

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

INVESTIGACION EN MEDICINA

FRECUENCIA, CAUSAS Y MOMENTO DE SUSPENSION

PREMATURA DE DOBLE ANTIAGREGACION TRAS IMPLANTE

DE STENT FARMACOACTIVOS

Oliva Concepción Fernández Cimadevilla



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

INVESTIGACION EN MEDICINA

**FRECUENCIA, CAUSAS Y MOMENTO DE SUSPENSION
PREMATURA DE DOBLE ANTIAGREGACION TRAS IMPLANTE
DE STENT FARMACOACTIVOS**

Oliva Concepción Fernández Cimadevilla

INTRODUCTION

Drug eluting stents (DES) have dramatically improved the results of percutaneous interventions reducing the restenosis rate in comparison with bare metal stents. The ACC/AHA/SCAI and European Guidelines recommend one year of double antiplatelet therapy (DAT) with aspirin and clopidogrel after DES to avoid late stent thrombosis.

After the European Cardiology Meeting in 2006 in Barcelona serious concerns arised related with the safety of DES. As discontinuation of DAT is the most important factor of late stent thrombosis, several documents have been published to underline the importance of the compliance to DAT. Previously to that date, there was not a consciousness of the relevance of the compliance to DAT. In this way, in the PREMIER registry with patients treated with DES between January 2003 and June 2004 in 19 US centers in a period when the guidelines recommended only 3 months after Cypher stent and 6 months with Taxus, as many as 13,6 % of patients discontinued the thienopyridine therapy at 30 days.

The purpose of the study is to determine the incidence and causes of premature DAT discontinuation in the first year in a cohort of consecutive patients treated with DES in one center three years after the PREMIER registry, in a period when the importance of compliance to DAT has been repeatedly emphasized. Additionally, we wanted to determine if the events caused by the premature discontinuaion were limited to the first semester.

METHODS

Design: Prospective study of a cohort of patients in one center.

Patients: All the consecutive patients treated with at least one DES in an University Hospital between 1st October 2006 and 30th September 2007 were prospectively followed by telephone contact during the first year. All the patients signed the informed consent for the percutaneous coronary intervention (PCI). The information was recruited once every three months directly from the patient or a first grade relative in case of decease. Current status of the patient and cause of death in case of decease, medical therapy, date of discontinuation of DAT and duration and cause of discontinuation were registered.

Statistical analysis: Continuous variables with normal distribution are expressed as mean and standard deviation and qualitative variables as absolute value and percentage. Comparison of quantitative variables was done with t-Student test and the χ^2 for qualitative variables. The mortality of both groups depending on the adherence to DAT therapy were compared with Kaplan Meier analysis. A multivariable logistic-regression analysis was performed to identify predictors of discontinuing DAT therapy. As the number of events was small for prediction purposes we restricted the selection of variables to those that might be relevant based on clinical experience, previous studies and univariate analysis. Odds ratios, 95 % confidence intervals and the p value were calculated. We also determined the influence of discontinuation of double therapy in mortality and stent thrombosis with a regression model. Probability values <0.05 were considered statistically significant. The results were analyzed with SPSS[®] version 15.0.

RESULTS

Between 1st October 2006 and 30th September 2007 DES were used in 382 patients with a mean age of 67.4 ± 10.3 years, 28.5 % were females and diabetes was present in 34.6 %. Renal insufficiency was present in 15.7 % and 10.7 % of patients had hemoglobin ≤ 12 g/l. Forty-nine patients (12.8 %) discontinued prematurely the DAT and sixteen of them (3.1 %) during the first 30 days. The most frequent cause was non-cardiac surgery in 17 (34.6 % of the patients with premature discontinuation), followed by oral anticoagulation in 7 (14.3 %) and hemorrhage also in 7 (14.3 %). Twenty-seven patients (7.1%) died. Twelve deaths occurred during hospital admission and all of them were cases of primary angioplasty and/or cardiogenic shock. There were 2 non-cardiac deaths during the follow-up. One of them 25 days after DAT discontinuation due to a severe intracranial bleeding whilst the patient was on dual therapy. The other 13 were cardiac related and were distributed as definite stent thrombosis of the ARC in 1 case, probable in 5 and possible in the remaining 7. Two of them occurred during the first month after the index procedure. Besides this, there was 1 case of non-fatal definite stent thrombosis during the follow-up. The role of DAT discontinuation in mortality and stent thrombosis was determined with a regression model including the proper DAT,

total stent length, diabetes, level of creatinine and ejection fraction. The variables present in the final model were premature discontinuation, stent length and creatinine. Premature discontinuation was strongly associated with cardiac mortality and non-fatal stent thrombosis (OR 7.03 IC 95% 2.03-24.7 p=0.002) and all-caused mortality and non-fatal stent thrombosis (OR 11.7 IC 95% 3.42-40.48 p<0.000). Areas under ROC curve were 0.863 (IC95% 0.797-0.929 p<0.000) and 0.881 (IC95% 0.820-0.942 p<0.000) respectively. Eight patients of the 49 who discontinued the DAT died or suffered non-fatal stent thrombosis during the follow-up. Importantly, despite all but one discontinued the therapy in the first semester, the moment of the event was in the second in 5 of the 7 patients. A multivariate analysis was performed based in the variables that might be related with the premature discontinuation in the univariate analysis or based on clinical experience. The variables tested in the multivariate analysis were gender, age, hemoglobin, marital status, instructions related with DAT at discharge and follow-up by cardiologist. Only male gender, level of hemoglobin and marital status (single and divorced) behaved as independent predictors of premature discontinuation.

DISCUSSION

We studied the adherence to double antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel during the first year after drug eluting stents in a period when the consequences of premature discontinuation have been clearly demonstrated. The main findings are 1) almost one every eight patients discontinued the double antiplatelet therapy during the first year 2) the most frequent cause was non-cardiac surgery followed by oral anticoagulation and bleeding 3) premature discontinuation was strongly associated with all-cause mortality and cardiac mortality 4) despite the discontinuation was done in the first semester in most of the patients who died or suffered non-fatal definite stent thrombosis in the follow-up period, the majority of deaths occurred in the second semester 5) the factors associated with discontinuation were male gender, level of hemoglobin and marital status single or divorced.

Frequency of discontinuation: In our study 12.8 % of patients discontinued prematurely the DAT. Although this percentage still needs to be reduced, it is clearly lower than the observed in previous series. In our study, with patients

between October 2006 and September 2007 the percentage of adherence is much higher.

Events and time of events: Premature discontinuation of DAT has behaved as the most important factor of stent thrombosis. We observed a strong relation between premature DAT discontinuation and the combined end-points of all-cause mortality and stent thrombosis and cardiac mortality and stent thrombosis. A temporal relation between clopidogrel cessation and stent thrombosis has been clearly demonstrated. Current guidelines recommend 12 months of double therapy after DES. However, some authors have indicated that the deaths occur during the first six months after stent implantation and they postulate that it might be enough with only six months of DAT. Some findings in our study indicate a different conclusion. On one hand, we had one case of late stent thrombosis on day 363 in a patient who discontinued the DAT on day 344 due to a non-cardiac surgery. On the other hand we also observed that most of the events occurred in the second semester. Fifteen patients died during the follow-up period and one had a non-fatal definite stent thrombosis and of them, eight had discontinued prematurely the DAT. Importantly, despite all but one discontinued the therapy in the first semester, the moment of the event was in the second semester in 5 of the 7 patients, with a very long interval between the discontinuation and the event in these five patients (120, 160, 180, 190 and 204 days). Finally, in our series the events occurred mostly in patients who quit the medication for prolonged periods of time: of the forty-nine patients who discontinued the DAT seventeen of them did it for a period inferior to fifteen days and only one patient had a possible stent thrombosis. It was a patient who needed a non-cardiac surgery and discontinued the clopidogrel on day 76 and died five days later due to cardiac death.

Causes: The most important cause of premature discontinuation was non-cardiac surgery, followed by oral anticoagulation and hemorrhage. In our series poor adherence was clearly lower than in former studies.

Factors associated with premature discontinuation: Male gender, marital status single or divorced and level of hemoglobin behaved as independent predictors of premature discontinuation in our study. The characteristics of our population and the period of recruitment may have conditioned the importance of some

factors. Thus, although previous studies have addressed the relation between the patient's economical and insurance status and the adherence to therapy the public character of our Health System that provides an universal coverage may have blunted this factor. Finally, as the present cohort is posterior to the European Meeting of 2006 the instructions given at discharge probably have been much more strict and complete than in PREMIER with less variability between patients, minimizing the effect of this variable.

LIMITATIONS

This is a single center study and the analysis of the variables associated with the premature discontinuation might be influenced by the specific characteristics of the population, such as percentage of patients with university degree, medical instructions given at discharge or percentage of patients followed by a cardiologist vs. primary physician. Besides this, the information related with discontinuation of antiplatelet therapy was obtained by telephone contact and there may be an underestimation. Finally, it can not be excluded that some of the fatal events may have been caused by other factors than adherence to clopidogrel because non adherence to clopidogrel may be associated with non compliance to other cardiac medications or less severe life style control.

CONCLUSIONS

Almost one every eight patients discontinued the double antiplatelet therapy during the first year. The most frequent cause was non-cardiac surgery followed by oral anticoagulation and bleeding. Poor compliance to double therapy was strongly associated with all-cause and cardiac mortality. Despite the discontinuation was done in the first semester in most of the patients who died or suffered non-fatal stent thrombosis in the follow-up period, the majority of events occurred in the second semester. The factors associated with premature discontinuation were male gender, level of hemoglobin and marital status single or divorced.

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE _____ /
SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN _____

*A mi hija Carla, porque aun sin saberlo ha cambiado la perspectiva de mi
vida*

*A Alfredo y a mis padres y
hermanos, por su apoyo y confianza incondicional*

Agradecimientos

Quisiera agradecer al **Dr. César Morís de la Tassa**, Director de esta Tesis Doctoral, la confianza depositada y su colaboración en la realización de este proyecto.

Al **Dr. Iñigo Lozano Martínez- Luengas**, Co-director de esta Tesis Doctoral, pero sobre todo amigo, mentor y compañero de trabajo por su apoyo desde el inicio del desarrollo de este proyecto, por su dedicación incondicional y por su paciencia, constancia y esfuerzo, sin los cuales no hubiera sido posible el desarrollo de este trabajo.

A todo el personal de la sección de Hemodinámica del Hospital Universitario Central de Asturias, por la importante parte que también tienen en este trabajo.

A todas las personas que quiero, familia y amigos, que siempre están a mi lado en los buenos y los malos momentos.

A todos los enfermos del Servicio de Cardiología, que han colaborado de forma desinteresada y generosa y que constituyen la base de este trabajo.

INDICE

I- INTRODUCCION	23
1- Mecanismo de acción e indicaciones del stent intracoronario	24
2- Stent farmacoactivo. Definición y tipos. Stent farmacoactivos de primera y segunda generación.	25
2.1. Stent de sirolimus.....	25
2.2. Stent de paclitaxel.....	26
2.3. Stent de everolimus.....	28
2.4. Stent de zotarolimus.....	31
2.5. Stent de biolimus	34
3- Definición de trombosis del stent farmacoactivo.....	35
4- Mortalidad e infarto secundarios a trombosis del stent	36
5- Trombosis de stent farmacoactivo en el primer año.....	38
5.1. Incidencia	38
5.2. Predictores de trombosis en el primer año	38
5.3. Suspensión de doble antiagregación en el primer año y trombosis.....	41
6- Trombosis muy tardía del stent y factores predictores.....	45
6.1. Incidencia de trombosis muy tardía	45
6.2. Factores predictores de trombosis muy tardía	47
7- Indicaciones off-label y trombosis de stent farmacoactivo.....	50
8- Stent farmacoactivo en el síndrome coronario y trombosis.....	51

9- Tipo de stent farmacoactivo y trombosis	53
10- Tiempo de terapia recomendada con doble antiagregación tras el implante de stent farmacoactivo	54
11-Utilidad de terapia prolongada de doble antiagregación tras el primer año de implante.....	56
12 - Falta de respuesta a agentes antiplaquetarios como factor de riesgo de trombosis de stent farmacoactivo.....	59
13 - Interacción del clopidogrel con otros fármacos.....	64
14 - Factores predictores de suspensión de doble antiagregación tras implante de stent farmacoactivo	66
15 -Suspensión de doble antiagregación por efectos secundarios adversos: papel de la hemorragia.....	71
16 - Doble antiagregación y anticoagulación oral.....	76
17 - Procedimientos endoscópicos o quirúrgicos.....	80
17.1 Procedimientos quirúrgicos.....	81
17.2 Procedimientos endoscópicos.....	85
17.3 Procedimientos dentales	86
18 - Recomendaciones ante la implantación de stent farmacoactivo.....	87
19 - Justificación del estudio.....	89
II - OBJETIVOS.....	91
III - MATERIAL Y MÉTODOS.....	93

IV-RESULTADOS	102
V-DISCUSIÓN	111
Frecuencia de interrupción.....	112
Incidencia y momento de los eventos	114
Causas.....	119
Factores asociados al cese prematuro de la doble antiagregación	122
VII-CONCLUSIONES	125
VIII-REFERENCIAS	127

ABREVIATURAS

SLF: Stent liberador de fármaco

BMS: Stent convencional

AAS: Aspirina

DAG: Doble antiagregación con aspirina y clopidogrel

ACO: Anticoagulación oral

SCA: Síndrome coronario agudo

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

ICP: Intervención coronaria percutánea

MACE: Combinado de eventos cardiovasculares mayores

CABG: Cirugía de revascularización coronaria

ACV: Accidente cerebrovascular

ARC: American Research Consortium

IVUS: Ultrasonidos intravasculares

I-INTRODUCCIÓN

1- MECANISMO DE ACCIÓN E INDICACIONES DEL STENT

INTRACORONARIO

El stent intracoronario consigue una disminución del porcentaje de estenosis por un mecanismo combinado de redistribución de placa en el interior de la lesión, desplazamiento de la misma hacia segmentos de referencia contiguos, expansión del vaso y embolización de la placa (1). El beneficio más importante está en la reducción de la tasa de reestenosis en comparación con la angioplastia con balón. Ésta se produce por una combinación de varios factores, como son el retroceso elástico, la formación de trombo, la proliferación de células musculares lisas y formación de matriz extracelular y finalmente los cambios geométricos crónicos debidos al remodelamiento vascular. El stent disminuye la tasa de reestenosis al actuar contra varios de estos mecanismos. A partir de estudios de seguimiento a largo plazo se sabe que la mayor pérdida se produce en los seis primeros meses (2). En dos estudios aleatorizados el uso del stent demostró una disminución en la tasa de reestenosis (3;4) confirmándose en estudios posteriores (5;6). El beneficio se producía como consecuencia de una menor pérdida tardía, pues a pesar de asociarse a una hiperplasia intimal mayor en comparación con la angioplastia con balón, la ganancia inicial era mucho mayor y por ello mantenía una ganancia neta también superior.

Sin embargo, el stent convencional todavía se asocia a tasas de reestenosis que dependiendo de las características de las lesiones, pueden llegar a ser altas. La braquiterapia demostró una disminución en la tasa de reestenosis pero a expensas de incrementar la tasa de trombosis (7). No es hasta la introducción de los stents liberadores de fármaco o stents farmacoactivos (SLF) cuando se objetiva una reducción de la reestenosis del 75 % respecto a los convencionales (8) y desde la aprobación de estos dispositivos su utilización ha sido exponencial (9). El mecanismo de acción de los SLF consiste en el recubrimiento del stent metálico con fármacos inhibidores de la proliferación intimal que se produce en respuesta a la lesión del vaso. Los fármacos utilizados son el sirolimus o rapamicina, el paclitaxel, everolimus, zotarolimus y el biolimus.

2. STENT FARMACOACTIVOS

2.1. STENT DE SIROLIMUS

El primer stent liberador de fármaco fue el de sirolimus o rapamicina (Cypher[®], Johnson & Johnson) y fue aprobado por la FDA en abril de 2003 a raíz de los primeros ensayos clínicos que demostraron beneficio clínico frente al stent convencional (8). La reestenosis del stent convencional era hasta la introducción del SLF un problema relevante que restringía la revascularización coronaria percutánea en ciertos escenarios, como es el caso de revascularización coronaria del tronco coronario izquierdo, lesiones

largas o de pequeño vaso donde el riesgo de reestenosis del stent convencional es muy alto. En el primer estudio observacional de pacientes con enfermedad de tronco coronario izquierdo tratados con stent de sirolimus se reportaron tanto una baja tasa de reestenosis como un beneficio clínico (10). En el estudio de Valgimigli et al (11) se compararon los eventos en el seguimiento a 1 año y medio con stent convencional vs. SLF en el tronco, con menores eventos con los SLF (24% vs. 45%, $p=0.01$).

Otro escenario clínico en que el stent de sirolimus fue superior al stent convencional fue en el caso de la revascularización de lesiones largas en pequeños vasos (E-SIRIUS)(12). El seguimiento a 9 meses resultó en un mayor diámetro luminal con SLF que clínicamente se tradujo en un beneficio clínico con menores tasas de nueva revascularización. También fue significativamente menor la tasa de eventos cardiovasculares mayores, pero solamente a expensas de la menor necesidad de revascularización, sin diferencias significativas en tasa de infarto de miocardio o mortalidad.

2.2. STENT DE PACLITAXEL

Posteriormente al stent de sirolimus emerge el stent de paclitaxel (Taxus[®], Boston Scientific) cuyo uso clínico comienza en el año 2003. El paclitaxel es un agente antiproliferativo que se usa en el tratamiento de algunos tumores sólidos, sobre todo mama y ovario, y actúa a nivel de la organización de los microtúbulos en la mitosis celular, inhibiendo la

proliferación y la migración celular (13). El uso del paclitaxel en pacientes con enfermedad coronaria ha sido ampliamente estudiado en los ensayos TAXUS (14;15). Variaciones usando diferentes plataformas metálicas y modificaciones farmacocinéticas (liberación lenta y moderada), pero con similar polímero, material y concentración de fármaco se utilizaron en los seis ensayos clínicos. Al igual que ocurrió con el stent de rapamicina, el stent Taxus ha sido probado en muy diferentes escenarios, comparado en ocasiones a los stents convencionales y también con el de sirolimus.

En el estudio TAXUS IV(16) se realizaron varios subanálisis de los 1314 pacientes incluidos. En lo que respecta al tamaño del vaso, los pacientes se clasificaron en tres grupos por diámetro del segmento tratado: ≤ 2.5 mm, entre 2.5-3 mm y ≥ 3 mm. En el de menor diámetro (≤ 2.5 mm, n=176), la tasa de reestenosis fue significativamente menor que con stent convencional (paclitaxel 10.2% vs. BMS 38.5%; p=0.001). Además, la necesidad de nueva revascularización a los 12 meses también fue significativamente menor con el paclitaxel (5.6% vs. 20.6%, p< 0.001). En este estudio no se obtuvieron diferencias en las tasas de muerte, infarto agudo de miocardio o trombosis de stent y no reflejan incidencias reseñables en cuanto a la seguridad del paclitaxel.

En el estudio TAXUS V(17) se investigó el papel del paclitaxel en lesiones complejas que requerían stents de larga longitud en vasos de pequeño diámetro y que precisaron en alto porcentaje varios stent

solapados. Se combinaron seis grupos de pacientes en función de la longitud y tipo de stent (paclitaxel o convencional). Comparados con los convencionales, los SLF redujeron la tasa de revascularización a los 9 meses del 15.7% al 8.6% ($p < 0.01$). No se observaron diferencias significativas para la tasa de muerte cardiaca o infarto (5.5% vs. 5.7%) ni trombosis de stent (0.7% en ambos grupos). La reestenosis angiográfica se redujo de un 33.9% a un 18.9% en la cohorte completa del estudio ($p < 0.001$), incluidos aquellos pacientes que recibieron stent de 2.25mm (49.4% vs. 31.2%; $P = 0.01$), de 4.0-mm (14.4% vs. 3.5%; $P = 0.02$) o múltiples stent (57.8% vs. 27.2%; $P < 0.001$). En definitiva, el stent de paclitaxel en lesiones angiográficamente complejas reduce de manera efectiva la reestenosis clínica y angiográfica.

En el TAXUS VI (18) de nuevo los resultados obtenidos fueron favorables al uso del stent de paclitaxel que demostró menor incidencia de reestenosis y de necesidad de revascularización (7.3% vs. 40.4%; $p < 0.0001$ y 5.0% vs. 29.7%; $p = 0.0003$ respectivamente).

2.3. STENT EVEROLIMUS (XIENCE V)

En el intento de desarrollar SLF seguros emerge el stent de everolimus, un agente antiproliferativo que inhibe la proliferación celular en el estadio tardío del ciclo celular y se libera desde un fluoropolímero biocompatible en un stent de cromocobalto. Los estudios preclínicos demostraron endotelización más rápida y reducción en la expresión de

moléculas de adhesión plaquetaria comparado con el sirolimus y el paclitaxel (19).

Los resultados del seguimiento clínico con stent de everolimus consisten en el seguimiento a 5 años de una de las primeras cohortes de pacientes (n=60) (20) objetivando a largo plazo un mantenimiento del efecto anti-reestenosis y nula tasa de trombosis, si bien es verdad que la cohorte de pacientes de este seguimiento es pequeña.

Los primeros estudios comparativos del stent de everolimus y paclitaxel fueron el SPIRIT II y SPIRIT III. En el SPIRIT II (N= 300) se demostró superioridad de los stents de everolimus frente a paclitaxel en la menor pérdida de lumen del vaso en los 6 primeros meses tras el implante. En el SPIRIT III (21) (n=1.002) se demostró una reducción significativa en el objetivo primario de pérdida luminal frente a paclitaxel en el seguimiento a 8 meses, pero además demostró no-inferioridad frente al paclitaxel en un combinado de muerte cardiovascular, infarto o isquemia derivada de la revascularización en el primer año de seguimiento.

En el estudio SPIRIT IV (22) se realizó un análisis comparativo entre los stents de everolimus y paclitaxel en una cohorte amplia de pacientes (n=3.687). En los pacientes en los que se revascularizaron al menos tres lesiones en el seguimiento clínico durante el primer año con el everolimus se obtuvo una reducción relativa del 38% en el objetivo primario de combinado de muerte cardíaca, infarto e isquemia derivada de la

revascularización y una reducción relativa del 45% en el secundario de isquemia derivada de la revascularización, sin diferencias en mortalidad. Los beneficios relativos del everolimus frente al paclitaxel fueron consistentes en cuanto al análisis de subgrupos examinados, con la excepción de pacientes diabéticos, donde no se encontraron diferencias. La tasa de trombosis de stent en el seguimiento durante el primer año también fue significativamente menor con everolimus.

