

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y  
ESPECIALIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

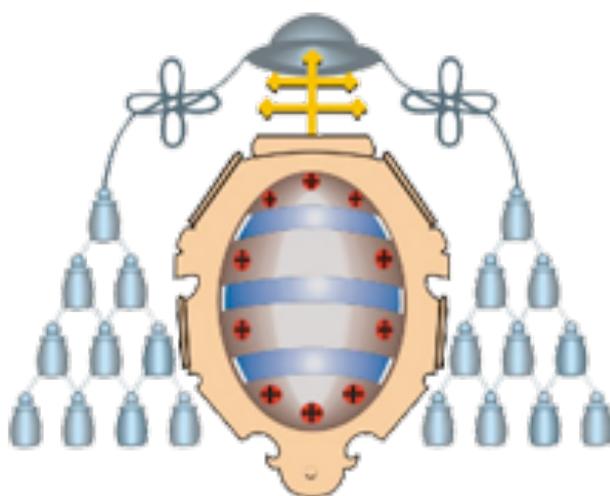
TESIS DOCTORAL

***DOBLE ANTIAGREGACIÓN TRAS CIRUGÍA CORONARIA  
AISLADA***

Doctorando: José López Menéndez

Directores de la tesis: Juan Carlos Llosa Cortina  
Francisco Gosalbez Jordá





# **UNIVERSIDAD DE OVIEDO**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y  
ESPECIALIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

TESIS DOCTORAL

## ***DOBLE ANTIAGREGACIÓN TRAS CIRUGÍA CORONARIA AISLADA***

Doctorando: José López Menéndez

Directores de la tesis: Juan Carlos Llosa Cortina  
Francisco Gosalbez Jordá

---

---



## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

<b>1.- Título de la Tesis</b>	
Español/Otro Idioma: Doble antiagregación tras cirugía coronaria aislada	Inglés: Dual antiplatelet treatment after coronary artery bypass surgery
<b>2.- Autor</b>	
Nombre:	
Procedencia: <del>Investigación en Cirugía y Esp. Médico-Quirúrgicas</del>	
Órgano responsable: Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas	

### RESUMEN (en español)

**Introducción:** El pronóstico a largo plazo tras la revascularización quirúrgica está muy ligado al mantenimiento en el tiempo de la permeabilidad de los injertos coronarios. La patogenia del cierre de los injertos coronarios está íntimamente ligada a fenómenos de agregación plaquetaria. Evaluamos el efecto de un tratamiento con doble antiagregación mantenida durante un año en el pronóstico de los pacientes intervenidos de revascularización coronaria quirúrgica.

#### Hipótesis de trabajo:

- 1.-El tratamiento con doble antiagregación tras la revascularización coronaria quirúrgica, empleando ácido acetilsalicílico y clopidogrel, disminuye el cierre precoz de los injertos coronarios, reduciendo la morbimortalidad cardiovascular.
- 2.- El tratamiento con doble antiagregación no supondría un incremento significativo del riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas graves derivadas de su uso.
- 3.- Se beneficiarían especialmente del tratamiento con doble antiagregación aquellos subgrupos de pacientes con mayor riesgo de trombosis de puentes coronarios.

#### Objetivos:

**Primario:** Analizar el efecto del tratamiento con doble antiagregación (DAA), frente a la antiagregación simple, en el postoperatorio de cirugía coronaria. Evaluación a largo plazo de la aparición de nuevos eventos cardiovasculares mayores, mediante el análisis del evento combinado formado por: 1) Nuevo ingreso hospitalario por síndrome coronario agudo; 2) Necesidad de nueva revascularización coronaria; 3) Accidente cerebrovascular; y 4) Muerte de origen cardiovascular.

#### Secundarios:

- 1.- **Objetivos de seguridad:** Evaluación de la incidencia en la aparición de nuevos eventos hemorrágicos (mayores y menores) debidos al empleo del tratamiento con doble antiagregación.
- 2.- Análisis de subgrupos de especial interés
- 3.- Análisis de coste/beneficio del tratamiento con doble antiagregación.
- 4.- Elaboración de protocolos de tratamiento.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo incluyendo todos los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria en nuestro centro durante los años 2009 y 2010. El objetivo primario del estudio fue la presencia del combinado de reingreso por síndrome coronario agudo, nueva revascularización, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular. Los pacientes se clasificaron en dos grupos, en función del tratamiento antiagregante administrado tras la intervención:

- 1.- Grupo A: Antiagregación simple con 100 mg diarios de AAS, mantenido de por vida. En caso de intolerancia al AAS la antiagregación simple se llevó a cabo mediante la administración de 75 mg diarios de clopidogrel, sin empleo de dosis de carga.
- 2.- Grupo B: Doble antiagregación con 100 mg diarios de AAS de por vida, y clopidogrel 75 mg



diarios mantenido durante el primer año postoperatorio. Posteriormente se suspendió el clopidogrel al año de la intervención, para continuar de por vida con antiagregación simple con 100 mg diarios de AAS.

Se llevó a cabo un seguimiento clínico con una duración de dos años desde la revascularización. Se realizó mediante entrevista telefónica, así como revisión de las bases de datos hospitalarias en caso de nuevo ingreso hospitalario.

**Resultados:** El estudio incluyó 452 pacientes, los cuales se clasificaron en dos grupos, en función del tratamiento antiagregante administrado tras la intervención: 287 pacientes (63,5%) recibieron antiagregación simple (AAS en 243, clopidogrel en 44 por intolerancia al AAS); 165 pacientes (36,5%) doble antiagregación, con AAS y clopidogrel. El evento combinado del objetivo primario ocurrió en 54 pacientes (11,9%), presentando el 6,6% reingreso por SCA; 4,4% precisaron nueva revascularización coronaria; 1,5% sufrieron un ACV; 3,8% fallecieron durante el seguimiento. En cuanto a los objetivos de seguridad, sufrieron un episodio de sangrado mayor 2 pacientes (0,4%) y episodios de sangrado menor 10 pacientes (2,2%). La media del tiempo de seguimiento fue de 23,84 meses ( $\pm$  0,56 meses), con contacto telefónico del 88,9% de los pacientes a estudio. Las pérdidas al seguimiento se distribuyeron por igual entre ambos grupos.

La doble antiagregación se asoció a una reducción significativa de aparición del evento combinado del objetivo primario, con una reducción en la tasa de eventos de 14,6% al 7,3% ( $p=0,020$ ). La tasa de reingreso hospitalario por síndrome coronario agudo se redujo del 8,7