En el SPIRIT V una cohorte de 2.700 pacientes con stent de everolimus se estudió de forma prospectiva en 93 centros. A un año, la mortalidad, infarto y necesidad de nueva revascularización fueron 1.1%, 3.5%, y 1.8% y la incidencia acumulada de trombosis definitiva y probable en el primer año fue 0,66 % (23).

El estudio COMPARE (24) con 1.800 pacientes revascularizados con everolimus o paclitaxel obtuvo resultados similares al SPIRIT IV con beneficio relativo en cuanto a disminución de eventos cardiovasculares mayores con everolimus, sin tampoco poder demostrar diferencias en el subgrupo de pacientes diabéticos.

En el SORT OUT-IV se evaluó de forma randomizada la no inferioridad del stent de everolimus y el de rapamicina. Se demostró no inferioridad del stent de everolimus e incluso mayor incidencia de trombosis de stent a los 9 y 18 meses con el stent de rapamicina (25). De la misma forma, en el estudio ESSENCE-DIABETES se confirmaron los

mismos resultados en diabéticos (26). Asimismo, en el estudio EXCELLENT el stent de everolimus demostró ser no inferior al de sirolimus (27).

En el contexto de la enfermedad del tronco, el stent de everolimus ha mostrado muy buenos resultados. En una cohorte de 390 pacientes tratados con stent de everolimus o paclitaxel la tasa de eventos fue mucho menor con el de everolimus(28).

2.4. STENT DE ZOTAROLIMUS

El stent de zotarolimus forma parte del grupo de stent farmacoactivos de segunda generación. Este sistema combina el stent de cromocobalto con el zotarolimus, agente antiproliferativo (Abbott Park, Chicago, Illinois) y un polímero biocompatible de fosforilcolina. El estudio ENDEAVOR II (29) es un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado y doble ciego realizado en 1.197 pacientes revascularizados con stent de zotarolimus o stent convencional. El stent de zotarolimus redujo de manera significativa la incidencia de reestenosis clínica y angiográfica a los 9 meses de seguimiento. La incidencia de eventos cardiovasculares mayores se redujo del 14.4% con el stent convencional al 7.3% con el stent de zotarolimus ($p < 0.0001$).

Meredith et al (30) publicaron recientemente los resultados de un seguimiento a 5 años de la primera cohorte de pacientes revascularizados con stent de zotarolimus. En este estudio se demuestra la eficacia y

seguridad a 5 años del stent Endeavor en una cohorte de 100 pacientes. En el seguimiento no hubo casos de muerte relacionada con enfermedad cardiovascular. Entre el primer y el quinto año de seguimiento sólo un paciente requirió revascularización de la lesión con stent de zotarolimus. La incidencia acumulada de eventos en cinco años fue del 7.2%, con un pequeño aumento de la tasa de MACE desde el primer año por mortalidad no cardíaca. Sólo hubo un caso de trombosis de stent precoz (décimo día post-implante). Además de estos resultados clínicos, la evaluación de los resultados angiográficos en cuanto a la proliferación neointimal en el seguimiento fue similar a la encontrada en ensayos clínicos con otros tipos de stents farmacoactivos como el de paclitaxel y discretamente superior a la observada en estudios con los stents de sirolimus o everolimus. El stent de zotarolimus se asocia a baja tasa de reestenosis y revascularización como ya se había demostrado en seguimientos a menor plazo como el del estudio ENDEAVOR I (31). Por tanto cabe plantearse si las discretas diferencias entre SLF en cuanto al volumen neointimal en el seguimiento se traducen realmente en resultados o diferencias clínicas. Los excelentes resultados a 5 años del stent Endeavor parecen obviar estas diferencias angiográficas.

También se han realizado análisis comparativos para evaluar la eficacia y seguridad del stent de zotarolimus con SLF. En el ENDEAVOR IV (32) se compararon los stent de zotarolimus y paclitaxel en términos de seguridad y eficacia. En el seguimiento angiográfico se objetivó mayor

pérdida tardía en los pacientes con zotarolimus, resultados comparables con estudios previos. Sin embargo a pesar de inducir menor hiperplasia intimal, la necesidad de revascularización fue similar en los dos tipos de stent en el primer año de seguimiento, sin haber diferencias significativas en los subgrupos de mayor riesgo de reestenosis (diabéticos, lesiones largas, vasos pequeños y revascularización múltiple).

El estudio RESOLUTE (33) analiza el papel de un nuevo stent de zotarolimus con un polímero hidrofílico que favorece tanto la biocompatibilidad como la liberación del fármaco. Los resultados clínicos a 2 años de seguimiento de una cohorte de 139 pacientes fueron muy satisfactorios con baja incidencia de eventos y trombosis de stent.

En el estudio comparativo del stent Resolute frente al de everolimus de Von Birgelen et al (34) no se demostraron diferencias significativas en la tasa de trombosis entre los dos tipos de stent farmacoactivos tanto al año como a los dos años (35). Del mismo modo, en un metanálisis de 13.709 pacientes que comparó los resultados de los dos stents con zotarolimus (Endeavor y Resolute) entre sí y con otros stents farmacoactivos de la familia de los -limus se evidenció que no había diferencias entre estos últimos y el Resolute en revascularización, infarto, muerte o trombosis, pero que sí existía aumento de tasa de revascularización entre todos y el stent Endeavor, sin diferencias en los otros parámetros (36). Tampoco se encontraron diferencias entre el stent de everolimus y el Resolute en dos

cohortes compuestas por pacientes del registro coreano de stent Resolute y el estudio randomizado EXCELLENT (27). Por último, en un subestudio del Resolute All Corners las lesiones complejas se asociaron a mayor incidencia de eventos pero no hubo diferencias con los resultados obtenidos con los pacientes tratados con stent de everolimus (37).

En otro estudio randomizado se comparó la incidencia de trombosis de stent a los 3 años entre el Resolute y el Cypher, y no se encontraron diferencias entre los dos grupos. La doble antiagregación se siguió en el 96 % de los casos al alta, 88 % en el primer año, 37 % a los dos años y 33 % a los tres años (38).

En el contexto de la diabetes, el seguimiento a dos años del stent Resolute demostró muy buenos resultados, con eficacia similar entre los pacientes no diabéticos y los diabéticos no insulino dependientes. Los pacientes con diabetes que requieren insulina sí representan un grupo de mayor riesgo con inferiores resultados (39).

2.5. STENT DE BIOLIMUS

El stent de biolimus comenzó a utilizarse en la práctica clínica en el año 2005. En el estudio STEALTH (40) se aleatorizaron 120 pacientes a recibir stent convencional o biolimus y a los 6 meses demostró ser igualmente seguro y una reducción del calibre del vaso significativamente menor, aunque esto no se tradujo clínicamente en una menor necesidad de revascularización.

Posteriormente se fueron publicando resultados del estudio LEADERS (41). En 2008, en un análisis comparativo frente a sirolimus, se demostró equidad en los eventos a 9 meses de seguimiento. En el estudio CUSTOM-II se evaluó la eficacia y seguridad del stent de biolimus en el seguimiento angiográfico a 6 meses y clínico a 12 meses (42). Recientemente se han publicado resultados del seguimiento comparativo a tres años en pacientes revascularizados con biolimus o sirolimus, habiendo una ligera tendencia con el biolimus a menor tasa de eventos en el subgrupo de pacientes revascularizados en el contexto de SCACEST y también a cuatro años, donde parece que hay una tendencia a menor tasa de trombosis muy tardía (43).

En el estudio COMPARE-II el stent con biolimus y polímero biodegradable demostró similares resultados al de everolimus (44) y en el COMFORTABLE-AMI se demostró la superioridad del stent con biolimus con polímero biodegradable y el stent convencional en el contexto de la ICP primaria (45).

3. DEFINICIÓN DE TROMBOSIS DE SLF

La ARC (Academic Research Consortium) clasifica la trombosis de stent dependiendo del momento del evento en: aguda (en las primeras 24 horas tras el implante), subaguda (después de las primeras 24 horas hasta

el día 30), tardía (entre el día 30 y hasta el primer año) y muy tardía (>1 año tras la implantación).

Una segunda clasificación de la ARC hace referencia a la probabilidad de que un evento clínico esté provocado por una trombosis de stent. Así, se define como *trombosis definitiva* la que se demuestra angiográficamente o en la necropsia tras un síndrome coronario agudo (SCA); *probable* cuando se produce una muerte no atribuible a otra causa en los primeros 30 días tras el implante del SLF o cuando se produce un SCA en el territorio revascularizado con el SLF cuando no hay una confirmación angiográfica. Por último, define la trombosis como *posible*, como una muerte no atribuible a otras causas después del día 30 de implantación o de un SCA en territorio revascularizado con SLF sin evidencia angiográfica (46).

4- MORTALIDAD E INFARTO DE MIOCARDIO SECUNDARIA A TROMBOSIS DEL STENT

Inicialmente se objetivó una incidencia de infarto agudo de miocardio tras el implante de SLF superior a la encontrada con los stent convencionales y esto provocó una situación de alarma y una necesidad de identificar los factores predictores de trombosis de SLF. En el seguimiento de Iakovou (47) se encontró una incidencia de trombosis subaguda del 0.6% y tardía del 0.7%, asociada a una elevada mortalidad (45%). A raíz

de la publicación del estudio BASKET-LATE (48) en marzo de 2006 se inició un debate acerca del potencial peligro de los SLF en el seguimiento a largo plazo y dado que en ese momento existían pocos estudios de seguimiento a más de un año, la FDA recomendaba precaución en su uso con ajuste a las indicaciones previamente establecidas (on-label). En dicho estudio 746 pacientes que habían sido randomizados a stent convencional o SLF y que estaban libres de eventos después de 6 meses (cuando se suspendía el clopidogrel), fueron seguidos durante 12 meses más. Durante este periodo de seguimiento, la incidencia de muerte e infarto no fatal fueron superiores en el grupo de SLF que en el grupo de stents convencionales (4.9% vs. 1.3%). Sin embargo, este aumento en eventos mayores en el grupo de SLF era mucho más llamativo que la diferencia en tasas de trombosis definitiva o posible entre ambos grupos según las definiciones de la ARC (2.6% en el grupo SLF vs. 1.3% en el grupo con stent convencional). A raíz de esta controversia fueron muchos los centros que iniciaron análisis de los eventos de trombosis y morbimortalidad en el seguimiento en pacientes que tenían implantado SLF, obteniéndose resultados muy variables que provocaron un aumento creciente de la controversia y la necesidad de nuevos seguimientos con mayor número de pacientes y a más largo plazo.

5- TROMBOSIS DE SLF EN EL PRIMER AÑO

5.1 INCIDENCIA DE TROMBOSIS EN EL PRIMER AÑO

Varios ensayos prospectivos se realizaron para determinar la incidencia de trombosis de SLF. En este sentido, la incidencia de trombosis temprana (aguda o subaguda) de SLF alcanza una incidencia del 1 % en una cohorte de 2006 pacientes tratados con SLF (sirolimus o paclitaxel) y en el seguimiento se describió una incidencia de trombosis tardía (definida como trombosis de stent demostrada angiográficamente asociada con síntomas agudos después de 30 días tras su implantación) del 0.35% en el primer año (49). No se observó trombosis tardía en pacientes que estaban con doble terapia antiagregante (aspirina y clopidogrel), pero sí en pacientes que bien habían suspendido ambas o bien se encontraban en monoterapia con aspirina. Los autores de este estudio sugieren por tanto la importancia del mantenimiento de la doble antiagregación más allá de los treinta primeros días tras el implante y el aumento del riesgo de trombosis de SLF tanto con la suspensión total de la misma como con la monoterapia con aspirina.

5.2. FACTORES PREDICTORES DE TROMBOSIS DE SLF EN EL PRIMER AÑO

Los factores identificados como predictores independientes de la trombosis tanto en el procedimiento como en el seguimiento posterior han sido exhaustivamente evaluados en diversos estudios. Los predictores de

trombosis subaguda del SLF fueron la discontinuación de la doble antiagregación, insuficiencia renal, diabetes, lesiones bifurcadas y la fracción de eyección deprimida (47) y en otras series, la angioplastia primaria en el contexto de síndrome coronario agudo con elevación de ST (SCACEST), la longitud total de los SLF (50), la angioplastia sobre la arteria descendente anterior (51), la presencia de lesión intermedia (50-75%) bien anterior o bien distal a la lesión revascularizada con stent (52), los pacientes con respuesta disminuida al clopidogrel medida mediante test de agregación plaquetaria (53) y la respuesta plaquetaria residual aumentada post-intervencionismo (54).

Los factores predictores de la *trombosis tardía* fueron la discontinuación precoz de la doble antiagregación, las lesiones bifurcadas, la fracción de eyección deprimida (47;52) y en otras series también la insuficiencia renal y la diabetes (55), la angioplastia en el contexto del SCACEST, la longitud total del stent, la angioplastia sobre la arteria descendente anterior (51), un índice de masa corporal en posible relación con una dosis de antiagregación no ajustada por peso del paciente (56) y la presencia elevada en suero de biomarcadores de disfunción endotelial como el VCAM-1 y Vwf, sugiriendo que la disfunción endotelial puede ser un factor importante predictor de trombosis tardía y muy tardía de SLF (57). En el estudio de Collins et al (58) la raza negra resultó ser un factor predictor independiente de riesgo de trombosis tardía, a pesar de

objetivarse mayor adherencia a la terapia antiagregante de estos pacientes con respecto a los individuos de raza blanca.

Se ha llegado a elaborar un score de riesgo para predecir aquellos pacientes más susceptibles de sufrir una trombosis de SLF en el primer año tras su implantación (59). Siguiendo los criterios de definición de la ARC para trombosis de SLF en una serie de más de 7.000 pacientes de los registros ARRIVE 1 y ARRIVE 2, se analizaron las características clínicas y angiográficas de los pacientes que se asociaban a mayor probabilidad de SLF, resultando significativas las ocho características siguientes: discontinuación de doble antiagregación antes de los 6 meses, diabetes insulínica, fumadores, implantación de stent en el tronco coronario izquierdo, múltiple implantación de stents, longitud de la lesión >28 mm, lesiones calcificadas y diámetro del vaso <3 mm. Con estas 8 variables se realizó un score de riesgo (0-24 puntos) y se estableció un riesgo bajo (0-6), medio (7-13) o alto (14-24) con riesgo anual de trombosis de 0.8%, 3.6% y 12.6% para cada grupo respectivamente. La mayoría de los pacientes de la serie (5.341 pacientes) se encontraban en el riesgo bajo y muy pocos (119 pacientes) fueron categorizados como alto riesgo. En este score no se incluyó la insuficiencia renal, factor predictor en otras series, y el motivo fue la baja incidencia de insuficiencia renal crónica que presentaban los pacientes.

En el metaanálisis de Martín Reyes (60) la incidencia de trombosis de SLF en el primer año fue independiente del tipo de stent implantado (de primera generación, sirolimus o paclitaxel, o de segunda generación, everolimus o zotarolimus).

La resistencia a la aspirina o al clopidogrel parece ser una causa poco probable de trombosis de stent, puesto que el 94% de los eventos de trombosis analizados en esta serie sucedieron tras la suspensión de la doble antiagregación o del clopidogrel.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) son otro subgrupo de pacientes donde se ha demostrado que la incidencia de trombosis de SLF en el primer año de seguimiento es significativamente mayor (61).

5.3. SUSPENSIÓN DE DOBLE ANTIAGREGACION EN EL PRIMER AÑO Y TROMBOSIS DE SLF

La suspensión de la doble antiagregación (bien aspirina y clopidogrel o bien uno de ellos solamente) es un hecho frecuente en las primeras series (hasta el 6.3% de los pacientes de la serie de Park (50) abandonaban la doble antiagregación antes del año y el 3.3% antes de 6 meses de tratamiento) y esta discontinuación se asocia a mayor tasa de trombosis de stent (el 66% de los pacientes con trombosis tardía de stent habían abandonado por completo o parcialmente la doble antiagregación).

Hasta el año 2006 poco se conocía acerca de la utilidad de mantener el tratamiento con doble antiagregación más allá de los 6 meses tras el implante del stent y de hecho las recomendaciones hasta esa fecha eran entre 3 y 6 meses dependiendo del tipo de stent implantado. La incidencia acumulada de trombosis de SLF de sirolimus o paclitaxel en pacientes que recibieron doble antiagregación únicamente durante los primeros 6 meses post-implante ha sido reportada de un 1.4% en el seguimiento de Steinwender (62). La relación entre trombosis de stent y suspensión de doble antiagregación ya se objetivaba en varios de los primeros seguimientos, por lo que en el año 2006 la FDA ya empezó a recomendar la doble antiagregación durante el primer año independientemente del tipo de SLF como indicación clase I en pacientes que no tuvieran alto riesgo de sangrado. Arioldi y cols (63) publicaron los resultados del estudio de cohortes de 3.021 pacientes consecutivos revascularizados con SLF entre el año 2002 y 2004 en los que específicamente se recolectó información sobre la doble antiagregación y analizaron la relación entre la trombosis y la medicación en un seguimiento hasta 18 meses. El objetivo primario de este estudio fue determinar la incidencia de trombosis definida de acuerdo con los criterios de la ARC. Durante el seguimiento hubo una incidencia de trombosis del 1.9%, con documentación angiográfica en un 90% de los casos. Después de 6 meses tras la implantación del SLF, más de la mitad de los pacientes estaban tomando sólo aspirina y después del año de

seguimiento, el 75% de los pacientes o bien tomaban sólo aspirina o bien ningún antiagregante plaquetario. No se encontraron diferencias en las características basales entre el grupo de pacientes que estaban tomando la doble antiagregación en el momento de la trombosis de stent y aquellos en los que se había suspendido. En el análisis de los factores predictores de trombosis del stent cabe destacar que aunque los autores deducen que la suspensión del clopidogrel antes de los 6 primeros meses de tratamiento es el factor predictor de trombosis de stent más importante, esta relación no se demuestra a partir de los 6 meses en adelante. Además objetivan una relación temporal entre la suspensión del clopidogrel y el momento de la trombosis, siendo una media de 13.5 días en el caso de suspensión antes de los 6 meses frente a los 90 días de media en el caso de la suspensión después de 6 meses tras la implantación del stent. En otro estudio con un stent de sirolimus con polímero biodegradable no se encontró beneficio con la prolongación de la DAG más de 6 meses en un seguimiento de tres años (64).

Hodgson (65) sugiere ya el reto terapéutico que supone la necesidad de suspensión de todo o parte de la doble antiagregación en caso de necesidad como las intervenciones quirúrgicas, incidiendo en la carencia de pautas de tratamiento alternativas seguras que hayan demostrado equipararse a la DAG y que pudieran servir por tanto de “puente a cirugía”.

La relación entre la suspensión de la doble antiagregación y trombosis tardía de stent resultó ser estrecha en un análisis de casos con dicha complicación (66). La media de días transcurridos hasta la aparición de eventos clínicos fue de 7 en pacientes en los que se suspendió la doble antiagregación tras implantación de SLF. Si solo se suspendía el clopidogrel manteniendo la aspirina, la media de días hasta la aparición de evento clínico fue de 30 días y si no se suspendía medicación la media de días hasta el evento era de 242 días, por lo que estos autores llegan a la conclusión de que es razonable mantener al menos la aspirina en caso de intervención quirúrgica u otra circunstancia que obligue a la suspensión parcial de la doble antiagregación, durante por lo menos los doce primeros meses como recomienda la FDA.

En el subanálisis de los estudios TAXUS (67) donde se analizó la tasa de trombosis del stent de paclitaxel en un seguimiento a tres años se objetivó un aumento discreto de la tasa de trombosis de stent (0.4%) después de 6 meses de implante comparada con la de los stent convencionales y ya se sugería la asociación importante entre los pacientes con SLF y trombosis tardía y la suspensión previa del clopidogrel a pesar de mantener el tratamiento con ácido acetil-salicílico.

En el estudio MATRIX (68) se demostró también que los pacientes con SLF que se adherían correctamente a la doble antiagregación a los seis

meses de seguimiento tenían menos mortalidad que aquellos pacientes que habían abandonado todo o parte (2% vs. 5.3%).

En el estudio de Wenaweser (69) la definición de trombosis de stent sólo se admitía con diagnóstico angiográfico (trombosis definitiva). El tiempo mínimo de doble terapia antiagregante era variable a criterio de su médico, entre 3 y 12 meses dependiendo de factores como la longitud total del stent implantado, número de stents o lesiones bifurcadas. En los pacientes que tenían indicación de anticoagulación oral se recomendó triple terapia los tres primeros meses y posteriormente abandono del clopidogrel. La terapia con ácido acetil salicílico se indicó de por vida en todos los pacientes. A pesar de ello de los 61 pacientes con trombosis tardía del stent, 13 (21.3%) no habían abandonado la doble terapia con aspirina y clopidogrel, por lo que la terapia antiagregante no parece ser el único factor implicado en la trombosis.

6- TROMBOSIS MUY TARDIA Y FACTORES PREDICTORES

6.1. INCIDENCIA DE TROMBOSIS MUY TARDÍA DE SLF

En la literatura se encuentran con frecuencia casos aislados de trombosis muy tardía de SLF en relación con la suspensión de clopidogrel o doble antiagregación, algunos con graves consecuencias (70-73).

La incidencia de trombosis muy tardía de SLF tiene una incidencia constante de 0.6%-0.9% entre el primer y tercer año según diferentes

estudios (55;69;74) y parece haber una relación entre la suspensión del clopidogrel y la concurrencia de un mayor periodo de riesgo en los primeros 30 días tras la suspensión del mismo que no se justifica por un efecto “rebote” en la actividad plaquetaria (75).

Uno de los primeros estudios de casos-controles (76) realizado en el que se comparaban las tasas de trombosis de stent tras implantación de SLF frente a convencionales en el seguimiento a 4 años no arrojó diferencias significativas en cuanto a la tasa de trombosis en ambos grupos y tampoco en el análisis por subgrupos comparando independientemente los stents de sirolimus y de paclitaxel. Sin embargo, los autores reconocen la baja potencia del estudio para hallar diferencias estadísticamente significativas dada la baja incidencia de trombosis y que por tanto son necesarios estudios de seguimiento de mayor número de pacientes y a más largo plazo para determinar posibles diferencias.

En otro estudio de seguimiento a 4 años tras la implantación de SLF en 508 pacientes (77) no se demostraron diferencias con el grupo control (450 pacientes con stent convencional) en la mortalidad global ni en la mortalidad cardiaca en los cuatro años del seguimiento. Tampoco en la trombosis de stent en el primer año de seguimiento, pero si se demostró mayor tasa de trombosis muy tardía en el grupo de pacientes con SLF.

Como consecuencia de este incremento de riesgo de trombosis a largo plazo que se evidenció en todos los estudios descritos anteriormente

se empezó a reevaluar el beneficio global de los SLF sobre los stent convencionales porque a pesar de la menor tasa de revascularización en el seguimiento la trombosis tardía es una realidad que se asocia a alta tasa de morbimortalidad.

6.2. FACTORES PREDICTORES DE TROMBOSIS MUY TARDÍA DE SLF

Los casos de trombosis muy tardía de SLF en pacientes que se adhieren a la DAG no son anecdóticos (78) por lo que múltiples estudios han tratado de identificar los factores predictores de trombosis muy tardía de SLF. Los resultados han sido similares en todos ellos con diferentes niveles de significación. Así, en el seguimiento de Mishkel et al (79) se identificaron los siguientes: edad, tabaquismo, lesiones bifurcadas, oclusiones crónicas, indicaciones off-label y angioplastia previa.

El papel de la DAG es el factor predictor de trombosis de SLF más estudiado en diferentes series y registros con resultados divergentes en función del tiempo de mantenimiento de la misma. En el registro ESTROFA (51) en el que se analizó la incidencia de trombosis de SLF en un seguimiento a tres años en 23.500 pacientes, la incidencia acumulada de trombosis de stent fue del 2% a tres años y aproximadamente una tercera parte de los pacientes que sufrieron trombosis de stent habían suspendido previamente la doble antiagregación.

En el registro danés (80) con 12.395 pacientes revascularizados con SLF o convencional el tiempo mínimo recomendado de doble antiagregación fue de 1 año independientemente del tipo de stent implantado y el ácido acetilsalicílico de por vida. No se objetivaron mayores tasas de trombosis según la definición de la ARC ni de infarto en el seguimiento a 12 meses. Sin embargo, analizando los eventos entre los meses 12 y 15 si se observaron diferencias en la incidencia tanto de trombosis definitiva como en la tasa de infarto que fueron superiores en el grupo de SLF, aunque no se demostró diferencia en la mortalidad por cualquier causa en ambos grupos y la necesidad de nueva revascularización por reestenosis se redujo en 43%. Parece por tanto que existe una relación entre la suspensión de doble antiagregación al cabo del primer año y la aparición de eventos clínicos adversos.

En otros estudios no se ha demostrado claramente la relación entre suspensión de doble antiagregación y trombosis muy tardía de SLF (79) puesto que hasta el 60 % de los pacientes que la presentaron estaban tomando doble antiagregación en el momento del evento, por lo que valorando el beneficio demostrado y el riesgo de sangrado no parece adecuado indicar sistemáticamente a todos los pacientes la toma de doble antiagregación tras el año de implante, aunque si podría plantearse esta actitud en pacientes con alto riesgo trombótico (81).

Analizando los factores asociados a la trombosis muy tardía de SLF, además de la ya comentada suspensión de DAG, otros seguimientos (69) demostraron relación significativa entre trombosis muy tardía y las siguientes variables: síndrome coronario agudo, edad más joven e implante de stent de paclitaxel. También se evaluó el papel que jugaban las características angiográficas de los pacientes revascularizados con SLF (en general más desfavorables por ser vasos de menor calibre, lesiones más largas o más complejas). En este sentido, también se ha demostrado que la aposición incompleta del SLF es un factor predictor de trombosis muy tardía (82;83), la cual se presenta en el 7- 21% según las series (84). En el caso de pacientes que han sufrido trombosis del SLF, el IVUS ha permitido detectar mala aposición hasta en el 50 % de los casos (79) por lo que puede ser una herramienta útil como guía en la implantación SLF en caso de necesidad de nueva revascularización. Conviene diferenciar la aposición incompleta "persistente" provocada en el mismo momento de la implantación del SLF de la aposición incompleta "adquirida", probablemente provocada por remodelado vascular positivo meses tras el implante (82).

También se ha recogido en casos aislados la posible relación de la hiperfunción plaquetaria como en la trombocitosis esencial con la trombosis del stent incluso en pacientes bajo tratamiento con doble antiagregación (85).

7- INDICACIONES OFF-LABEL Y TROMBOSIS DE SLF

Se ha comprobado relación entre las indicaciones off-label y la trombosis de stent. Hasta el 60% de las indicaciones en las que se utilizaba SLF eran indicaciones definidas por la FDA como “off-label” (enfermedad multivaso, síndrome coronario agudo, puentes de safena, lesiones bifurcadas, longitud total de la lesión >36 milímetros, fracción de eyección de VI < 25%, revascularización de tronco coronario izquierdo y oclusiones crónicas) y puede que sea este hecho y no una virtud intrínseca del SLF el que favoreciera la trombosis tardía y muy tardía (86) puesto que si se analiza la trombosis de SLF en las indicaciones “on-label”, no se objetivan mayores tasas de mortalidad ni de infarto y sí el beneficio constante de la menor necesidad de revascularización en el seguimiento. En este sentido y ante el creciente uso del SLF la FDA recomendaba en el año 2006 el ajuste lo más estrecho posible a las indicaciones “on-label” (87). En un seguimiento de 3.323 pacientes con SLF y donde al menos el 54% cumplían al menos una de las 9 indicaciones “off-label”, se objetivaron tasas significativamente mayores de infarto y de nueva revascularización tanto a los 6 como a los 12 meses.

El uso de SLF en indicaciones off-label se asocia con mayores tasas de eventos adversos, lo que pone de manifiesto la mayor complejidad en las lesiones revascularizadas con stent en los pacientes off-label (78). La

duración ideal de la doble antiagregación en pacientes con indicaciones off-label se desconoce, y probablemente debiera ser superior que en aquellos pacientes con indicaciones on-label aunque hasta la fecha la única recomendación evidente es mantenerla un año tras el implante de SLF.

8- IMPLANTE DE SLF EN EL CONTEXTO DE SCACEST Y TROMBOSIS DE SLF

La implantación de SLF en el contexto de la fase aguda del SCACEST parece asociarse tanto a trombosis temprana como a trombosis tardía de stent debido a varios factores, entre ellos: aposición incorrecta, disección durante el implante, diámetro reducido de stent (88), endotelización retardada inducida por el fármaco y un aumento de la reactividad plaquetaria y de los factores proinflamatorios en el contexto del SCA (89). Por último, otro factor es la compresión y desplazamiento que sobre el trombo residual provoca el stent. Este trombo se define de grado 1 al 5 según el flujo TIMI recuperado una vez pasada la guía de angioplastia y es un predictor independiente de eventos (90).

La incidencia de trombosis de SLF implantado en el contexto del SCA es similar en el seguimiento a dos años que la de los pacientes revascularizados con stent convencional y también independiente del uso de heparina con inhibidores plaquetarios antiIIb-IIIa o bivalidurina durante el procedimiento (91). A pesar de que en un principio el implante

de SLF en el contexto de SCACEST se consideraba una indicación no bien establecida (off-label) y se sospechaba que podría suponer un factor predictor para la trombosis de stent (92), a posteriori varios estudios demostraron que el riesgo de eventos no era superior al de los pacientes con stent convencional y tampoco estaba influenciado por el tiempo de mantenimiento más prolongado de DAG en el subgrupo de pacientes con SLF (93). Así, en un registro europeo con análisis prospectivo de pacientes revascularizados con stent convencional o SLF en el contexto de SCACEST, los SLF demostraron una tendencia a menor tasa de mortalidad al año de seguimiento (94) y este beneficio parece prolongarse incluso a tres años (95) y en otros análisis comparativos no se describen diferencias significativas en los eventos a largo plazo (96).

El stent de zotarolimus ha demostrado ser seguro en el SCACEST según los resultados a tres años de una cohorte de 102 pacientes. En el seguimiento se objetivó una tasa de 1.96% de trombosis de stent en el primer año y no hubo ningún caso de trombosis muy tardía, resultados similares a los obtenidos en pacientes que fueron revascularizados con sirolimus o paclitaxel (97).

En otro estudio comparativo a tres años entre everolimus y sirolimus en síndrome coronario agudo se demostró superioridad clínica en el primer grupo, con una significativa menor tasa de trombosis tardía (98).

9- TIPO DE SLF Y TROMBOSIS DE SLF

El tipo de de stent farmacoactivo implantado parece que podría tener influencia en el riesgo de trombosis tardía, aunque también existen estudios con resultados contradictorios. Así, en el metaanálisis de Stettle (99) la tasa de trombosis es doble en los de paclitaxel comparados con el sirolimus. Estos resultados difieren claramente con los obtenidos por Carmenzid et al (65) que publicaron un metanálisis de ensayos randomizados comparando SLF frente a stent convencionales con 5.108 pacientes con un seguimiento a tres años. Los stent de sirolimus se asociaron con un incremento relativo del 60% en muerte o infarto ($p=0.003$), mientras que el aumento de eventos con el paclitaxel no resultó significativo. En otro seguimiento de 604 pacientes con paclitaxel (96) se observó una incidencia acumulada de trombosis tardía o muy tardía del 2.8% en el seguimiento a largo plazo. La mayoría de las trombosis de esta serie (82%) fueron después del primer mes. Algunos factores predictores fueron la función ventricular deprimida, el abandono de doble antiagregación y el diámetro de los SLF, de manera que una disminución de 1 mm en el diámetro del stent suponía un aumento de riesgo de trombosis tardía doce veces mayor. En otro estudio comparativo de eficacia de stents de sirolimus y paclitaxel con 11.875 pacientes no se encontraron diferencias significativas en cuanto a trombosis tardía de SLF en el seguimiento a un año (100).

10- TIEMPO MÍNIMO RECOMENDADO CON DOBLE ANTIAGREGACIÓN TRAS IMPLANTE DE STENT FARMACOACTIVO

Con todo lo expuesto hasta el momento, parece que la suspensión de la DAG es el factor predictor de trombosis de stent de mayor relevancia. Aunque en las primeras series el tiempo de terapia con aspirina y clopidogrel era variable entre 3 y 6 meses dependiendo del tipo del SLF, se obtuvieron mayores tasas de trombosis en los pacientes con terapia antiagregante por menos tiempo, con lo que la FDA empezó a recomendar un mantenimiento mínimo de terapia de un año independientemente del tipo de SLF, aunque la duración óptima del tratamiento con doble antiagregación sigue sin establecerse. También se indicó la necesidad creciente de aplicar el juicio clínico en el uso de este tipo de stents en pacientes que a priori podían incumplir adherencia en el tratamiento con DAG en el primer año, considerando circunstancias personales del paciente como su nivel socioeconómico, la necesidad de cirugía en el año posterior o la falta de apoyo familiar para la toma diaria de medicación (65). Aun así existe controversia acerca del tiempo mínimo en el que debe mantenerse la DAG, sobre todo desde los seguimientos que levantaron evidencia sobre los casos de trombosis muy tardía, puesto que aunque estudios previos habían establecido que la tasa de trombosis se dispara con la suspensión precoz (antes de 6 meses de tratamiento), no hay evidencia

para pensar que el riesgo de trombosis se termina más allá de 12 meses tras el implante (101;102). Dos han sido los ensayos clínicos clave en los que se basan las guías clínicas actuales para el mantenimiento de DAG durante un mínimo de un año. Por una parte el CREDO (103) en el que se demostró que la terapia prolongada durante un año con clopidogrel después del intervencionismo coronario disminuía significativamente el riesgo de eventos y el PCI-CURE (104), que demostró que en el contexto del síndrome coronario agudo con revascularización percutánea el mantenimiento a largo plazo (9-12 meses) de clopidogrel y aspirina reducía en un 31% la incidencia de muerte cardiovascular o infarto frente al mantenimiento corto (4 semanas).

Butler et al (105) hallaron en un seguimiento a 12 meses de 2.980 pacientes revascularizados con stent que la mortalidad en el grupo de SLF era significativamente menor en los pacientes que habían mantenido la DAG durante doce meses frente a aquellos que la habían suspendido antes de los seis (2.8% vs 5.3%, $p=0.012$). Si la suspensión se produce antes del mes de tratamiento esta relación con el aumento de mortalidad resultaba aún más evidente (10.6% vs. 1.4 %, $p<0.0001$).

Sin embargo conviene mencionar que aunque esta es la actitud recogida como recomendación en las guías de revascularización actuales, existen series donde la suspensión precoz antes de los 6 no demostró aumento de riesgo de trombosis. Así, en una cohorte de 6.816 pacientes

seguidos 4 años (106) no se evidenció aumento de trombosis. En la serie de Hahn et al con 823 pacientes con stent de zotarolimus tampoco hubo más eventos en el grupo de pacientes que suspendieron la DAG entre el tercer y el sexto mes post-implante, si bien se trataba de una cohorte de pacientes seleccionados con un perfil de riesgo menor (107).

11- UTILIDAD DE TERAPIA PROLONGADA (MÁS DE 1 AÑO) DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN TRAS EL PRIMER AÑO DE IMPLANTE DE SLF

Varios estudios han evaluado la utilidad de la terapia prolongada con clopidogrel después del año con resultados contradictorios. En el estudio de Park y cols (108) se comparó el seguimiento entre 3.160 pacientes con SLF frente a 4.061 con stent convencional. La tasa global de trombosis fue similar en ambos grupos aunque la tasa de trombosis definitiva o probable fue superior en los pacientes con SLF. La tasa de trombosis muy tardía fue superior en el grupo de SLF, al igual que se sugería en estudios previos. La tasa ajustada de muerte, infarto y nueva revascularización resultó significativamente menor en el grupo de pacientes con SLF. En cuanto al seguimiento de los pacientes con SLF después del año de implante, el mantenimiento de DAG después del año no demostró reducción en la incidencia de trombosis, mortalidad o infarto. Similar conclusión obtienen Roy y cols (109) que en su análisis de predictores de trombosis de SLF no

encuentran relación entre la suspensión del clopidogrel después del año y trombosis. Tampoco encuentra beneficio de terapia prolongada con DAG en el análisis unicéntrico de Harjai et al (110). En esta misma línea se sitúan los recientes resultados de Valgimigli et al (111) que tampoco encuentra diferencias significativas en eventos cardiovasculares mayores en pacientes con SLF que recibieron tratamiento con DAG 24 meses comparados con los pacientes que recibieron 6 meses de terapia.

Sin embargo, otros estudios indican probable beneficio del mantenimiento prolongado del clopidogrel una vez transcurrido el primer año, como Banerjee (112) que en 530 pacientes encontró menor tasa de mortalidad global en los pacientes con SLF que mantuvieron el tratamiento con clopidogrel después de un año, frente a aquellos que lo suspendieron a los doce meses. Así mismo, Dean (113) demostró una tasa de trombosis muy tardía significativamente menor ($p < 0.01$) en pacientes revascularizados con sirolimus que mantenían el tratamiento durante 18 meses frente a los que lo suspendían a los 12 meses. Einsestein (114) realizó un estudio observacional de 4.666 pacientes, 1501 con SLF, y obtuvo unas tasas de muerte y de muerte o infarto significativamente menores en aquellos pacientes con SLF que, estando libres de eventos a los 12 meses, continuaron tomando la medicación hasta los 24 meses frente a aquellos que la suspendieron a los 12 meses. De todos modos, los propios autores indican que ante la variabilidad de los resultados y ante los riesgos

hemorrágicos y el coste de la terapia añadidos, es evidente la necesidad de estudios randomizados con gran número de pacientes que permitan obtener evidencia firme antes de indicar de manera prolongada (superior a un año) o incluso indefinida, sugerencia compartida por otros muchos expertos(115;116). A la vista de estos resultados no parece por tanto justificado el mantenimiento sistemático de la DAG tras el primer año.

Un estudio reciente ha evaluado la eficacia de un régimen alternante diario de clopidogrel 75 mg con aspirina diaria en pacientes con SLF tras el primer año de tratamiento y no ha observado en el seguimiento diferencias de eventos ni mayor incidencia de sangrado respecto al régimen de DAG diario, siendo lógicamente un régimen mucho menos costoso (117). En la actualidad se está desarrollando un ensayo clínico multicéntrico para evaluar la eficacia de un régimen de DAG individualizado en función de los niveles de función plaquetaria después del primer año tras implante de SLF frente al régimen convencional actual (118) y un estudio randomizado con 1.700 pacientes agrupados por tipo de SLF para evaluar eficacia clínica de un régimen abreviado (6 meses) vs. uno prolongado de 24 meses (119).

12- FALTA DE RESPUESTA A AGENTES ANTIPLAQUETARIOS COMO FACTOR DE RIESGO DE TROMBOSIS

A pesar de que el abandono de la DAG es un factor determinante en la trombosis, parece que puede haber un subgrupo de pacientes que la presentan a pesar de adecuada adherencia a la misma. Autores como Wiper (120) han sugerido que parte de estos casos pueden deberse a pacientes “menos respondedores” al efecto de la aspirina y el clopidogrel y la importancia de identificar este subgrupo de pacientes previamente a realizar procedimientos de ICP para considerar en ellos antiagregantes alternativos. En la práctica clínica la resistencia al clopidogrel ha sido estimada entre el 5-11% de los pacientes que se revascularizan electivamente (121). En varios ensayos clínicos “ex vivo”, se demostró que entre un 5-40% de los pacientes tratados con clopidogrel y entre un 5-20% en el caso de la aspirina mostraban inhibición plaquetaria subóptima en los exámenes de laboratorio con citometría de flujo. Estos porcentajes nada desdeñables se consideran “bajos respondedores” y según proponen estos autores debieran ser tratados con dosis mayores de antiagregantes, tanto si hablamos de dosis de carga como de mantenimiento. Otros fármacos antiagregantes más potentes como el prasugrel o el ticagrelor podrían también tener un beneficio importante en este subgrupo y debería considerarse individualmente su uso en pacientes con trombosis previa de SLF bajo tratamiento con clopidogrel, aunque actualmente se consideran

una alternativa de primera línea de tratamiento post-implante de SLF en el contexto del síndrome coronario agudo (122). Estudios con una pequeña muestra de pacientes “resistentes” al clopidogrel han objetivado como el aumento de la dosis de mantenimiento de clopidogrel a 150 mg/día en lugar de la estándar de 75 mg/día reduce la incidencia de eventos en el seguimiento con una incidencia similar de hemorragias, aunque los resultados son obtenidos de los datos de seguimiento de una pequeña cohorte de 52 pacientes (123).

En el estudio CURRENT-OASIS 7 (124) se randomizaron 25.086 pacientes con síndrome coronario agudo e intención de revascularización percutánea en las primeras 72 horas a recibir 1) una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg en el primer día continuando con 300 mg en los días 2 a 7 y posteriormente 75 mg día o 2) una dosis estándar de 300 mg el primer día seguido de 75 mg diarios de clopidogrel junto con una dosis estándar de AAS (75-100 mg) vs. una dosis superior (300-325 mg), en un total por tanto de cuatro brazos de tratamiento. La randomización se realizó en las primeras 24 horas del ingreso. El objetivo primario fue analizar la muerte cardiovascular, infarto y el accidente cerebrovascular durante los primeros 30 días. Los resultados de este estudio fueron a favor de la utilización de dosis altas de clopidogrel ya que en los individuos que recibieron dicha dosis hubo una reducción de los eventos cardiovasculares ($p=0.0039$) y de trombosis de stent ($p=0.0001$) en los primeros 30 días,

aunque también hubo mayor tasa de sangrado mayor ($p=0.009$). No hubo diferencias en cuanto a eficacia ni seguridad entre los diferentes regímenes de AAS.

La actividad agregante plaquetaria residual tras la implantación de SLF es alta y este hecho puede asociarse a trombosis, no solo en el periodo intrahospitalario sino en el seguimiento (125). Además otros estudios han demostrado que la actividad agregante plaquetaria residual es mayor en los pacientes revascularizados en síndrome coronario agudo que tras procedimientos electivos (126) por lo que la dosis de carga de clopidogrel debería ser mayor en estos casos, como habitualmente se viene realizando. Gurbel et al (127) demostraron que la prevalencia de “no-respondedores o resistentes al clopidogrel” es dependiente de la dosis de carga y de mantenimiento. Así, en un estudio con dosis de carga de 300 mg de clopidogrel en el momento de la angioplastia seguido de una dosis de 75 mg/día se hallaron porcentajes elevados (53-63%) de resistencia al clopidogrel en las primeras dos horas tras el implante, 30% eran resistentes entre el día 1 y 5 y 13-21% lo eran en el día 30. En este mismo estudio se comprobó que una dosis de carga de 600 mg durante el procedimiento reducía la tasa de no respondedores o resistentes al 8%. Beneficio similar en la inhibición plaquetaria se obtenía al incrementar la dosis de mantenimiento a 150 mg/día (128). Con todo ello parece lógico incrementar la dosis de mantenimiento a 150 mg/día en aquellos pacientes

en los que la trombosis podría ser letal y donde se demuestre una inhibición de la agregación plaquetaria <50%. Esta indicación se recoge con nivel de evidencia IIb en las guías de práctica clínica, si bien no se especifica el método de laboratorio adecuado para evaluar la inhibición plaquetaria (129). En estas mismas recomendaciones se ha sugerido que la evaluación de posible resistencia a clopidogrel ha de realizarse sistemáticamente en todos aquellos pacientes que tengan otros factores de riesgo de trombosis, así como en diabéticos, insuficiencia renal o disfunción ventricular severa, síndrome coronario agudo, lesiones largas (<30 mm) o de pequeño diámetro (<2.5 mm), o en aquellos en los que se objetiva una aposición incompleta del stent o disección residual.

Sibbing et al (130) estudiaron la farmacocinética del clopidogrel en pacientes que ya habían sufrido un episodio de trombosis de stent, llegando a la conclusión de que la conversión del clopidogrel en su metabolito activo estaba significativamente disminuida comparado con sujetos sanos, mientras que la absorción intestinal del clopidogrel no parecía estar reducida. La principal limitación de este estudio es que se comparó la farmacocinética del fármaco con respecto a sujetos sanos (de media más jóvenes, menor comorbilidad y con menor toma de fármacos concomitantes) pero no se comparó frente a la larga población de enfermos revascularizados en tratamiento crónico con clopidogrel que no habían sufrido trombosis del stent.

El mecanismo principal de los pacientes resistentes o no-respondedores parece ser la insuficiente activación del metabolito inactivo, bien por una absorción intestinal insuficiente o por variabilidad en el sistema citocromo P450, en concreto la presencia del alelo P450 2C19*2, variante que parece asociarse a mayor resistencia a la acción del clopidogrel y mayor tasa de trombosis de stent y otros eventos cardiovasculares (131-136). En el estudio de Sibbing (137) con 1608 pacientes se observó que los pacientes con un test de agregación plaquetaria anormalmente alto tras la administración de 600 mg inmediatamente antes de la angioplastia primaria tenían a los 6 meses de seguimiento una incidencia de trombosis de stent significativamente mayor que los “normo-respondedores”, ocurriendo la mayor parte de estos eventos en la fase precoz tras el procedimiento. Similares resultados se obtienen en el análisis de El Ghannudi (138). Cabe señalar que no se ha demostrado que los pacientes con insuficiencia renal crónica tengan una respuesta menor al clopidogrel ni al tratamiento con doble antiagregación, aunque parece ser que sí a la aspirina (139). También hay casos aislados en la literatura en los que se describe una correlación entre el síndrome antifosfolípido y una resistencia aumentada al clopidogrel (140).

Sin embargo, con respecto a los pacientes no respondedores o resistentes, la mayoría de los datos de los que disponemos son obtenidos a partir de ensayos de laboratorio que miden la inhibición de la agregación

plaquetaria “ex vivo” y sólo alguno ha evaluado la relación entre la agregación plaquetaria “in vivo” y la trombosis de SLF (141). Parece así mismo que la hiporespuesta en los test in vitro tanto a aspirina como a clopidogrel es un factor predictor de eventos adversos (142).

Añadido a este hecho están las limitaciones del uso de dosis dobles o indefinidas de clopidogrel para prevenir la trombosis del stent, como el coste y los efectos secundarios, especialmente el riesgo hemorrágico, por lo que son necesarios estudios que nos permitan detectar aquellos pacientes susceptibles de sufrir trombosis de stent por las cualidades intrínsecas de metabolización de los antiagregantes y nos conduzcan a una terapia individualizada ajustada a cada paciente (143).

13- INTERACCIÓN DEL CLOPIDOGREL CON OTROS FARMACOS

Los calcioantagonistas, a pesar de metabolizarse por la misma vía de citocromos que el clopidogrel, han demostrado ser fármacos seguros en la administración concomitante, sin alterar la metabolización del mismo y por tanto sin efectos en la trombosis de SLF (144). En la misma línea tampoco se ha demostrado que las estatinas con metabolismo por el citocromo P450 tengan efecto inhibitorio sobre el metabolismo del clopidogrel (145) independientemente de la dosis a la que se utilicen las mismas(146).

La interacción del clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones ha sido sin embargo muy debatida. A raíz de las observaciones de Gaglia (147) se alertó de una posible interacción entre estos fármacos y el clopidogrel, de manera que los primeros podrían reducir el metabolismo del mismo aumentando la aparición de eventos adversos incluida la trombosis de stent. Esto originó la necesidad de nuevos estudios para confirmar o descartar este fenómeno o el uso de alternativas como la ranitidina. Posteriormente se observó que realmente la relación entre la trombosis y los inhibidores de la bomba podría estar en relación con un factor de confusión debido a los pacientes tratados con estos fármacos tenían unas condiciones más lábiles y mayor enfermedad concomitante y por lo tanto eran más susceptibles a eventos adversos que aquellos en los que se prescribe DAG sin protección gástrica específica (148). Recientemente un estudio de Rossini et al (149) ha demostrado que es segura la administración de inhibidores de la bomba de protones, independientemente si se trata de omeprazol, lansoprazol o pantoprazol, puesto que en el seguimiento realizado en 1.328 pacientes revascularizados con SLF a un año no encontraron diferencias significativas en eventos en los pacientes tratados con los inhibidores de la bomba de protones frente a los que no fueron tratados con estos fármacos, aunque tampoco se trató de un estudio randomizado.

14- FACTORES PREDICTORES DE SUSPENSIÓN DE DOBLE ANTIAGREGACION TRAS EL IMPLANTE DE STENT FARMACOACTIVO

Moussa (150) clasificó en tres categorías las causas de suspensión de la DAG tras el implante de SLF, que son por orden de frecuencia la no adherencia del paciente (48-69% de los casos), seguido de los procedimientos invasivos o procedimientos quirúrgicos no cardíacos (12-30%) y los efectos secundarios de la medicación como el sangrado (13-17%) y la alergia a los agentes antiplaquetarios (4-6%).

La falta de adherencia no solo depende de la voluntad del paciente, sino de múltiples factores como son el precio de los fármacos, los efectos adversos de las medicaciones, la necesidad de múltiples fármacos, el acceso difícil en ocasiones al especialista y la falta de conocimiento de algunos profesionales de la salud. La correcta información a los pacientes acerca de la necesidad y el tiempo mínimo de terapia es un factor crucial según Blich (151). En el caso concreto de las medicaciones indicadas en los pacientes con enfermedad coronaria hay que tener en cuenta un factor adicional que es el hecho de que la mayoría de los fármacos tienen indicación de tratamiento crónico por su papel en la prevención secundaria, con efecto beneficioso a largo plazo y por tanto menos tangible para el paciente. En el análisis de Newby (152) acerca de los factores

asociados a la adherencia a medicaciones cardiovasculares con efecto clínico beneficioso demostrado son precisamente los grupos de pacientes que mayor beneficio podrían obtener de una adherencia correcta a los tratamientos como los pacientes añosos, diabéticos o con insuficiencia cardíaca aquellos que son menos cumplidores. Esto sugiere la necesidad de mejorar los hábitos de prescripción de los profesionales y la creación de programas de seguimiento y de rehabilitación cardíaca que también han demostrado, si bien de manera discreta, el aumento de la adherencia a los tratamientos crónicos (153).

Uno de los primeros análisis destinados a evaluar la adherencia a la medicación fue el de Melloni et al (154), que analizaron los factores predictores de suspensión de medicación en el síndrome coronario agudo. Las medicaciones evaluadas fueron aquellas con beneficio clínico en el SCA según la medicina basada en la evidencia (aspirina, clopidogrel, betabloqueantes, hipolipemiantes o inhibidores del enzima convertidor de angiotensina). De un total de 1.077 pacientes, uno de cada tres abandonó al menos una de las medicaciones pautadas al alta y la mayoría de los pacientes (61.5%) lo hizo por determinación propia. En el caso de los antiagregantes el 6.7% de los pacientes habían suspendido la aspirina y el 11.7% habían suspendido el clopidogrel en el primer contacto trimestral. Los factores asociados al abandono por voluntad propia fueron la ausencia de asesoramiento farmacológico o del contacto precoz con el cardiólogo

después del alta, la ausencia de seguro médico, el número elevado de medicaciones, bajo nivel educacional, la carencia de métodos que faciliten la toma de medicación (ej. la denominada “pillbox” o cajetín destinado a ordenar la medicación semanal en tomas) y también estar en un programa de diálisis o tener enfermedad vascular periférica.

A raíz de la preocupación que arrojó los efectos de la suspensión de la DAG en enfermos con stent existen varias publicaciones sobre los factores predictores de la suspensión. Spertus (155) a partir de los datos obtenidos en el registro PREMIER describió una tasa de abandono precoz de tienopiridinas antes de 30 días de tratamiento del 13.6% en una serie de 500 pacientes. El único factor que se asoció independientemente fue el bajo nivel educacional pero otros factores mostraron tendencia como la mayor edad, estado civil soltero, ausencia de seguro médico, anemia, enfermedad cardiovascular previa, pobre información médica en el momento del alta acerca de la toma de medicación y ausencia de contacto con el cardiólogo o con un programa de rehabilitación cardíaca. La mortalidad de los pacientes que abandonaron precozmente la tienopiridina fue significativamente mayor al año (7.5% vs 0.7%). En cualquier caso, la alta tasa de abandono precoz en el registro PREMIER puede justificarse porque estos pacientes fueron analizados en el año 2004, previamente a la publicación de la mayoría de los artículos que sobre todo a partir del año 2006 lanzaron la alarma sobre las consecuencias del abandono de la doble

antiagregación. Similar circunstancia sucede en la serie de Iwata (156) en la que la incidencia de suspensión de al menos un agente antiplaquetario en 254 pacientes con SLF en el año 2004 fue muy alta (18.1%), y en la serie de Zhu (157) en 2005, donde se definieron varios factores predictores de la suspensión precoz de clopidogrel como la edad joven, enfermedad pulmonar crónica, diabetes o el uso previo de clopidogrel. Otros factores identificados en las primeras series fueron la percepción de efectos adversos por parte del paciente, el precio y la falta de contacto con el médico prescriptor en el seguimiento (158).

Sin embargo en series posteriores como en la de Butler (105) en la que los pacientes fueron reclutados en el año 2007 y en la serie de Roy (109) la tasa de abandono antes del primer mes ya fue mucho menor. Los resultados de estas dos últimas series reflejan la mayor conciencia entre pacientes y profesionales de los riesgos de la suspensión de la DAG y son claro reflejo de la mejoría en la adherencia al clopidogrel en el momento actual.

La restricción al acceso al clopidogrel, medida propuesta para reducir los costes ocasionados por una prescripción en exceso o inadecuada, puede influir en el retraso temporal en la disponibilidad de la medicación. En la serie de Sheehy (159) de 13.663 pacientes revascularizados con SLF, hasta un 11.5% de los pacientes no recibieron la medicación y el 8.6% lo hizo con al menos un día de retraso, lo que supuso

un aumento de mortalidad del 34% y del 70% respectivamente en los pacientes que sufren retraso de al menos un día en recibir la medicación o en aquellos que no la reciben, conduciendo a un aumento de la mortalidad global en el primer año del 55% frente al riesgo atribuible del 1.6%. Otro hecho importante es que no sólo la restricción del clopidogrel produce retraso o ausencia de toma, sino que puede influenciar negativamente en el paciente en cuanto a la adherencia al tratamiento, ya que los pacientes tratados inmediatamente durante el periodo obligatorio de prescripción resultaron más cumplidores que aquellos en los que previamente se les exigió la autorización sellada. El retraso provocado por la necesidad de visado médico es por tanto claramente inadecuado y asociado a graves consecuencias, con lo que todo procedimiento restrictivo que limite el acceso a medicaciones que hayan demostrado beneficio clínico, como es el caso de la DAG tras SLF, debe ser considerado con cautela.

Son varios los estudios recientes que han analizado los factores predictores de suspensión de clopidogrel en el primer año tras el implante de SLF. Rossini (160) encontró relación entre la suspensión precoz y el sangrado mayor hospitalario posprocedimiento y con la prescripción de anticoagulación oral en el momento del alta. En el estudio multicéntrico y prospectivo de 1622 pacientes de Ferreira González (161) la primera causa de suspensión precoz no fue la de hemorragia ni la toma de

anticoagulación oral, sino la iniciativa del propio paciente y el seguimiento inadecuado del paciente tras la revascularización.

15-SUSPENSIÓN DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN POR EVENTOS HEMORRAGICOS

La necesidad del mantenimiento de la DAG tras SLF conlleva una preocupación sobre el riesgo de sangrado (162). La hemorragia es la tercera causa de suspensión de la medicación, justificando hasta un 13-17% de los motivos de abandono de la misma (150).

La incidencia de sangrado en relación con DAG podría estar incluso infraestimada si consideramos que está obtenida a partir de estudios en los que podrían estar excluidos pacientes de alto riesgo de sangrado (163). Varias son las series que han analizado la incidencia y el momento de la hemorragia en pacientes revascularizados con SLF con indicación de DAG. En un subanálisis del estudio CREDO (164) la incidencia de hemorragia en el seguimiento en el primer año fue del 8 %. La mayor parte de los eventos (80%) fueron en el mismo procedimiento de la angioplastia, de manera que la incidencia de sangrado en el seguimiento desde el alta fue del 2.1% en el primer año. No se encontraron diferencias significativas en la tasa global de hemorragia mayor ni menor en los pacientes que recibieron DAG durante un mes o un año, salvo en el sangrado gastrointestinal mayor. Resultados concordantes se obtuvieron en el

estudio de Latib (165) de 2.355 pacientes consecutivos revascularizados con SLF en los que se indicó la toma de aspirina y clopidogrel en el seguimiento. Fueron excluidos los pacientes en los que además se indicó anticoagulación oral. Las tasas de hemorragia global, excluidos sangrados en los primeros 30 días, fueron del 1.9% (sangrado mayor en 0.8% y sangrado menor en 1.1%) en 18 meses, si bien es cierto que el mantenimiento medio de la doble antiagregación fue de 9.5 meses, pues los pacientes fueron reclutados entre 2002-2004. En esta serie el sangrado fue la principal causa de suspensión prematura de la DAG. Las complicaciones hemorrágicas se presentaron con una media de 7.2 meses de tratamiento con DAG. En el análisis de los predictores de sangrado, solamente la edad superior a 65 años resultó estadísticamente significativa. Los autores concluyen que la tolerancia de la DAG es buena por parte del paciente y asociada a baja tasa de sangrado mayor. Muy importante es mencionar que en este seguimiento se excluyen los sangrados en el primer mes, lo cual explicaría las llamativas diferencias con la incidencia de sangrado en el estudio CREDO (164). Tsai et al (166) objetivaron una tasa de hemorragia mayor significativa (3.9%) en el primer año en los pacientes con DAG tras angioplastia con SLF, con un riesgo similar independientemente del tiempo de seguimiento tras el implante del mismo. El análisis retrospectivo de Petersen (167) analizó los eventos hemorrágicos en una cohorte de 9.256 pacientes revascularizados con stent

entre 2006 y 2009 y encontró un aumento de hemorragias en el subgrupo de pacientes que recibieron durante mayor tiempo DAG dentro del primer año de seguimiento desde el implante, aunque también menos incidencia de muerte e infarto.

Hasta el 73 % de los eventos en relación con el procedimiento de revascularización percutánea están en relación con el acceso femoral (168). Sin embargo una significativa minoría de eventos es a otros niveles como el sangrado gastrointestinal, el intracraneal o el sangrado sin evidencia clara de localización que se manifiesta por un descenso importante de la hemoglobina. Cuando se produce un sangrado significativo se requiere habitualmente la suspensión temporal de todo o parte del tratamiento antiagregante con el subsiguiente aumento de eventos adversos como el infarto, trombosis de stent, necesidad de nueva revascularización o muerte.

Los pacientes con alto riesgo de sangrado pueden ser identificados a partir de ciertas características clínicas y demográficas. Los predictores son la edad avanzada, el sexo femenino, antecedentes previos de sangrado y la insuficiencia renal. En el estudio GRACE se demostró que el sangrado, independientemente del origen, es un factor predictor de mortalidad intrahospitalaria (169). En los pacientes con insuficiencia renal se ha observado tanto mayor tasa de eventos hemorrágicos (hasta 14.3% en aclaramientos de creatinina < 30 ml/min) como de eventos isquémicos, lo que conlleva a plantear si sería necesario ajustar las dosis de antiagregantes

en estos pacientes, actitud actualmente no contemplada en las guías clínicas (170). Por último, los pacientes con una hiperrespuesta al clopidogrel medida por test de agregación plaquetaria son un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de eventos hemorrágicos, sin beneficiarse de menor tasa de eventos cardiovasculares (171;172).

La aspirina se considera directamente ulcerogénica. El clopidogrel no es directamente ulcerogénico y tiene una baja incidencia de sangrado gastrointestinal en comparación con la aspirina. El riesgo de sangrado gastrointestinal es ya significativo (1.3%) en los primeros 30 días tras el inicio de la doble antiagregación y alcanza cifras mucho más alarmantes (hasta el 12%) en pacientes de alto riesgo como los que han sufrido previamente úlcera gástrica sangrante. El antecedente de sangrado gastrointestinal previo es el mayor factor predictor de sangrado gastrointestinal con DAG y por tanto los pacientes con este antecedente deben ser evaluados individualmente antes de indicar el implante de SLF (173). El riesgo de sangrado digestivo depende tanto de la duración como de la dosis de los fármacos antiagregantes y claramente aumenta con la asociación de aspirina y clopidogrel (174). En el estudio CURE (175) se demostró que la dosis de aspirina <100 mg/día asociada a 75 mg de clopidogrel reducía de manera muy significativa la incidencia de sangrado intestinal en el seguimiento al año en comparación con dosis elevadas de aspirina (>200 mg/día) asociadas a la misma cantidad de clopidogrel. El

sangrado gastrointestinal se asocia a un aumento de la morbimortalidad y ello hace necesario el desarrollo de estrategias terapéuticas adecuadas en pacientes que experimentan sangrado gastrointestinal pero que al mismo tiempo requieren continuación de la terapia antiagregante (168).

Por otra parte, aunque la complicación más preocupante es el sangrado interno o grave, no es desdeñable el sangrado superficial que pueden sufrir los pacientes adheridos a la DAG y que supone una de las causas que conducen a la suspensión prematura de la medicación (176). Roy (177) en su análisis de la frecuencia y de la repercusión del sangrado superficial definido como equimosis, petequias y lesiones cutáneas en una serie de 2.360 pacientes consecutivos en los que se implantó un stent farmacoactivo hallaron una incidencia de sangrado de 32.4%, de los cuales el 85.7% fueron sangrado superficial, el 13.6% fueron internos y el 0,7% fueron sangrados graves. En el grupo de pacientes con sangrado superficial la tasa de abandono del clopidogrel por este motivo fue alta (11.5%), lo que nos lleva a considerar que es fundamental incrementar la educación del paciente en relación con el sangrado menor, que no debe ser una causa de suspensión de la DAG.

16- DOBLE ANTIAGREGACIÓN Y ANTICOAGULACION ORAL

La combinación de terapia anticoagulante oral (ACO) y antiagregante es más efectiva que sólo la terapia antiagregante en el manejo inicial de los síndromes coronarios agudos, pero el riesgo de sangrado se incrementa notablemente (178). La combinación de aspirina y anticoagulantes sólo ha demostrado mayor beneficio sobre la anticoagulación aislada en los pacientes portadores de válvulas protésicas mecánicas a expensas de mayor riesgo de sangrado (179). La combinación de aspirina y clopidogrel no ha demostrado superioridad frente a la ACO en pacientes con fibrilación auricular (FA), pero sí en los pacientes revascularizados con stent (180).

El riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados puede estimarse con un score clínico, el bleeding risk index (181), que incluye la edad > 65 años, antecedentes de accidente cerebrovascular, historia previa de sangrado gastrointestinal y alta comorbilidad. Son precisamente aquellos pacientes con más riesgo de embolismo los que tienen a su vez mayor riesgo de complicación hemorrágica (163).

En los pacientes anticoagulados en los que se realiza intervencionismo coronario el hecho de tener que asociar antiagregantes y anticoagulantes empeora el pronóstico en el seguimiento a largo plazo, independientemente de la combinación utilizada (182) (183). La triple terapia aumenta el riesgo de hemorragia, aunque no hay evidencia acerca

de que la combinación de aspirina y warfarina provoque más sangrado que el clopidogrel y warfarina o viceversa. En una serie que comparó la incidencia de sangrado con triple terapia tras SLF durante 12 meses con la DAG se observó una incidencia significativamente mayor con la primera pauta (184) y la mayor parte de los eventos ocurrieron entre el 2º y el 10º mes de tratamiento. Por otra parte, la doble antiagregación sin anticoagulantes aumenta el riesgo embólico de acuerdo con los resultados del estudio ACTIVE W (185). Finalmente, la asociación de warfarina y aspirina no es adecuada para evitar la trombosis del stent, como se demostró en varios estudios randomizados (186;187).

Dada la necesidad de mantenimiento prolongado de DAG en los pacientes portadores de SLF se hace necesario el establecer una estrategia definida en los pacientes con indicación de anticoagulación permanente, dado el alto riesgo hemorrágico de la triple terapia, sobre todo en el tratamiento prolongado.

Hasta la publicación de las guías de anticoagulación oral en el año 2010 por parte del Grupo de Trabajo de Trombosis de la Sociedad Europea de Cardiología, solo se disponía de recomendaciones dispares basadas en estudios observacionales con pequeño número de pacientes. En líneas generales se recomendaba que la combinación DAG y ACO así como el tiempo de terapia dependería del riesgo embólico del paciente, del riesgo hemorrágico y del tipo de stent implantado (188-195). También se han

descrito regímenes alternantes de DAG como aspirina diariamente y clopidogrel a días alternos junto con warfarina como estrategia de tratamiento destinada a una menor incidencia de hemorragia, aunque esta estrategia no demostró superioridad frente al régimen de triple terapia convencional, no habiendo diferencias en el seguimiento ni en los eventos trombóticos ni en los hemorrágicos (196).

En las Guías publicadas en el año 2010 por el Grupo de trabajo de Trombosis de la Sociedad Europea de Cardiología (197) se recomiendan unas estrategias basadas en consenso de expertos (Nivel de evidencia IC) para el manejo de la DAG tras implante de SLF en pacientes que precisan tratamiento anticoagulante oral en función del riesgo hemorrágico del paciente y del contexto en que se implantó el SLF, que se exponen a continuación:

1- En pacientes con riesgo de sangrado bajo o intermedio que se someten a intervencionismo en un procedimiento electivo: combinación de ACO (manteniendo INR entre 2-3), 100 mg de aspirina y 75 mg de clopidogrel durante los tres primeros meses o los seis primeros meses (si se tratara de stent de paclitaxel) y posteriormente, continuar con ACO y clopidogrel (o aspirina) hasta cumplir el año tras el implante.

2- En pacientes con riesgo de sangrado bajo o intermedio que reciben SLF en el contexto de un SCA: triple terapia durante los 6

primeros meses independientemente del tipo de SLF y posteriormente, ACO y clopidogrel (o aspirina) hasta cumplir el año tras el implante.

3- En pacientes con alto riesgo de sangrado y SLF implantado electivamente: triple terapia durante las 2 primeras semanas y posteriormente ACO y clopidogrel (o aspirina) hasta cumplir un año del implante.

4- En pacientes con alto riesgo de sangrado y SLF implantado en el contexto de SCA: triple terapia durante cuatro semanas y posteriormente ACO con clopidogrel (o aspirina) durante el primer año.

Se recomienda evitar tanto en procedimientos electivos como urgentes el implante de SLF en pacientes que requieren anticoagulación, optando en su lugar por implante de stent convencional. Además, en ninguno de los casos se recomienda continuar con aspirina ni clopidogrel asociados a ACO tras el primer año de tratamiento.

En la práctica clínica diaria existe una adecuación limitada a las recomendaciones previamente expuestas y el criterio de tratamiento continua siendo muy individualizado, en ausencia de ensayos clínicos randomizados en el momento actual (198) (199).

17- SUSPENSIÓN DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN PREVIAMENTE A REALIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS Y ENDOSCÓPICOS

17.1 Procedimientos quirúrgicos

17.1.a Incidencia de procedimientos quirúrgicos en el primer año tras SLF

Aproximadamente un 5% de los pacientes revascularizados con stent requieren algún tipo de cirugía no cardíaca en el año siguiente (200) y este porcentaje aumenta en los años sucesivos (201). Por otra parte la necesidad de cirugía menor como implante de marcapasos, dermatológica, ortopédica, ocular, dental o procedimientos endoscópicos en el primer año tras el implante de SLF se estimó en torno al 2% en el registro EVENT y el riesgo de trombosis de stent en la primera semana tras el procedimiento fue del 0.6% (202).

En el estudio de Rhee (203) se analizaron los eventos en 141 pacientes revascularizados con SLF en los que hubo suspensión de DAG antes del primer año de tratamiento por necesidad de cirugía. La incidencia de trombosis de stent fue del 5% asociada a mortalidad del 80%. El uso de stent de paclitaxel y la suspensión por encima de 7 días de la DAG fueron los factores predictores independientes de trombosis del stent. En el mayor estudio en pacientes revascularizados con stent convencional o farmacológico en el periodo perioperatorio (12.207 pacientes) se concluyó

que tanto el riesgo de complicaciones hemorrágicas como isquémicas son bajos (3.2-3.5%) (204).

17.1.b. Riesgos de mantenimiento versus suspensión de DAG en el periodo perioperatorio

17.1.b.1 Riesgo de sangrado

El mantenimiento de la DAG en el contexto de procedimientos quirúrgicos se ha asociado a eventos hemorrágicos. En el caso de la cirugía de revascularización coronaria varios estudios han demostrado que en los pacientes pretratados con clopidogrel o con aspirina y clopidogrel aumentaba de manera muy significativa el sangrado en el postoperatorio, la necesidad de transfusión y de cirugía exploradora por sangrado (205;206). El riesgo se reduce si el clopidogrel se suspende al menos 5 días antes de la cirugía y se reanuda pasados los cuatro primeros días tras la misma, según los resultados del estudio CURE (207). Otra estrategia evaluada con buen resultado ha sido el mantenimiento de aspirina y clopidogrel con el uso intraoperatorio de aprotinina (208). También hay estudios donde no hubo diferencias en sangrado perioperatorio, necesidades transfusionales o estancia postoperatoria en una unidad de cuidados intensivos entre pacientes pretratados o no con clopidogrel 48 horas antes de la cirugía ni aun en el subgrupo de pacientes pretratados con aspirina en adición al clopidogrel (209).

En cirugía no cardíaca el riesgo de sangrado mayor en pacientes que toman doble antiagregación es menor y ocurre sobre todo en pacientes que suspenden el tratamiento con un rango menor a 10 días antes de la cirugía (210;211).

En el caso de la aspirina varios estudios han sugerido la seguridad del mantenimiento de bajas dosis de aspirina en pacientes sometidos a cirugía menor (212) y otros el balance positivo beneficioso del mantenimiento de la misma para minimizar el riesgo protrombótico de la cirugía con un riesgo bajo de hemorragia severa (213). El mantenimiento de aspirina en procedimientos endoscópicos o cutáneos en pacientes coronarios es una indicación Clase IIa nivel de evidencia B en las Guías Europeas de manejo perioperatorio de agentes antiplaquetarios del año 2009 (214). En el metaanálisis de Biondi-Zoccai (215) acerca de la adherencia a la aspirina en un total de 50.279 enfermos con indicación de la misma por alto riesgo de enfermedad coronaria se concluye que la discontinuación de la misma está en estrecha relación con el pronóstico de estos pacientes.

171.b.1 Riesgo de eventos trombóticos con la suspensión de DAG

Uno de los primeros estudios publicados acerca de los resultados clínicos de la suspensión de antiagregación tras el implante de stent convencional fue el de Wilson (210) en el que analizan los eventos sucedidos en una cohorte de 207 pacientes revascularizados en los que se

tuvo que suspender el tratamiento antiagregante para someterse a cirugía no cardíaca antes de cumplir dos meses de tratamiento. El riesgo mayor de eventos adversos se produce cuando la suspensión se produce antes de las 6 semanas de tratamiento antiagregante y decae cuando la suspensión se produce tras las primeras seis semanas. En este estudio y en relación con el pequeño tamaño muestral no se halló relación entre las complicaciones hemorrágicas y la terapia antiagregante que los pacientes estaban recibiendo en el momento de la cirugía. Sin embargo, los resultados de este estudio son exclusivamente aplicables a los stent convencionales y en ningún caso 6 semanas parece ser un intervalo seguro de tiempo para la suspensión en el caso de los stent farmacoactivos (216). Kim et al (217) observaron que la trombosis de SLF podía producirse tras la suspensión de DAG previa a un procedimiento quirúrgico incluso meses o años tras la implantación del stent. A partir del año 2003 se publicaron numerosos casos de trombosis de stent farmacoactivo, algunos con fatales consecuencias en el contexto de la necesidad de suspensión precoz de DAG por realización de cirugía no cardíaca (218-220) con lo que un interés creciente surge en establecer indicaciones y guías clínicas adecuadas para el manejo de pacientes revascularizados con stent que han de ser sometidos a cirugía no coronaria y también en la estrategia revascularizadora más segura en aquellos pacientes coronarios que

precisan tratamiento de su enfermedad coronaria para disminuir la incidencia de eventos antes de someterse a una cirugía no cardíaca.

17.2 Procedimientos endoscópicos

Pocos estudios han evaluado la necesidad real de suspensión de DAG en pacientes portadores de SLF que han de someterse a estudios endoscópicos. Se ha establecido que un margen de suspensión de tres días en el caso de la aspirina, de cinco días en el caso del clopidogrel y de siete días en el tratamiento combinado es suficiente para minimizar el riesgo hemorrágico (221), aunque ha de tenerse en cuenta las características propias de cada paciente y concretamente los pacientes coronarios y aquellos portadores de stent han de evaluarse como grupos de riesgo específico.

Hui (222) analizó la incidencia de sangrado en procedimientos de polipectomía endoscópica en pacientes que recibían tratamiento antiagregante y anticoagulante que no se suspendió durante el procedimiento. Solamente en los pacientes que tomaban warfarina el sangrado fue significativo, mientras que no hubo sangrado significativo en pacientes que tomaban antiagregantes (la mayor parte aspirina), si bien apenas se incluyeron en el estudio los pacientes con terapia combinada de aspirina y clopidogrel.

En términos generales, se puede considerar que estos procedimientos tienen riesgo hemorrágico bajo, como el que suponen los procedimientos

quirúrgicos sobre piel o mama, aunque de nuevo carecemos de estudios randomizados que soporten esta práctica médica habitual.

17.3 Procedimientos dentales

El sangrado con repercusión clínica es excepcional en los procedimientos dentales no quirúrgicos en los pacientes que están tomando un fármaco anticoagulante o antiagregante (223). En el estudio de Partridge (224) se compararon los eventos hemorrágicos en pacientes sometidos a procedimientos dentales no quirúrgicos que no estaban tomando fármacos antiagregantes frente a aquellos que estaban tomando antiagregantes o anticoagulantes y no se encontraron diferencias significativas, si bien es cierto que se excluyeron tanto aquellos pacientes que estaban tomando más de un fármaco antiagregante o combinación de antiagregante-anticoagulante. En la revisión de la literatura médica sólo encontramos descritos casos aislados de sangrado excesivo con compromiso hemodinámico en relación con la DAG en procedimientos dentales no quirúrgicos (225). No se ha descrito ningún caso bien documentado de sangrado significativo en relación con cirugía dental en pacientes con aspirina, por lo que no es justificable su suspensión antes de realizar un procedimiento. Los resultados del estudio de Park (226) han venido a reafirmar que en pacientes con múltiples agentes antiplaquetarios los procedimientos dentales pueden realizarse sin diferencias significativas en complicaciones periprocedimiento con respecto a pacientes que no toman

antiagregante, con el debido cumplimiento de unas normas adecuadas de hemostasia.

En el caso de los SLF la necesidad de mantener la aspirina y clopidogrel durante el primer año después del implante conlleva el manejo con precaución de estos pacientes cuando han de someterse a un procedimiento menor como es la realización de procedimientos dentales. En general se recomienda la valoración por parte del cardiólogo que ha indicado la medicación antes de su suspensión, siendo una decisión adecuada retrasar el procedimiento durante el primer año o bien la realización del mismo asumiendo el mayor riesgo hemorrágico y realizando una serie de medidas previas, durante y posteriores para minimizar las complicaciones (227;228). La DAG no supone una contraindicación para la realización de prácticamente ningún procedimiento dental con dichas medidas, si bien es necesario el conocimiento de los riesgos de suspensión de DAG por parte del colectivo de odontólogos (229). En un estudio de Lozano (230) se evaluó el conocimiento del manejo perioperatorio de los SLF en una muestra de cien odontólogos españoles tomados aleatoriamente a través de la realización de una encuesta telefónica de 14 preguntas. Los resultados reflejaron que, aunque la mayoría de los odontólogos españoles conocen la existencia de los stents, el conocimiento es limitado en lo que se refiere a la diferencia entre los stent convencionales y farmacoactivos y a las potenciales graves consecuencias de la suspensión de DAG en pacientes

con SLF. Finalmente, el conocimiento del documento de consenso de las sociedades médicas americanas (231) es escaso, aunque es cierto que la mayor parte de los odontólogos consultan al cardiólogo responsable antes de realizar un procedimiento dental.

18 - RECOMENDACIONES PARA MINIMIZAR LA SUSPENSION DE LA DOBLE TERAPIA ANTIAGREGANTE EN EL PACIENTE PORTADOR DE STENT FARMACOACTIVO (150)

En el año 2007 se publicó un documento de consenso respaldado por el American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, American Dental Association y el American College of Physicians (231) en el que se indicaban una serie de recomendaciones sobre el uso del stent farmacoactivo y la doble antiagregación, que pueden resumirse en:

1-Evitar el implante en pacientes con mala adherencia a la medicación conocida de antemano.

2-Evitar el implante en pacientes con circunstancias o enfermedades que predispongan a alto riesgo de sangrado, así como aquellos que requieran toma indefinida de anticoagulantes orales o aquellos con alergia conocida a la aspirina o clopidogrel.

3- Si el paciente es susceptible de interrupción de la doble antiagregación en los doce meses sucesivos al implante por necesidad de intervención quirúrgica, se recomienda utilizar stent convencional o angioplastia con balón como terapia alternativa.

4- Información precisa y detallada al paciente y su familia de los riesgos de la suspensión de la doble terapia antiagregante, recomendando el seguimiento estrecho por su cardiólogo, quien debe ser el único instructor en cuanto a la suspensión de la medicación se refiere incluso cuando la instrucción de interrupción venga dada por otro profesional de la salud.

5- Los profesionales sanitarios encargados de la realización de procedimientos endoscópicos o quirúrgicos deben tener conocimiento del manejo del paciente portador de stent farmacoactivo y solicitar consulta al cardiólogo responsable del paciente en caso de dudas acerca del manejo periprocedimiento del paciente.

6- Los procedimientos electivos que conllevan un alto riesgo de sangrado deben ser pospuestos hasta al menos un año tras el implante del stent farmacoactivo.

7- En el caso de que un paciente con SLF implantado hace menos de un año requiera una intervención quirúrgica no electiva el procedimiento ha de realizarse con la continuación de la aspirina y suspender la tienopiridina el menor tiempo posible durante el periodo perioperatorio.

8- La industria farmacéutica y los responsables sanitarios han de establecer una limitación y un control adecuado del precio y la distribución de los fármacos antiagregantes para minimizar que la dificultad en la obtención de estos fármacos se convierta en una limitación para la correcta adherencia terapéutica.

19-JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El implante de stent farmacoactivo ha demostrado en estudios descriptivos y aleatorizados resultados más favorables que los stents convencionales en lo que respecta a la tasa de reestenosis y necesidad de nueva revascularización en el seguimiento a largo plazo. Todo ello ha contribuido a la expansión universal en el uso de este tipo de stents en los procedimientos de revascularización coronaria a partir del año 2003, especialmente en aquellas lesiones largas o complejas en las que la incidencia de reestenosis tras implante de stent convencional es mayor.

Se ha objetivado una relación estrecha entre la trombosis del stent y la duración del mantenimiento de la doble antiagregación plaquetaria y adherencia a la misma. Aunque en la actualidad existen trabajos que indican que podría reducirse el tiempo de doble antiagregación (232-235) todavía los datos aportados por estos estudios tienen grandes limitaciones tanto de tamaño de muestra, exclusión de pacientes de alto riesgo y duración de la interrupción (236), por lo que las recomendaciones se

mantienen en doce meses como el tiempo adecuado de doble antiagregación tras implante de stent farmacoactivo. Debido a las importantes consecuencias clínicas es necesario conocer la incidencia de interrupción de dicha medicación durante el primer año así como los factores que puedan predisponer al abandono de la misma.

Por otra parte, en la actualidad existen dos alternativas al clopidogrel en la doble antiagregación tras implante de stent, el prasugrel y el ticagrelor (237;238). Si bien no existen aún trabajos sobre la adherencia a estos fármacos, es previsible que ésta se vea influenciada por los mismos factores que condicionan la adherencia al clopidogrel, e incluso puede ser mayor la problemática con el ticagrelor, ya que su farmacodinámica requiere una administración cada doce horas, por lo que el estudio de los factores de adherencia al clopidogrel puede ser también de utilidad con los nuevos antiagregantes.

II-OBJETIVOS

1-Conocer la incidencia de interrupción temporal o permanente de la doble antiagregación plaquetaria durante el primer año tras implante de stents farmacoactivos.

2-Determinar las consecuencias clínicas asociadas a la interrupción temporal o permanente.

3-Identificar los factores que puedan predisponer a la interrupción.

III-MATERIAL Y MÉTODOS

1- Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes consecutivos realizado en un único centro.

2 - Población del estudio

Se consideraron candidatos a la inclusión en el estudio todos los pacientes consecutivos sometidos a un procedimiento de intervencionismo coronario percutáneo bien de manera urgente en el contexto de síndrome coronario agudo o de manera electiva y que fueron tratados con el implante de al menos un stent liberador de fármaco en el laboratorio de Hemodinámica del Hospital Universitario Central de Asturias entre el 1 de octubre de 2006 y el 30 de septiembre de 2007. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la intervención percutánea.

2.1. Criterios de inclusión

- 1 - Pacientes con angina estable, inestable, síndrome coronario agudo o isquemia silente documentada en test no invasivos.
- 2 - Enfermedad coronaria con al menos una estenosis >70%, susceptible de revascularización coronaria o bien nueva revascularización sobre reestenosis previa de stent convencional o con fármaco.

3- Al menos una de las lesiones objetivadas durante el procedimiento debe ser adecuada a criterio del cardiólogo intervencionista para recibir implantación de stent farmacoactivo.

2.2. Criterios de exclusión

- 1 - Intolerancia conocida previa a tienopiridinas o aspirina.
- 2 - Imposibilidad de seguimiento.
- 3 - Falta de concesión de consentimiento informado para la realización del procedimiento.

3 - Metodología

3.1. Tratamiento antiagregante

Todos los pacientes en los que el procedimiento fue realizado de manera urgente fueron pretratados con dosis de carga de aspirina (500 mg) y clopidogrel (300 mg). En aquellos pacientes en los que el procedimiento se realizó de forma electiva se mantuvo el tratamiento de mantenimiento previo con 100 mg de aspirina y 75 mg de clopidogrel, a menos que no estuvieran tomando clopidogrel, en cuyo caso también se les administró dosis de carga previa al procedimiento. La prescripción farmacológica posterior contempla la práctica clínica habitual del cardiólogo responsable, siguiendo las recomendaciones actuales de las sociedades científicas. Todos los pacientes recibieron indicación de doble antiagregación en el

momento del alta, aunque no necesariamente figuraba en el informe de alta el tiempo mínimo de mantenimiento de doble terapia antiagregante, puesto que esta recomendación corría a cargo del médico responsable. Se incluyeron así mismo todos aquellos pacientes que tras el procedimiento fueron derivados a su hospital tras haber realizado intervencionismo en nuestro centro, que durante el periodo de reclutamiento era centro de referencia para intervencionismo coronario percutáneo en el Principado de Asturias.

3.2. Coronariografía diagnóstica

Durante el procedimiento diagnóstico angiográfico por vía femoral no se empleó heparina. En el procedimiento por acceso radial se emplean de forma rutinaria en cada caso una solución con 5.000 UI de heparina sódica con nitroglicerina para prevenir el espasmo arterial.

3.3 Intervencionismo coronario percutáneo

El procedimiento de revascularización coronaria y el tipo de stent farmacoactivo implantado fueron los considerados adecuados por el médico hemodinamista responsable del procedimiento atendiendo a las características clínicas y angiográficas de cada paciente. La selección del diámetro y longitud de balón o stent fue por estimación visual. Se procedió a la optimización del resultado según el resultado angiográfico obtenido a criterio del operador.

3.4. Variables analizadas

3.4.a. Datos demográficos

- Nombre completo del paciente.

- Sexo.

- Fecha de nacimiento.

- Número de historia hospitalaria.

- Teléfono/s.

- Dirección.

3.4.b. Factores de riesgo cardiovascular

Se incluyeron aquellos antecedentes clínicos conocidos previamente al ingreso que fueron referidos por el paciente, su familia o recogidos de la historia clínica previa.

- Hipertensión arterial.

- Diabetes mellitas.

- Dislipemia.

- Hábitos tóxicos (tabaquismo: fumador, exfumador, no fumador).

- Enfermedad arterial periférica.

3. 4 .c. Antecedentes personales

- Cardiopatía isquémica previa (enfermedad coronaria y revascularización previa percutánea o quirúrgica).

- Valvulopatías.

- Insuficiencia cardiaca.

- Accidente cerebrovascular previo

- Otros antecedentes: Arritmias, enfermedad pulmonar, antecedente hemorrágico digestivo, patología neoplásica, enfermedad renal, patología endocrino-metabólica severa.

3.4.d. Indicación de cateterismo por el facultativo responsable:

1. Angina estable.
2. Síndrome coronario agudo con o sin elevación de segmento ST.

3. 4 .e Variables en el laboratorio de hemodinámica:

- Datos generales del cateterismo: Fracción de eyección (en cateterismo o por ecocardiograma), número de vasos enfermos, número de lesiones, longitud de la lesión, TIMI inicial, presencia de trombo.

- Medicación: Uso de fármacos IIb/IIIa durante el procedimiento.

- Datos técnicos: Presión máxima de inflado de balón e implantación de stent.
- Resultado: Disección tras stent, necesidad de post-dilatación, embolización, trombosis aguda, TIMI final, pérdida de stent, éxito angiográfico e infarto periprocedimiento.

3.5. Fase de seguimiento

La muestra de pacientes se obtuvo a partir de la información almacenada en el registro prospectivo existente en la Unidad de Hemodinámica del Hospital Universitario Central de Asturias. En el mismo registro figuran las indicaciones de coronariografía, datos clínicos y angiográficos de cada paciente y procedimiento. Todos los pacientes fueron contactados de manera trimestral durante los 12 meses posteriores al procedimiento mediante contacto telefónico por un mismo interlocutor. Se recogía información directamente de los pacientes o bien en el caso de pacientes añosos o dependientes, de algún responsable directo de los cuidados y administración farmacológica en estos pacientes. En cada contacto se registraron las siguientes variables:

- Situación clínica de cada paciente.
- Medicación que tomaba con especial atención a los fármacos antiagregantes y anticoagulantes. En caso de cese de terapia antiagregante se registraba el momento del cese y los días sin ella en caso de haber sido una interrupción temporal. Se consideró cese para este estudio la

interrupción total o temporal de al menos 7 días de uno de los dos fármacos (aspirina o clopidogrel).

- La causa de suspensión de medicación antiagregante.
- Presencia o no de eventos cardiovasculares hasta la fecha
- Realización de nueva revascularización durante el seguimiento, distinguiendo entre revascularización realizada sobre la lesión estudiada o sobre una lesión distinta a la estudiada.
- En caso de exitus en el seguimiento se distinguió entre causa cardiovascular o causa no cardiovascular. Se consideró como evento mayor cardiaco a la presencia de alguna de las siguientes: nueva revascularización de lesión estudiada, infarto agudo de miocardio o exitus en un año de seguimiento. Se recogió también la fecha del evento.

- Para la definición de trombosis aguda de stent farmacoactivo se utilizaron los criterios definidos por la Academic Research Consortium que clasifica la trombosis de stent dependiendo del momento del evento en: aguda (en las primeras 24 horas tras el implante), subaguda (después de las primeras 24 horas hasta el día 30), tardía (entre el día 30 y hasta el primer año) y muy tardía (>1 año tras la implantación).

4-Análisis estadístico

Las variables continuas fueron descritas mediante la media y la desviación estándar o mediante la mediana y los percentiles 25 y 75, en el caso de distribuciones asimétricas. Para la comparación de variables continuas se empleó la prueba *t de Student* para medidas independientes o

la prueba no paramétrica *U de Mann-Whitney*, en el caso de no poder aceptarse el criterio de normalidad en la distribución de las variables. La relación entre variables cuantitativas se expresa mediante la ecuación de la recta hallada con el análisis de regresión lineal y la fuerza de la asociación mediante la *r* obtenida del mismo. Las variables categóricas se expresan como número de casos (*n*) y porcentaje sobre el total de casos válidos. La comparación entre este tipo de variable fue realizada mediante pruebas χ^2 . Las probabilidades de todos los análisis univariados se realizaron utilizando dos colas, considerándose como estadísticamente significativo un valor de *p* inferior a 0,05.

Se analizó la supervivencia de los pacientes con y sin cese prematuro de la medicación con curvas de Kaplan-Meier. Se identificaron los predictores del cese prematuro con regresión logística. Como el número de eventos fue pequeño para el objetivo de predicción, restringimos las variables a aquellas que podrían ser relevantes basándonos en la experiencia clínica, estudios previos y el análisis univariante. También determinamos la influencia de la interrupción de la medicación en la mortalidad y trombosis de stent con un modelo de regresión. Los resultados de analizaron con programa SPSS versión 15.0.

V. RESULTADOS

Entre el 1 de octubre de 2006 y el 30 de septiembre de 2007 utilizamos SLF en 382 pacientes, que representaron el 36 % del total de los pacientes tratados percutáneamente en nuestro centro en ese periodo. La edad media fueron $67,4 \pm 10,3$ años, 28,5 % fueron mujeres y 34,6 % eran diabéticos. Un 15,7 % tenían insuficiencia renal y 10,7 % hemoglobina ≤ 12 g/l. Se consiguió seguimiento completo en 99 % de los pacientes. La tabla 1 muestra las características clínicas.

Cuarenta y nueve pacientes (12,8 %) interrumpieron prematuramente la DAG y 16 (3,1%) lo hicieron durante los primeros 30 días. Interrumpieron el clopidogrel 22 pacientes, 10 la aspirina y 17 los dos agentes. La causa más frecuente fue cirugía no cardiaca (17 pacientes, que representó el 34,6% de las causas) seguido de anticoagulación oral en 7 (14,3 %) y hemorragia también en 7 (14,3 %). La tabla 2 muestra las causas de cese prematuro.

Tabla 1. Características clínicas (n=382)

Edad	67,4 ± 10,3
Sexo femenino	109 (28,5 %)
Diabetes	132 (34,6 %)
Hipertensión	215 (56,3 %)
Hipercolesterolemia	168 (44 %)
Tabaquismo	162 (42,4 %)
Intervencionismo coronario percutáneo previo	73 (19,1 %)
Cirugía de revascularización previa	45 (11,8 %)
Indicación	
Angina estable	82 (21,2 %)
Síndrome coronario sin elevación del ST	
Sin elevación de troponinas	95 (24,8 %)
Con elevación de troponinas	183 (47,9 %)
Síndrome coronario agudo con elevación del ST	23 (6 %)
Número de vasos enfermos	
Uno	169 (44,2 %)
Dos	120 (31,4 %)
Tres	93 (24,3 %)
Número de stents farmacoactivos por paciente	1,38 ± 0,4
Insuficiencia renal *	40 (10,7 %)
Anemia †	60 (15,7 %)

* Creatinina $\geq 1,5$ mg/dl

† Hemoglobina ≤ 12 g/l

Tabla 2. Causas del cese prematuro (n=49)

Cirugía no cardíaca	17 (34,3 %)
Anticoagulación oral	7 (14,3 %)
Hemorragia	7 (14,3 %)
Procedimientos dentales	5 (10,2 %)
Alergia	5 (10,2 %)
Procedimientos endoscópicos	4 (8,2 %)
Propio paciente	4 (8,2 %)

Fallecieron 27 pacientes (7,1%). Doce muertes ocurrieron durante la hospitalización y todos ellos fueron casos de angioplastia primaria y/o shock cardiogénico. Hubo 2 muertes no cardíacas durante el seguimiento. Una de ellas 25 días después del cese debido a sangrado intracraneal que se originó mientras el paciente estaba con DAG. Las otras 13 muertes fueron de causa cardíaca y se distribuyeron como trombosis definitiva del Academic Research Consortium en 1 caso, probable en 5 y posible en los otros 7 (tabla 3). Dos de ellas ocurrieron durante el primer mes tras el procedimiento. Además de esto, hubo un caso de trombosis definitiva no fatal en el seguimiento.

Tabla 3. Mortalidad y trombosis de stent en el seguimiento*

Mortalidad total	27 (7,1 %)
Intrahospitalaria	12
Cardiaca en el seguimiento	13
No cardiaca en el seguimiento	2
Trombosis del stent después del alta	14
Definitiva	2
Probable	7
Posible	5

* La interrupción se asoció a mortalidad cardiaca y trombosis definitiva (OR 7,03 IC 95 % 2,03-24,7 p=0,002) y con mortalidad total y trombosis definitiva (OR 11,7 IC 95 % 3,42-40,48 p < 0,000)

El papel del cese prematuro en la mortalidad y trombosis se estudió con un modelo de regresión en el que se incluyó el propio cese, longitud de vaso cubierta por stent, diabetes, creatinina, fracción de eyección y cirugía no cardiaca (para evaluar la posible influencia del estado protrombótico asociado al procedimiento). Las variables que permanecieron en el modelo fueron el cese prematuro, la longitud cubierta por stent y la creatinina. El cese prematuro se asoció de forma muy robusta a mortalidad cardiaca y trombosis definitiva (OR 7,03 IC 95% 2,03-24,7 p=0,002) y a mortalidad total y trombosis definitiva (OR 11,7 IC 95% 3,42-40,48 p<0.000, Figura 1). Las áreas bajo la curva ROC fueron 0,863 (IC95% 0,797-0,929 p<000) y 0,881 (IC95% 0,820-0,942 p<000) respectivamente. Ocho pacientes de los 49 que interrumpieron la DAG fallecieron o sufrieron trombosis definitiva durante el seguimiento. Debe destacarse que aunque todos

excepto uno interrumpieron la medicación en algún momento del primer semestre el evento ocurrió en el segundo en 5 de los 7 pacientes. La tabla 4 muestra el estado de los pacientes que fallecieron o sufrieron la trombosis definitiva tras el alta, su adherencia a la DAG y el momento y causa de la interrupción.

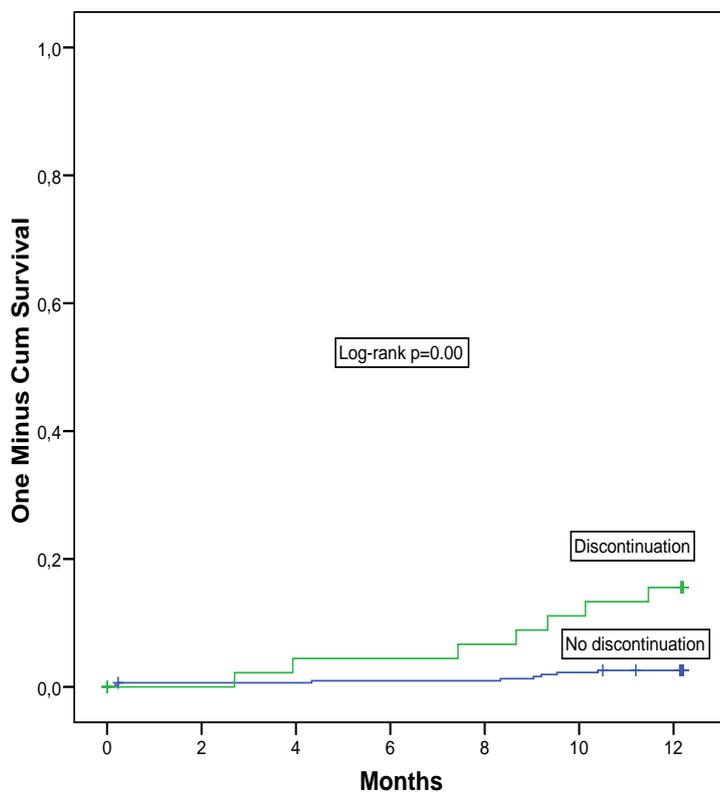


Figura 1. Curvas de mortalidad total y trombosis no fatal durante el primer año después de implante de stent farmacoactivo con y sin cese de doble antiagregación

Tabla 4: Mortalidad total y trombosis definitiva en el seguimiento. Relación con el cese prematuro de la doble antiagregación (n = 16)

Día del evento	Muerte	Causa del evento	Interrupción	Causa	Días sin DAG hasta evento
5	Sí	TS probable	No		
7	Sí	TS definitiva	No		
81	Sí	TS posible	Clopidogrel	Cirugía no cardiaca	5
118	Sí	Muerte no cardiaca	AAS + clopidogrel	Accidente cerebrovascular	25
130	Sí	TS posible	No		
160	Sí	TS probable	AAS + clopidogrel	Sangrado gastrointestinal	160
223	Sí	TS probable	AAS + clopidogrel	Cirugía no cardiaca	120
250	Sí	TS posible	No		
260	Sí	TS posible	Clopidogrel	Procedimiento dental	180
271	Sí	TS probable	No		
276	Sí	TS probable	No		
286	Sí	TS posible	No		
304	Sí	No cardiaca	Clopidogrel	Alergia	204
312	Sí	TS posible	No		
344	Sí	TS posible	AAS + clopidogrel	Cirugía no cardiaca	19
350	No	TS definitiva	Clopidogrel	Hematuria	190

TS: Trombosis de stent

DAG: Doble antiagregación

Por último, se realizó un análisis multivariante basado en las variables que podrían estar relacionadas con el cese prematuro en el análisis univariante (Tabla 5) o basado en la experiencia clínica. Las variables estudiadas fueron el sexo, edad, nivel de hemoglobina, estado civil, instrucciones al alta y seguimiento por cardiólogo en comparación con médico de Atención Primaria.

Solamente el sexo, nivel de hemoglobina y estado civil soltero o divorciado se comportaron como predictores independientes de la interrupción (Tabla 6).

Tabla 5. Variables incluidas en el análisis univariable del cese prematuro de la doble antiagregación

	No interrupción (n= 333)	Interrupción (n=49)	p
Edad	67,3 ± 10,3	70,6 ± 8,6	0,034
Sexo femenino	98 (29,9 %)	9 (18,3 %)	0,06
Diabetes	109 (33,3 %)	21 (42,8 %)	0,20
Tabaquismo	136 (41,6 %)	24 (48,9 %)	0,35
Enfermedad cardiaca previa	191 (58,4 %)	29 (59,2 %)	1
Hemoglobina	13,7 ± 1,7	13,1 ± 1,7	0,02
Creatinina	1,11 ± 0,53	1,20 ± 0,53	0,27
Estado civil*	77 (23,6 %)	17 (34,7 %)	0,07
Estudios universitarios	54 (16,9 %)	6 (12,2 %)	0,27
Instrucciones médicas al alta	313 (96 %)	44 (89,8%)	0,07
Seguimiento por cardiólogo	281 (86,7 %)	39 (79,6 %)	0,13

*Soltero o divorciado

Tabla 6. Análisis multivariante

	p	Exp (B)	IC 95 %
Sexo masculino	0,006	3,3	1,4 - 7,9
Estado civil*	0,029	2,2	1,08 - 4,5
Hemoglobina†	0,008	0,78	0,65 – 0,93

* Soltero o divorciado
† por unidad de incremento de hemoglobina (gr/dl)

VII. DISCUSIÓN

Estudiamos la adherencia a la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel durante el primer año después de implante de stents farmacoactivos en un periodo en el que las consecuencias del cese prematuro han sido claramente demostradas.

Los principales hallazgos son: 1) casi uno de cada ocho pacientes interrumpió la doble antiagregación durante el primer año 2) la causa más frecuente fue la cirugía no cardíaca seguida de la anticoagulación oral y hemorragias 3) el cese prematuro se asoció de forma muy robusta con los eventos combinados de muerte global y trombosis de stent y muerte cardíaca y trombosis de stent 4) a pesar de que la interrupción se realizó en la mayoría de los casos en los primeros seis meses en los pacientes que fallecieron o sufrieron trombosis del stent la mayoría de los eventos ocurrieron en el segundo semestre 5) los factores asociados con el cese prematuro fueron el sexo masculino, nivel de hemoglobina y estado civil soltero o divorciado.

Frecuencia de interrupción

En nuestra serie 12,8 % de los pacientes interrumpieron prematuramente la DAG, una incidencia exactamente igual a la obtenida por Poh (239) en su análisis en una cohorte similar de 203 pacientes en población asiática. Aunque sería muy conveniente reducir este porcentaje, es claramente inferior que el observado en el registro PREMIER(155), donde hasta un 13,6 % dejó las tienopiridinas en el primer mes. Dicho

estudio se realizó con pacientes tratados con angioplastia primaria entre enero de 2003 y junio de 2004 en 19 centros estadounidenses. En ese momento, las guías europeas y de ACC/AHA (129;240) recomendaban solamente tres meses de DAG tras stent de rapamicina y seis con el paclitaxel. Después del Congreso Europeo de Cardiología de 2006 cuando Cammenzid demostró las consecuencias de la trombosis tardía de stent y su relación con la DAG (241) se publicaron varios documentos de recomendación subrayando la importancia de la doble terapia (47;231;242). En nuestro estudio, con pacientes entre octubre de 2006 y septiembre de 2007 el porcentaje de interrupción es mucho menor. En el registro MATRIX (91) el cual se llevó a cabo con 3.500 pacientes tratados con stent de rapamicina y seguidos durante 24 meses y con periodo de reclutamiento que empezó en 2004, en el análisis de los primeros 1.504 pacientes, 79,5% seguía con doble terapia a los 12 meses, 82,4% con clopidogrel y 93,8% con aspirina. Roy (109) encontró una adherencia al clopidogrel al final del primer año del 80 % en pacientes tratados entre 2003 y 2007. En el estudio multicéntrico de Ferreira et al con datos del año 2008 (161) y seguimiento de 1.622 pacientes durante el primer año tras implante de SLF, la tasa de suspensión de al menos un componente de DAG fue similar a la de nuestra serie (14.4%). Finalmente en el estudio de Rossisni (160) con pacientes reclutados entre 2005 y 2008, la incidencia de discontinuación precoz (en el primer año) fue aún mucho menor (8.8%).

Incidencia y momento de los eventos

La interrupción prematura se comporta como la causa más importante de trombosis de stent (105). Encontramos una relación muy robusta entre el cese prematuro y los eventos combinados de muerte global y trombosis de stent y muerte cardíaca y trombosis de stent. El mismo hallazgo se encontró en el PREMIER (155) donde la mortalidad global al año fue 7,5 % en el grupo que interrumpió la medicación en el primer mes frente al 0,7 % del grupo que la cumplió. De la misma forma, Butler (105) observó una mortalidad al año de 2,8 % en los pacientes que siguieron la DAG durante un año y 5,3 % en los de ≤ 6 meses. En ese estudio el predictor más importante de mortalidad al año fue el cese prematuro del clopidogrel. En el MATRIX la interrupción del clopidogrel se asoció con un incremento de mortalidad de 2,24 (1,02-4,89) a los dos años (91). En el estudio de Rosssini (160) también se encontró fuerte asociación entre la suspensión precoz de DAG y eventos cardiovasculares incluyendo muerte y trombosis de stent. Finalmente en el estudio de Boggo (243) con pacientes con indicación de clopidogrel por infarto agudo de miocardio entre 2003 y 2009 se encontró una fuerte asociación entre la suspensión del clopidogrel en el primer año y los eventos cardiovasculares adversos.

Se ha demostrado una clara relación temporal entre la interrupción de la DAG y la trombosis de stent (109). Las guías actuales recomiendan doce meses de doble terapia tras SLF. Sin embargo, algunos autores han

indicado que las muertes ocurren en los primeros seis meses después del implante y han postulado que podría ser suficiente con seis meses.

Así, el estudio RESET (233) (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation) compara la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (muerte, infarto agudo, trombosis de stent, revascularización o sangrado) en 2 subgrupos de pacientes revascularizados tras angina estable, angina inestable o infarto agudo de miocardio; el primero, pacientes con lesiones coronarias revascularizados con stent de zotarolimus y que mantienen la doble antiagregación únicamente durante los tres primeros meses postimplante (n=1059); el segundo, el resto de pacientes revascularizados con otros tipos de stent liberador de fármaco (everolimus, sirolimus, además de zotarolimus) y que mantuvieron una terapia con DAG durante el primer año postimplante (n=1058). Tras análisis comparativo de incidencia de eventos en el primer año no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, señalando así la no-inferioridad de una estrategia corta (3 meses) de tratamiento con DAG tras implante de stent de zotarolimus frente a la estrategia convencional de tratamiento con DAG durante el primer año en el caso de otros tipos de stents farmacoactivos. Los autores de este estudio proponen así una alternativa de tratamiento breve con DAG que podría considerarse segura o al menos no inferior a la convencional en términos de eventos cardiovasculares mayores.

Este estudio tiene según Witzenbichler (236) varias limitaciones. La primera de ellas es la dificultad de poder aplicar las conclusiones en el grupo de exclusión del estudio que lo componían pacientes revascularizados en el contexto de SCACEST, pacientes revascularizados por reestenosis previa, enfermedad de tronco coronario izquierdo y oclusiones crónicas. Es conocido que el subgrupo de pacientes excluidos tiene en principio un riesgo mayor de eventos en el primer año y especialmente con la suspensión de la DAG por lo que podríamos considerar que la población del estudio donde se ha evaluado una estrategia de corta duración con DAG podría ser un grupo de menor riesgo.

Por otra parte, desde el punto de vista estadístico el tamaño de la muestra es insuficiente para obtener conclusiones estadísticamente significativas, puesto que los autores asumieron un 10% de incidencia de eventos cardiovasculares en el primer año, con un margen de no-inferioridad del 4%, cuando de hecho la tasa de eventos fue menor (4.7%).

La tercera limitación es que el stent de zotarolimus tiene un efecto antiproliferativo muy potente a corto plazo pero a largo plazo tiene incluso una tasa de trombosis mayor que otros tipos de stent como el everolimus, tal y como se demostró en el estudio SORT-OUT (25) por lo que la duración de la evaluación de los eventos en el estudio de Kim (12 meses), podría ser insuficiente para detectar diferencias significativas en los eventos analizados.

Por último, los grupos no son totalmente comparables dado en el grupo control se evaluaron diferentes tipos de stent de primera y de segunda generación además del de zotarolimus y en el grupo de estudio sólo se incluyeron pacientes revascularizados con zotarolimus.

Los hallazgos de nuestro estudio apuntan en una dirección diferente. Por una parte, tuvimos un caso de trombosis tardía en el día 363 en un paciente que dejó la DAG el día 344 debido a una cirugía no cardíaca. Por otra parte, también observamos que la mayoría de los eventos ocurrieron en el segundo semestre. Quince pacientes fallecieron durante el seguimiento y otro tuvo una trombosis definitiva y de ellos, ocho habían interrumpido prematuramente la DAG. Es importante resaltar que aunque todos menos uno suspendieron la medicación en el primer semestre, el momento del evento fue en el segundo en 5 de los 7 pacientes, con un intervalo muy largo entre el cese y el evento en cinco pacientes (120, 160, 180, 190 y 204 días). Este hecho difiere de la mediana de sólo dos semanas observado en una cohorte de pacientes que suspendió la medicación en los primeros seis meses (63). Nuestros resultados también difieren claramente de los obtenidos por Palmerini (244) quienes estudiaron 894 pacientes con implante de stent en tronco coronario izquierdo. En el subgrupo de 765 pacientes vivos en el primer mes a los que se había indicado doce meses de doble terapia, 88 % de los eventos ocurrieron en los primeros seis meses, 12 % entre los días 180 y 270 y ninguno en los últimos 90 días.

En nuestra serie los eventos ocurrieron fundamentalmente en pacientes que dejaron la medicación por tiempo prolongado: de los cuarenta y nueve pacientes que interrumpieron la medicación, diecisiete de ellos lo hicieron por un periodo inferior a 15 días y solamente uno tuvo una posible trombosis de stent y fue un paciente que requirió una cirugía no cardíaca y dejó la medicación en el día 76 y sufrió muerte cardíaca cinco días después. De la misma forma, en el estudio de Ferreira et al (235) la mayoría de los pacientes que suspendieron al menos un agente antiplaquetario lo hicieron una vez transcurrido el primer mes y por un tiempo corto (durante una media de tiempo de 7 días). Sin embargo, la tasa de eventos cardiovasculares mayores en el grupo de pacientes con discontinuación temporal de la DAG fue similar a la del subgrupo de pacientes que no suspendieron la doble antiagregación en el primer año postimplante. La conclusión final de este estudio es que la suspensión temporal breve bien parcial o total de la DAG después del primer mes y hasta el primer año postimplante puede ser razonablemente segura en términos de eventos cardiovasculares mayores.

El estudio de Ferreira tiene también según Witzendichler (236) las siguientes limitaciones: la primera que la duración media de suspensión de DAG (7 días) es mucho menor que la objetivada en otras series (106) donde fue de 13.5 días. La segunda, que en el estudio la mayor parte de los pacientes suspendió temporalmente la medicación después de los seis

meses y sólo se evaluó la incidencia de eventos hasta los 12 meses post-implante cuando se conoce que el intervalo de tiempo entre suspensión de DAG y los eventos cardiovasculares puede ser prolongado (102). La reflexión de Witzembichler (236) nos lleva a tener precaución en la suspensión de DAG antes de 12 meses desde el implante, puesto que los estudios previos tienen conclusiones limitadas a subgrupos de bajo riesgo de eventos o bien tienen un periodo de seguimiento o un tamaño muestral insuficientes para determinar diferencias significativas en términos de eventos cardiovasculares mayores.

Causas de la interrupción de doble antiagregación

La causa más importante del cese prematuro fue la cirugía no cardíaca, seguida de la anticoagulación oral y hemorragia. Iwata (156) encontró una frecuencia de cese del 22 % en el primer año y las causas fueron cirugía no cardíaca (7,9 %), endoscopia (7,9 %), procedimientos dentales (4,3 %), sangrado (2,8 %) y el propio paciente (0,8 %). En nuestra serie la falta de adherencia fue claramente inferior a series más antiguas. En la serie de Latib (165) el sangrado fue la causa más frecuente (26,6 %) seguida de procedimientos quirúrgicos (24,7 %), gastritis y reflujo gastroesofágico (19 %) y anticoagulación oral (13,9 %). En una serie de pacientes tratados entre 2002 y 2005 la falta de adherencia por el paciente represento el 48 % de las causas de cese prematuro (55) y en el PREMIER hasta 13,6 % dejaron el clopidogrel en el primer mes (155). Después del

mencionado Congreso Europeo de 2006 y los documentos de recomendación sobre la doble terapia tras SLF la falta de adherencia se redujo de forma significativa. En series más recientes como la de Rossini (160) el sangrado intrahospitalario, el antecedente de ictus y la necesidad de anticoagulación al alta fueron factores predictores de discontinuación precoz de DAG. En la serie de Ferreira (161) las causas de suspensión más prevalentes fueron por una parte la iniciativa propia del paciente y por otra parte las indicaciones médicas no relacionadas ni con la necesidad de realizar procedimientos quirúrgicos ni con los eventos hemorrágicos, sino con los siguientes factores: la necesidad de iniciar/mantener anticoagulación oral concomitante, la realización del procedimiento de angioplastia en centros privados y la falta de instrucción adecuada en el momento del alta médica.

Los eventos hemorrágicos más frecuentes son gastrointestinales y los sangrados menores (150). En el estudio CREDO (164) los sangrados mayores y menores fueron relativamente frecuentes en el primer año (8 %) y aunque la doble terapia se asoció solamente a un exceso de sangrado no significativo (0,8 %) en comparación con la aspirina sola, sí se encontró un incremento significativo en el sangrado gastrointestinal en el grupo de doble terapia (1,4 vs. 0,3 %, $p=0,011$).

En el CHARISMA y PCI-CURE también se halló un incremento de sangrado gastrointestinal con la doble terapia (104;245). Latib (165) siguió

una cohorte de pacientes durante 18 meses y encontró eventos hemorrágicos en 1,9 % (0,8 % mayores y 1,1 % menores) y el gastrointestinal fue la primera causa no sólo de sangrado mayor, sino también de menor. El riesgo permaneció constante durante todo el seguimiento con una mediana entre el implante del stent y el evento de 216 días. Los predictores de sangrado fueron la DAG y la edad >65 años. Roy estudió el impacto del sangrado menor en la adherencia a la DAG (177): hasta 32,4 % de los pacientes sufrieron eventos hemorrágicos, siendo cutáneos el 85,7 %, 13,6 % internos y 0,7 % de tipo alarmante. El sangrado cutáneo motivó un cese de la DAG en el 11,1 % de los casos. El mismo grupo también encontró incremento de mortalidad relacionado con este sangrado menor (176). Finalmente, en un estudio reciente, se siguieron 3603 pacientes que recibieron DAG durante ≥ 6 meses por previo implante de SLF: tras un seguimiento medio de 418 días, el 3.6% de ellos tuvieron sangrado mayor. Después del ajuste, el uso de clopidogrel se asoció a incremento de sangrado mayor cercano a 2 en todos los intervalos (166).

El cese prematuro de la DAG por realización de procedimientos dentales es una cuestión relevante, aunque en nuestra serie supuso un porcentaje pequeño de las causas de suspensión. En una encuesta realizada entre los odontólogos en España (230) solamente el 28 % conocían los SLF, los nombres comerciales del clopidogrel eran conocidos por el 60%, el principio activo por el 21 % y solamente el 35 % conocían el documento

de consenso de las sociedades americanas (231) y un porcentaje similar la información emitida desde la Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología.

La necesidad de realizar un procedimiento quirúrgico en el primer año tras el implante fue la causa de suspensión más frecuente en nuestra serie, posiblemente por el desconocimiento de la relación entre suspensión precoz de DAG y trombosis de stent por parte de profesionales de la salud no cardiólogos. Este hecho se ha objetivado también en otras series: en una encuesta entre los anestesiistas canadienses el 97 % de los servicios no tenía instaurado ningún protocolo relacionado con el intervalo necesario entre el cese del clopidogrel y el procedimiento quirúrgico y 63 % no habían leído literatura específica, incluidas las guías AHA/ACC sobre el tiempo necesario entre el implante del stent y la cirugía (246).

Factores asociados con el cese prematuro de la doble antiagregación

El sexo masculino, estado civil soltero o divorciado y el nivel de hemoglobina se comportaron como predictores independientes. En el registro PREMIER (155) el nivel educacional de los pacientes fue el único predictor independiente asociado con el cese prematuro pero el estado civil, la falta de contacto con el Sistema de Salud debido al coste, enfermedad cardiaca previa, anemia y falta de instrucciones al alta relacionadas con la medicación o ausencia de inclusión en programas de rehabilitación demostraron tendencia hacia la significación. Resultados diversos en

cuanto a factores predictores de suspensión de DAG se obtienen en función de la localización geográfica del análisis de los pacientes. Así, resultados similares a los del PREMIER se obtienen del análisis de Muntner (247) que determinó que entre los factores predictores de suspensión por parte del paciente en el primer mes de tratamiento con clopidogrel se encontraban el coste de la medicación, la dificultad de acceso a su médico de Atención Primaria o la falta de entendimiento relativo a las instrucciones de la toma de medicación. En otro análisis realizado en población asiática (248) el único factor predictor de suspensión significativo fue el estado civil soltero o el vivir solo, tal y como reportamos en nuestra serie. En nuestro estudio, al igual que en el PREMIER, el modelo de regresión pudo explicar solamente una parte modesta de la variabilidad de la adherencia del paciente.

Las características de nuestra población y el periodo de recolección de los datos pueden haber condicionado la importancia de algunos factores. Así, aunque algunos estudios han demostrado la relación entre la situación económica y la adherencia a la medicación (154;249;250), el carácter público de nuestro Sistema de Salud que proporciona cobertura de forma universal puede haber limitado la influencia de este factor. Finalmente, como esta cohorte es posterior al Congreso Europeo de Cardiología de 2006, las instrucciones dadas al paciente en el momento del alta probablemente hayan sido mucho más completas, con menos variabilidad

entre los pacientes, minimizando el efecto de esta variable. En el estudio de Ferreira (161) realizado en un periodo posterior a nuestro estudio y en el mismo sistema de salud se encontró sin embargo que los factores predictores de suspensión precoz de DAG en el primer año con significación estadística fueron la insuficiencia renal y las instrucciones dadas al paciente en el momento del alta.

VI-CONCLUSIONES

1 - Casi uno de cada ocho pacientes interrumpieron la doble antiagregación durante el primer año.

2 - La causa más frecuente fue la cirugía no cardíaca seguida de anticoagulación oral y sangrado.

3 - La interrupción de la medicación se asoció de forma estricta con mortalidad por cualquier causa y con mortalidad cardíaca.

4 - A pesar de que la interrupción ocurrió en el primer semestre en la mayoría de los pacientes que fallecieron o sufrieron trombosis del stent la mayoría de los eventos ocurrieron en el segundo semestre.

5 - Los factores asociados al cese prematuro fueron el sexo masculino, nivel de hemoglobina y estado civil soltero o divorciado.

VIII-BIBLIOGRAFIA

- (1) Ahmed JM, Mintz GS, Weissman NJ, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF et al. Mechanism of lumen enlargement during intracoronary stent implantation: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 102(1):7-10.
- (2) Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Tamura T, Kaburagi S, Sawada Y et al. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334(9):561-566.
- (3) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331(8):496-501.
- (4) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(8):489-495.
- (5) Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352(9129):673-681.
- (6) Foley DP, Melkert R, Umans VA, de Jaegere PP, Strikwerda S, de Feyter PJ et al. Differences in restenosis propensity of devices for transluminal coronary intervention. A quantitative angiographic comparison of balloon angioplasty, directional atherectomy, stent implantation and excimer laser angioplasty. CARPORT, MERCATOR, MARCATOR, PARK, and BENESTENT Trial Groups. *Eur Heart J* 1995; 16(10):1331-1346.
- (7) Waksman R. Intracoronary radiation therapy for restenosis prevention: status of the clinical trials. *Cardiovasc Radiat Med* 1999; 1(1):20-29.
- (8) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban HE, Perin M et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346(23):1773-1780.
- (9) Baz JA, Albarran A, Pinar E, Mauri J. Spanish cardiac catheterization and coronary intervention registry. 18th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2008). *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(12):1418-1434.
- (10) Arampatzis CA, Lemos PA, Tanabe K, Hoyer A, Degertekin M, Saia F et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92(3):327-329.
- (11) Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, Aoki J, Granillo GA, McFadden EP et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At

- Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation* 2005; 111(11):1383-1389.
- (12) Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362(9390):1093-1099.
 - (13) Giannakakou P, Robey R, Fojo T, Blagosklonny MV. Low concentrations of paclitaxel induce cell type-dependent p53, p21 and G1/G2 arrest instead of mitotic arrest: molecular determinants of paclitaxel-induced cytotoxicity. *Oncogene* 2001; 20(29):3806-3813.
 - (14) Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107(1):38-42.
 - (15) Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108(7):788-794.
 - (16) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004; 109(16):1942-1947.
 - (17) Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(10):1215-1223.
 - (18) Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112(21):3306-3313.
 - (19) Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Coleman L, Acampado E et al. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(5):333-342.
 - (20) Wiemer M, Serruys PW, Miquel-Hebert K, Neumann FJ, Piek JJ, Grube E et al. Five-year long-term clinical follow-up of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT FIRST trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75(7):997-1003.
 - (21) Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in

- patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299(16):1903-1913.
- (22) Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 362(18):1663-1674.
 - (23) Grube E, Chevalier B, Smits P, Dzavik V, Patel TM, Mullasari AS et al. The SPIRIT V study: a clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(2):168-175.
 - (24) Planer D, Smits PC, Kereiakes DJ, Kedhi E, Fahy M, Xu K et al. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(10):1104-1115.
 - (25) Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS, Christiansen EH, Tilsted HH, Krusell LR et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV). *Circulation* 2012; 125(10):1246-1255.
 - (26) Kim WJ, Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Lee JY et al. Randomized comparison of everolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary artery disease in patients with diabetes mellitus (ESSENCE-DIABETES): results from the ESSENCE-DIABETES trial. *Circulation* 2011; 124(8):886-892.
 - (27) Park KW, Chae IH, Lim DS, Han KR, Yang HM, Lee HY et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(18):1844-1854.
 - (28) Valenti R, Migliorini A, Parodi G, Carrabba N, Vergara R, Dovellini EV et al. Clinical and angiographic outcomes of patients treated with everolimus-eluting stents or first-generation Paclitaxel-eluting stents for unprotected left main disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(14):1217-1222.
 - (29) Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006; 114(8):798-806.
 - (30) Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, Kay IP, Muller D, Cutlip DE. Five-year clinical follow-up after implantation of the Endeavor zotarolimus-eluting

- stent: ENDEAVOR I, first-in-human study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74(7):989-995.
- (31) Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, Kay IP, Muller D, Bonan R et al. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial. *EuroIntervention* 2005; 1(2):157-164.
 - (32) Leon MB, Mauri L, Popma JJ, Cutlip DE, Nikolsky E, O'Shaughnessy C et al. A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(6):543-554.
 - (33) Meredith IT, Worthley SG, Whitbourn R, Walters D, McClean D, Ormiston J et al. Long-term clinical outcomes with the next-generation Resolute Stent System: a report of the two-year follow-up from the RESOLUTE clinical trial. *EuroIntervention* 2010; 5(6):692-697.
 - (34) von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg JH et al. A Randomized Controlled Trial in Second-Generation Zotarolimus-Eluting Resolute Stents Versus Everolimus-Eluting Xience V Stents in Real-World Patients: The TWENTE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(15):1350-1361.
 - (35) Tandjung K, Sen H, Lam MK, Basalus MW, Louwerenburg JH, Stoel MG et al. Clinical Outcome Following Stringent Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy After 12 Months in Real-World Patients Treated With Second-Generation Zotarolimus-Eluting Resolute and Everolimus-Eluting Xience V Stents: 2-Year Follow-Up of the Randomized TWENTE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(24):2406-2416.
 - (36) Cassese S, Ndrepepa G, King LA, Tada T, Fusaro M, Kastrati A. Two zotarolimus-eluting stent generations: a meta-analysis of 12 randomised trials versus other limus-eluting stents and an adjusted indirect comparison. *Heart* 2012; 98(22):1632-1640.
 - (37) Stefanini GG, Serruys PW, Silber S, Khattab AA, van Geuns RJ, Richardt G et al. The impact of patient and lesion complexity on clinical and angiographic outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial (a randomized comparison of a zotarolimus-eluting stent with an everolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(22):2221-2232.
 - (38) Camenzind E, Wijns W, Mauri L, Kurowski V, Parikh K, Gao R et al. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9851):1396-1405.

- (39) Silber S, Serruys PW, Leon MB, Meredith IT, Windecker S, Neumann FJ et al. Clinical outcome of patients with and without diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention with the resolute zotarolimus-eluting stent: 2-year results from the prospectively pooled analysis of the international global RESOLUTE program. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6(4):357-368.
- (40) Grube E, Hauptmann KE, Buellesfeld L, Lim V, Abizaid A. Six-month results of a randomized study to evaluate safety and efficacy of a Biolimus A9 eluting stent with a biodegradable polymer coating. *EuroIntervention* 2005; 1(1):53-57.
- (41) Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 372(9644):1163-1173.
- (42) Stella PR, Mueller R, Pavlakis G, De Bruyne B, Hauptmann K, Morice MC et al. One year results of a new in situ length-adjustable stent platform with a biodegradable biolimus A9 eluting polymer: results of the CUSTOM-II trial. *EuroIntervention* 2008; 4(2):200-207.
- (43) Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378(9807):1940-1948.
- (44) Smits PC, Hofma S, Togni M, Vazquez N, Valdes M, Voudris V et al. Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381(9867):651-660.
- (45) Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Tuller D, von Birgelen C et al. Comparison of biolimus eluted from an erodible stent coating with bare metal stents in acute ST-elevation myocardial infarction (COMFORTABLE AMI trial): rationale and design. *EuroIntervention* 2012.
- (46) Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115(17):2344-2351.
- (47) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293(17):2126-2130.
- (48) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(12):2584-2591.

- (49) Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(12):2088-2092.
- (50) Park DW, Park SW, Park KH, Lee BK, Kim YH, Lee CW et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2006; 98(3):352-356.
- (51) de la Torre-Hernandez JM, Alfonso F, Hernandez F, Elizaga J, Sanmartin M, Pinar E et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpanol sobre TROMbosis de stents FArmacoactivos). *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(10):986-990.
- (52) van Werkum JW, Heestermaans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(16):1399-1409.
- (53) Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schomig A et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(10):849-856.
- (54) Geisler T, Zurn C, Simonenko R, Rapin M, Kraibooj H, Kiliyas A et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur Heart J* 2010; 31(1):59-66.
- (55) Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369(9562):667-678.
- (56) Sarno G, Garg S, Onuma Y, Buszman P, Linke A, Ischinger T et al. The impact of body mass index on the one year outcomes of patients treated by percutaneous coronary intervention with Biolimus- and Sirolimus-eluting stents (from the LEADERS Trial). *Am J Cardiol* 2010; 105(4):475-479.
- (57) Jin C, Lu L, Zhu ZB, Zhang RY, Zhang Q, Du R et al. Increased serum vWF and sVCAM-1 levels are associated with late or very late angiographic stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Coron Artery Dis* 2010; 21(5):273-277.
- (58) Collins SD, Torguson R, Gaglia MA, Jr., Lemesle G, Syed AI, Ben Dor I et al. Does black ethnicity influence the development of stent thrombosis in the drug-eluting stent era? *Circulation* 2010; 122(11):1085-1090.
- (59) Baran KW, Lasala JM, Cox DA, Song A, Deshpande MC, Jacoski MV et al. A clinical risk score for prediction of stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2008; 102(5):541-545.
- (60) Martin-Reyes R, Moreno R, Sanchez-Recalde A, Navarro F, Franco J, Pinero A et al. Comparison of the safety between first- and second-generation drug eluting stents Meta-analysis from 19 randomized trials and 16,924 patients. *Int J Cardiol* 2011.

- (61) Miao Y, Yu-Jie Z, Zhi-Jian W, Dong-Mei S, Yu-Yang L, Ying-Xin Z et al. Chronic kidney disease and the risk of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012.
- (62) Steinwender C, Hartenthaler B, Lambert T, Kypta A, Kammler J, Honig S et al. Incidence of stent thrombosis in patients with drug eluting stents and short-term dual antiplatelet therapy. *EuroIntervention* 2009; 4(5):593-599.
- (63) Airoidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007; 116(7):745-754.
- (64) Han Y, Jing Q, Li Y, Yang L, Liu H, Shang X et al. Sustained clinical safety and efficacy of a biodegradable-polymer coated sirolimus-eluting stent in "real-world" practice: Three-year outcomes of the CREATE (multi-center registry of EXCEL biodegradable polymer drug eluting stents) study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79(2):211-216.
- (65) Hodgson JM, Stone GW, Lincoff AM, Klein L, Walpole H, Bottner R et al. Late stent thrombosis: considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents: a report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Drug-eluting Stent Task Force. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69(3):327-333.
- (66) Artang R, Dieter RS. Analysis of 36 reported cases of late thrombosis in drug-eluting stents placed in coronary arteries. *Am J Cardiol* 2007; 99(8):1039-1043.
- (67) Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma J, Koglin J, Dawkins KD et al. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(10):1043-1051.
- (68) Cassese S, De Luca G, Villari B, Berti S, Bellone P, Alfieri A et al. Reduced antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: Multicenter janus flex carbostent implantation with short dual antiplatelet treatment for 2 or 6 months-matrix study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011.
- (69) Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, van Domburg R, Juni P, Vaina S et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(14):1134-1140.
- (70) Al Dehneh A, Virk H, Alkhouri Y, Hamdan A, Bikkina M. Drug-eluting stent thrombosis 1,659 days after stent deployment: case report and literature review. *Tex Heart Inst J* 2010; 37(3):343-346.
- (71) Kim SA, Lim SY. A case of stent thrombosis occurred at 5 years after sirolimus-eluting stent implantation. *Chonnam Med J* 2011; 47(2):124-126.

- (72) Korovesis S, Katritsis DG. Stent thrombosis four and a half years after implantation of a sirolimus-eluting stent. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50(5):423-425.
- (73) Murray AT, Sederberg JH. Intraoperative thrombosis of right coronary artery drug-eluting stent after 2 years of dual antiplatelet therapy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 15(1-2):40-43.
- (74) Vaknin-Assa H, Assali A, Lev EI, Ukabi S, Tamir B, Kornowski R. Failure of drug eluting stents presented as definite stent thrombosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76(1):93-97.
- (75) Lemesle G, Torguson R, Bonello L, De Labriolle A, Maluenda G, Ben Dor I et al. Relation between clopidogrel discontinuation and early cardiovascular events after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *EuroIntervention* 2011; 6(9):1053-1059.
- (76) Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, d'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356(10):1020-1029.
- (77) Daemen J, Kukreja N, van Twisk PH, Onuma Y, de Jaegere PP, van Domburg R et al. Four-year clinical follow-up of the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital registry. *Am J Cardiol* 2008; 101(8):1105-1111.
- (78) Laskey WK, Yancy CW, Maisel WH. Thrombosis in coronary drug-eluting stents: report from the meeting of the Circulatory System Medical Devices Advisory Panel of the Food and Drug Administration Center for Devices and Radiologic Health, December 7-8, 2006. *Circulation* 2007; 115(17):2352-2357.
- (79) Mishkel GJ, Moore AL, Markwell S, Shelton ME. Correlates of late and very late thrombosis of drug eluting stents. *Am Heart J* 2008; 156(1):141-147.
- (80) Jensen LO, Tilsted HH, Thayssen P, Kaltoft A, Maeng M, Lassen JF et al. Paclitaxel and sirolimus eluting stents versus bare metal stents: long-term risk of stent thrombosis and other outcomes. From the Western Denmark Heart Registry. *EuroIntervention* 2010; 5(8):898-905.
- (81) Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(19):2411-2420.
- (82) Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007; 115(18):2426-2434.
- (83) Siqueira DA, Abizaid AA, Costa JR, Feres F, Mattos LA, Staico R et al. Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes. *Eur Heart J* 2007; 28(11):1304-1309.

- (84) Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Park DW, Park KM, Lee BK et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation* 2006; 113(3):414-419.
- (85) Keles T, Bayram NA, Durmaz T, Bozkurt E. Late stent thrombosis after paclitaxel-eluting stent placement in a patient with essential thrombocytosis. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2010; 38(8):558-560.
- (86) Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux--the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007; 356(10):984-987.
- (87) Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA et al. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007; 297(18):2001-2009.
- (88) Heestermans AA, van Werkum JW, Zwart B, van der Heyden JA, Kelder JC, Breet NJ et al. Acute and subacute stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, predictors and clinical outcome. *J Thromb Haemost* 2010; 8(11):2385-2393.
- (89) Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007; 115(8):1051-1058.
- (90) Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7):573-583.
- (91) Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, Parise H, Lansky AJ, Cristea E et al. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation* 2011; 123(16):1745-1756.
- (92) Leibundgut G, Nietlispach F, Pittl U, Brunner-La Rocca H, Kaiser CA, Pfisterer ME. Stent thrombosis up to 3 years after stenting for ST-segment elevation myocardial infarction versus for stable angina--comparison of the effects of drug-eluting versus bare-metal stents. *Am Heart J* 2009; 158(2):271-276.
- (93) De Luca G, Cassetti E, Marino P. Impact of duration of clopidogrel prescription on outcome of DES as compared to BMS in primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27(4):365-378.
- (94) Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Birkemeyer R, Mielecki W, Ranoz P et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in ST-segment elevation myocardial infarction: a mortality analysis from the EUROTRANSFER Registry. *Clin Res Cardiol* 2011; 100(2):139-145.

- (95) Violini R, Musto C, De Felice F, Nazzaro MS, Cifarelli A, Petitti T et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction 3-year results of the SESAMI (sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(8):810-814.
- (96) Atary JZ, van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW, van der Bom JG, Atsma DE et al. Three-year outcome of sirolimus-eluting versus bare-metal stents for the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction (from the MISSION! Intervention Study). *Am J Cardiol* 2010; 106(1):4-12.
- (97) Shelton RJ, Chitkara K, Singh R, Dorsch MF, Somers K, McLenachan JM et al. Three-year clinical outcome with the Endeavor zotarolimus-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: the Endeavor primary PCI study (E-PPCI). *J Interv Cardiol* 2011; 24(6):542-548.
- (98) Kalesan B, Stefanini GG, Raber L, Schmutz M, Baumgartner S, Hitz S et al. Long-term comparison of everolimus- and sirolimus-eluting stents in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(2):145-154.
- (99) Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370(9591):937-948.
- (100) Chen JL, Gao LJ, Yang YJ, Li JJ, Qiao SB, Xu B et al. Comparison of the incidence of late stent thrombosis after implantation of different drug-eluting stents in the real world coronary heart disease patients: three-year follow-up results. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123(7):778-781.
- (101) Berger PB. Optimal duration of clopidogrel use after implantation of drug-eluting stents--still in doubt. *N Engl J Med* 2010; 362(15):1441-1443.
- (102) Gaglia MA, Jr., Waksman R. Systematic review of thienopyridine discontinuation and its impact upon clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011; 32(19):2358-2364.
- (103) Beinart SC, Kolm P, Veledar E, Zhang Z, Mahoney EM, Bouin O et al. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(5):761-769.
- (104) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK 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(9281):527-533.
- (105) Butler MJ, Eccleston D, Clark DJ, Ajani AE, Andrianopoulos N, Brennan A et al. The effect of intended duration of clopidogrel use on early and late mortality and major adverse cardiac events in patients with drug-eluting stents. *Am Heart J* 2009; 157(5):899-907.

- (106) Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009; 30(22):2714-2721.
- (107) Hahn JY, Song YB, Choi JH, Choi SH, Lee SY, Park HS et al. Three-month dual antiplatelet therapy after implantation of zotarolimus-eluting stents: the DATE (Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Endeavor Stent) registry. *Circ J* 2010; 74(11):2314-2321.
- (108) Park DW, Yun SC, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Hong MK et al. Stent thrombosis, clinical events, and influence of prolonged clopidogrel use after placement of drug-eluting stent data from an observational cohort study of drug-eluting versus bare-metal stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1(5):494-503.
- (109) Roy P, Bonello L, Torguson R, Okabe T, Pinto Slottow TL, Steinberg DH et al. Temporal relation between Clopidogrel cessation and stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2009; 103(6):801-805.
- (110) Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P, Boura J. Dual antiplatelet therapy for more than 12 months after percutaneous coronary intervention: insights from the Guthrie PCI Registry. *Heart* 2009; 95(19):1579-1586.
- (111) Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C et al. Short- Versus Long-term Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Randomized Multicentre Trial. *Circulation* 2012.
- (112) Banerjee S, Varghese C, Samuel J, Weideman RA, Little BB, Kelly KC et al. Comparison of the impact of short (<1 year) and long-term (> or =1 year) clopidogrel use following percutaneous coronary intervention on mortality. *Am J Cardiol* 2008; 102(9):1159-1162.
- (113) Dean J, Yujie Z, Yingxin Z, Yuyang L, Yonghe G, Wanjun C et al. Prolonged dual antiplatelet therapy improves clinical outcomes in high-risk patients implanted with sirolimus-eluting stents. *Clin Cardiol* 2009; 32(3):164-168.
- (114) Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297(2):159-168.
- (115) Alfonso F. Clopidogrel and long-term outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297(16):1769-1.
- (116) Kereiakes DJ. Does clopidogrel each day keep stent thrombosis away? *JAMA* 2007; 297(2):209-211.
- (117) Sharma S, Forrester JS. A novel regimen of alternate day clopidogrel would provide a cost-effective strategy to prevent very late stent thrombosis. *Med Hypotheses* 2012; 78(1):166-170.

- (118) Collet JP, Cayla G, Cuisset T, Elhadad S, Range G, Vicaut E et al. Randomized comparison of platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy versus standard of care: rationale and design of the assessment with a double randomization of (1) a fixed dose versus a monitoring-guided dose of aspirin and clopidogrel after DES implantation, and (2) treatment interruption versus continuation, 1 year after stenting (ARCTIC) study. *Am Heart J* 2011; 161(1):5-12.
- (119) Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Monti M, Ferrari F, Tumscitz C et al. Randomized comparison of 6- versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention Design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Am Heart J* 2010; 160(5):804-811.
- (120) Wiper AJ, Roberts DH. Stent thrombosis: consider also low response to antiplatelets. *BMJ* 2007; 334(7584):57.
- (121) Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89(5):783-787.
- (122) Tsimikas S, Leibundgut G. Post-thienopyridine platelet response, cardiovascular outcomes, and personalized therapy: En attendant Godot. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3(6):657-659.
- (123) Tavassoli N, Voisin S, Carrie D, Lapeyre-Mestre M, Galinier M, Montastruc JL et al. High maintenance dosage of clopidogrel is associated with a reduced risk of stent thrombosis in clopidogrel-resistant patients. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10(1):29-35.
- (124) Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376(9748):1233-1243.
- (125) Valencia J, Mainar V, Bordes P, Pineda J, Gomez S, Sogorb F. Observance of antiplatelet therapy after stent implantation in patients under chronic oral anticoagulant treatment. *J Interv Cardiol* 2008; 21(3):218-224.
- (126) Geisler T, Kapp M, Gohring-Frischholz K, Daub K, Dosch C, Bigalke B et al. Residual platelet activity is increased in clopidogrel- and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease. *Heart* 2008; 94(6):743-747.
- (127) Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107(23):2908-2913.

- (128) Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(9):1742-1750.
- (129) Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB, III et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention-Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1):216-235.
- (130) Sibbing D, Taubert D, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N. Pharmacokinetics of clopidogrel in patients with stent thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6(7):1230-1232.
- (131) Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Paniccia R et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 103(6):806-811.
- (132) Gurbel PA. The relationship of platelet reactivity to the occurrence of post-stenting ischemic events: emergence of a new cardiovascular risk factor. *Rev Cardiovasc Med* 2006; 7 Suppl 4:S20-S28.
- (133) Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 306(24):2704-2714.
- (134) Lee JM, Park S, Shin DJ, Choi D, Shim CY, Ko YG et al. Relation of genetic polymorphisms in the cytochrome P450 gene with clopidogrel resistance after drug-eluting stent implantation in Koreans. *Am J Cardiol* 2009; 104(1):46-51.
- (135) Oh IY, Park KW, Kang SH, Park JJ, Na SH, Kang HJ et al. Association of cytochrome P450 2C19*2 polymorphism with clopidogrel response variability and cardiovascular events in Koreans treated with drug-eluting stents. *Heart* 2012; 98(2):139-144.
- (136) Sawada T, Shinke T, Shite J, Honjo T, Haraguchi Y, Nishio R et al. Impact of cytochrome P450 2C19*2 polymorphism on intra-stent thrombus after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel. *Circ J* 2011; 75(1):99-105.
- (137) Sibbing D, Morath T, Braun S, Stegherr J, Mehilli J, Vogt W et al. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb Haemost* 2010; 103(1):151-159.
- (138) El Ghannudi S, Ohlmann P, Meyer N, Wiesel ML, Radulescu B, Chauvin M et al. Impact of P2Y12 inhibition by clopidogrel on cardiovascular mortality in unselected patients treated by percutaneous coronary angioplasty: a prospective registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3(6):648-656.

- (139) Arai T, Kawamura A, Matsubara Y, Yokoyama K, Ikeda Y, Fukuda K et al. Effect of chronic kidney disease on platelet reactivity to dual-antiplatelet therapy in patients treated with drug-eluting stents. *Heart Vessels* 2011.
- (140) Middlebrooks EH, Panda M. Multiple recurrent stent thrombosis in a patient with coexisting clopidogrel resistance and increased anticardiolipin antibodies: a case report. *Case Report Med* 2010; 2010:974149.
- (141) Pinto Slottow TL, Bonello L, Gavini R, Beauzile P, Sushinsky SJ, Scheinowitz M et al. Prevalence of aspirin and clopidogrel resistance among patients with and without drug-eluting stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 104(4):525-530.
- (142) Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Christ G, Neunteufl T, Maurer G, Huber K et al. Dual non-responsiveness to antiplatelet treatment is a stronger predictor of cardiac adverse events than isolated non-responsiveness to clopidogrel or aspirin. *Int J Cardiol* 2012.
- (143) Gurbel PA, Dichiara J, Tantry US. Antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: duration, resistance, alternatives, and management of surgical patients. *Am J Cardiol* 2007; 100(8B):18M-25M.
- (144) Sarafoff N, Neumann L, Morath T, Bernlochner I, Mehilli J, Schomig A et al. Lack of impact of calcium-channel blockers on the pharmacodynamic effect and the clinical efficacy of clopidogrel after drug-eluting stenting. *Am Heart J* 2011; 161(3):605-610.
- (145) Wenaweser P, Eshtehardi P, Abrecht L, Zwahlen M, Schmidlin K, Windecker S et al. A randomised determination of the Effect of Fluvastatin and Atorvastatin on top of dual antiplatelet treatment on platelet aggregation after implantation of coronary drug-eluting stents. The EFA-Trial. *Thromb Haemost* 2010; 104(3):554-562.
- (146) Hong SJ, Park JY, Kim KA, Ahn CM, Park JS, Kim YH et al. Comparison of low vs moderate dose of atorvastatin in clopidogrel resistance after coronary stenting in Korean patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2009; 73(6):1111-1118.
- (147) Gaglia MA, Jr., Torguson R, Hanna N, Gonzalez MA, Collins SD, Syed AI et al. Relation of proton pump inhibitor use after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents to outcomes. *Am J Cardiol* 2010; 105(6):833-838.
- (148) Sarafoff N, Sibbing D, Sonntag U, Ellert J, Schulz S, Byrne RA et al. Risk of drug-eluting stent thrombosis in patients receiving proton pump inhibitors. *Thromb Haemost* 2010; 104(3):626-632.
- (149) Rossini R, Capodanno D, Musumeci G, Lettieri C, Lortkipanidze N, Romano M et al. Safety of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients undergoing drug-eluting stent implantation. *Coron Artery Dis* 2011; 22(3):199-205.

- (150) Moussa ID, Colombo A. Antiplatelet therapy discontinuation following drug-eluting stent placement: dangers, reasons, and management recommendations. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74(7):1047-1054.
- (151) Blich M, Zeidan-Shwiri T, Petcherski S, Osherov A, Hammerman H. Incidence, predictors and outcome of drug-eluting stent thrombosis in real-world practice. *J Invasive Cardiol* 2010; 22(10):461-464.
- (152) Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113(2):203-212.
- (153) Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, Baker P, Blount A, Faul J et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction: The Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA* 2002; 287(10):1269-1276.
- (154) Melloni C, Alexander KP, Ou FS, LaPointe NM, Roe MT, Newby LK et al. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 104(2):175-181.
- (155) Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113(24):2803-2809.
- (156) Iwata Y, Kobayashi Y, Fukushima K, Kitahara H, Asano T, Ishio N et al. Incidence of premature discontinuation of antiplatelet therapy after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J* 2008; 72(2):340-341.
- (157) Zhu B, Zhao Z, McCollam P, Anderson J, Bae JP, Fu H et al. Factors associated with clopidogrel use, adherence, and persistence in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(3):633-641.
- (158) Pallares MJ, Powers ER, Zwerner PL, Fowler A, Reeves R, Nappi JM. Barriers to clopidogrel adherence following placement of drug-eluting stents. *Ann Pharmacother* 2009; 43(2):259-267.
- (159) Sheehy O, Leloirier J, Rinfret S. Restrictive access to clopidogrel and mortality following coronary stent implantation. *CMAJ* 2008; 178(4):413-420.
- (160) Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, Musumeci G, Nijaradze T, Romano M et al. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2011; 107(2):186-194.
- (161) Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del Blanco B, Marti G et al. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2010; 122(10):1017-1025.

- (162) Yan BP, Gurvitch R, Ajani AE. Double jeopardy: balance between bleeding and stent thrombosis with prolonged dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Cardiovasc Revasc Med* 2006; 7(3):155-158.
- (163) Ryding AD, Banning AP. Which patients receiving warfarin can be treated safely with a drug-eluting stent? *Heart* 2008; 94(3):275-277.
- (164) Aronow HD, Steinhubl SR, Brennan DM, Berger PB, Topol EJ. Bleeding risk associated with 1 year of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Insights from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J* 2009; 157(2):369-374.
- (165) Latib A, Morici N, Cosgrave J, Airoidi F, Godino C, Brambilla N et al. Incidence of bleeding and compliance on prolonged dual antiplatelet therapy (aspirin + thienopyridine) following drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2008; 102(11):1477-1481.
- (166) Tsai TT, Ho PM, Xu S, Powers JD, Carroll NM, Shetterly SM et al. Increased risk of bleeding in patients on clopidogrel therapy after drug-eluting stents implantation: insights from the HMO Research Network-Stent Registry (HMORN-stent). *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3(3):230-235.
- (167) Petersen JL, Barron JJ, Hammill BG, Cziraky MJ, Anstrom KJ, Wahl PM et al. Clopidogrel use and clinical events after drug-eluting stent implantation: findings from the HealthCore Integrated Research Database. *Am Heart J* 2010; 159(3):462-470.
- (168) Foley P, Foley S, Kinnaird T, Anderson RA. Clinical review: gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a deadly combination. *QJM* 2008; 101(6):425-433.
- (169) Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24(20):1815-1823.
- (170) Latif F, Kleiman NS, Cohen DJ, Pencina MJ, Yen CH, Cutlip DE et al. In-hospital and 1-year outcomes among percutaneous coronary intervention patients with chronic kidney disease in the era of drug-eluting stents: a report from the EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events) registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2(1):37-45.
- (171) Tsukahara K, Kimura K, Morita S, Ebina T, Kosuge M, Hibi K et al. Impact of high-responsiveness to dual antiplatelet therapy on bleeding complications in patients receiving drug-eluting stents. *Circ J* 2010; 74(4):679-685.
- (172) Sibbing D, Schulz S, Braun S, Morath T, Stegherr J, Mehilli J et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost* 2010; 8(2):250-256.
- (173) Alli O, Smith C, Hoffman M, Amanullah S, Katz P, Amanullah AM. Incidence, predictors, and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients on

- dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(5):410-414.
- (174) Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333(7571):726.
- (175) Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108(14):1682-1687.
- (176) Ben Dor I, Torguson R, Scheinowitz M, Li Y, Delhay C, Wakabayashi K et al. Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents. *Am Heart J* 2010; 159(5):871-875.
- (177) Roy P, Bonello L, Torguson R, De Labriolle A, Lemesle G, Slottow TL et al. Impact of "nuisance" bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2008; 102(12):1614-1617.
- (178) Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1:255-263.
- (179) Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167(2):117-124.
- (180) Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98(20):2126-2132.
- (181) Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105(2):91-99.
- (182) Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen MA et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28(6):726-732.
- (183) Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(8):818-825.

- (184) Khurram Z, Chou E, Minutello R, Bergman G, Parikh M, Naidu S et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006; 18(4):162-164.
- (185) Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526):1903-1912.
- (186) Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 1998; 98(16):1597-1603.
- (187) Orford JL, Fasseas P, Melby S, Burger K, Steinhubl SR, Holmes DR et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147(3):463-467.
- (188) Annala AP, Karjalainen PP, Biancari F, Niemela M, Ylitalo A, Vikman S et al. Long-term safety of drug-eluting stents in patients on warfarin treatment. *Ann Med* 2012; 44(3):271-278.
- (189) Francescone S, Halperin JL. "Triple therapy" or triple threat? Balancing the risks of antithrombotic therapy for patients with atrial fibrillation and coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(8):826-827.
- (190) Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, Shen H, Liu XL, Nie B et al. Comparison of different antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing drug-eluting stent implantation. *Circ J* 2010; 74(4):701-708.
- (191) Halg C, Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Jeger R, Osswald S, Pfisterer M et al. Early and late increased bleeding rates after angioplasty and stenting due to combined antiplatelet and anticoagulant therapy. *EuroIntervention* 2009; 5(4):425-431.
- (192) Lip GY. Post-stenting antithrombotic drug therapy in patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2007; 120(11):920-922.
- (193) Pasceri V, Patti G, Pristipino C, Pelliccia F, Irimi D, Varveri A et al. Safety of drug eluting stents in patients on chronic anticoagulation using long-term single antiplatelet treatment with clopidogrel. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75(6):936-942.
- (194) Sarafoff N, Ndrepepa G, Mehilli J, Dorrlor K, Schulz S, Iijima R et al. Aspirin and clopidogrel with or without phenprocoumon after drug eluting coronary stent placement in patients on chronic oral anticoagulation. *J Intern Med* 2008; 264(5):472-480.

- (195) Zahger D, Ilia R. Coronary stenting in warfarin treated patients. *EuroIntervention* 2009; 5(2):277-281.
- (196) Baber U, Akhter M, Kothari S, Sharma SK, Kini A. Efficacy of modified dual antiplatelet therapy combined with warfarin following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *J Invasive Cardiol* 2010; 22(2):80-83.
- (197) Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010; 31(11):1311-1318.
- (198) Rubboli A. Antithrombotic management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. *World J Cardiol* 2010; 2(3):64-67.
- (199) Rubboli A, Dewilde W, Huber K, Eeckhout E, Herzfeld I, Valencia J et al. The Management of Patients on Oral Anticoagulation Undergoing Coronary Stent Implantation: A Survey among Interventional Cardiologists from Eight European Countries. *J Interv Cardiol* 2011.
- (200) Vicenzi MN, Meislitz T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher LA, Metzler H. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery--a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96(6):686-693.
- (201) Gandhi NK, Abdel-Karim AR, Banerjee S, Brilakis ES. Frequency and risk of noncardiac surgery after drug-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77(7):972-976.
- (202) Brilakis ES, Cohen DJ, Kleiman NS, Pencina M, Nassif D, Saucedo J et al. Incidence and clinical outcome of minor surgery in the year after drug-eluting stent implantation: results from the Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events Registry. *Am Heart J* 2011; 161(2):360-366.
- (203) Rhee SJ, Yun KH, Lee SR, Chae JK, Nam CW, Jun DH et al. Drug-eluting stent thrombosis during perioperative period. *Int Heart J* 2008; 49(2):135-142.
- (204) Tokushige A, Shiomi H, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K et al. Incidence and Outcome of Surgical Procedures After Coronary Bare-Metal and Drug-Eluting Stent Implantation: A Report From the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. *Circ Cardiovasc Interv* 2012.
- (205) Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001; 29(12):2271-2275.
- (206) Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(2):231-237.

- (207) Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110(10):1202-1208.
- (208) Akowuah E, Shrivastava V, Jammadas B, Hopkinson D, Sarkar P, Storey R et al. Comparison of two strategies for the management of antiplatelet therapy during urgent surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(1):149-152.
- (209) Karabulut H, Toraman F, Evrenkaya S, Goksel O, Tarcan S, Alhan C. Clopidogrel does not increase bleeding and allogenic blood transfusion in coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25(3):419-423.
- (210) Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE et al. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(2):234-240.
- (211) Reddy PR, Vaitkus PT. Risks of noncardiac surgery after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005; 95(6):755-757.
- (212) Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(9):1262-1265.
- (213) Samama CM, Bastien O, Forestier F, Denninger MH, Isetta C, Juliard JM et al. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001--summary statement. *Can J Anaesth* 2002; 49(6):S26-S35.
- (214) Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27(2):92-137.
- (215) Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27(22):2667-2674.
- (216) Auer J, Berent R, Weber T, Eber B. Risk of noncardiac surgery in the months following placement of a drug-eluting coronary stent. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4):713-715.
- (217) Kim HL, Park KW, Kwak JJ, Kim YS, Sir JJ, Lee SJ et al. Stent-related cardiac events after non-cardiac surgery: drug-eluting stent vs. bare metal stent. *Int J Cardiol* 2008; 123(3):353-354.

- (218) Nasser M, Kapeliovich M, Markiewicz W. Late thrombosis of sirolimus-eluting stents following noncardiac surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65(4):516-519.
- (219) Marcucci C, Chassot PG, Gardaz JP, Magnusson L, Ris HB, Delabays A et al. Fatal myocardial infarction after lung resection in a patient with prophylactic preoperative coronary stenting. *Br J Anaesth* 2004; 92(5):743-747.
- (220) de Korte FI, van Werkum JW, Vijverberg PL, Ten Berg JM. Late coronary stent thrombosis complicating urologic surgery. *Eur Urol* 2008; 54(1):221-225.
- (221) Komatsu T, Tamai Y, Takami H, Yamagata K, Fukuda S, Munakata A. Study for determination of the optimal cessation period of therapy with anti-platelet agents prior to invasive endoscopic procedures. *J Gastroenterol* 2005; 40(7):698-707.
- (222) Hui AJ, Wong RM, Ching JY, Hung LC, Chung SC, Sung JJ. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(1):44-48.
- (223) Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs. *Br Dent J* 2003; 195(9):495-501.
- (224) Partridge CG, Campbell JH, Alvarado F. The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(1):93-97.
- (225) Elad S, Chackartchi T, Shapira L, Findler M. A critically severe gingival bleeding following non-surgical periodontal treatment in patients medicated with anti-platelet. *J Clin Periodontol* 2008; 35(4):342-345.
- (226) Park MW, Her SH, Kwon JB, Lee JB, Choi MS, Cho JS et al. Safety of Dental Extractions in Coronary Drug-Eluting Stenting Patients Without Stopping Multiple Antiplatelet Agents. *Clin Cardiol* 2012.
- (227) Garfunkel AA, Galili D, Findler M, Lubliner J, Eldor A. Bleeding tendency: a practical approach in dentistry. *Compend Contin Educ Dent* 1999; 20(9):836-2, 844.
- (228) Shah PR, Yepes JF, Valenza JA. Combination of aspirin and clopidogrel for the prevention of thrombosis: implications for the dental practitioner. *Gen Dent* 2007; 55(6):517-522.
- (229) Weaver JM. Caution: maintain anti-platelet therapy in patients with coronary artery stents. *Anesth Prog* 2007; 54(4):161-162.
- (230) Lozano I, Martin D, Torres F, Avanzas P, Rondan J, Garcia-Ruiz JM et al. Knowledge of coronary stents, thrombosis and dual antiplatelet therapy among Spanish dentists. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(2):153-157.

- (231) Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69(3):334-340.
- (232) Kandzari DE, Barker CS, Leon MB, Mauri L, Wijns W, Fajadet J et al. Dual antiplatelet therapy duration and clinical outcomes following treatment with zotarolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(10):1119-1128.
- (233) Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(15):1340-1348.
- (234) Wada T, Nakahama M, Toda H, Watanabe A, Hashimoto K, Terasaka R et al. Dual antiplatelet therapy can be discontinued at three months after implantation of zotarolimus-eluting stent in patients with coronary artery disease. *ISRN Cardiol* 2013; 2013:518968.
- (235) Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, Ribera A, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del Blanco B, Marti G et al. Double antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: risk associated with discontinuation within the first year. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(15):1333-1339.
- (236) Witzenbichler B. Dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: is it time to slacken the reins? *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(15):1349-1351.
- (237) Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(21):2028-2033.
- (238) Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375(9711):283-293.
- (239) Poh CL, Chan MY, Lau C, Teo SG, Low AF, Tan HC et al. Prevalence and predictors of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: importance of social factors in Asian patients. *Intern Med J* 2011; 41(8):623-629.

- (240) Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(8):804-847.
- (241) Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007; 115(11):1440-1455.
- (242) Pinto Slottow TL, Waksman R. Overview of the 2006 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel meeting on drug-eluting stent thrombosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69(7):1064-1074.
- (243) Boggon R, van Staa TP, Timmis A, Hemingway H, Ray KK, Begg A et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction--a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD). *Eur Heart J* 2011; 32(19):2376-2386.
- (244) Palmerini T, Marzocchi A, Tamburino C, Sheiban I, Margheri M, Vecchi G et al. Temporal pattern of ischemic events in relation to dual antiplatelet therapy in patients with unprotected left main coronary artery stenosis undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(14):1176-1181.
- (245) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16):1706-1717.
- (246) Patterson L, Hunter D, Mann A. Appropriate waiting time for noncardiac surgery following coronary stent insertion: views of Canadian anesthesiologists [corrected]. *Can J Anaesth* 2005; 52(4):440-441.
- (247) Muntner P, Mann DM, Woodward M, Choi JW, Stoler RC, Shimbo D et al. Predictors of low clopidogrel adherence following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011; 108(6):822-827.
- (248) Poh CL, Chan MY, Lau C, Teo SG, Low AF, Tan HC et al. Prevalence and predictors of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: importance of social factors in Asian patients. *Intern Med J* 2011; 41(8):623-629.
- (249) Ko DT, Chiu M, Guo H, Austin PC, Marquis JF, Tu JV. Patterns of use of thienopyridine therapy after percutaneous coronary interventions with drug-eluting stents and bare-metal stents. *Am Heart J* 2009; 158(4):592-598.
- (250) Muntner P, Mann DM, Woodward M, Choi JW, Stoler RC, Shimbo D et al. Predictors of low clopidogrel adherence following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011; 108(6):822-827.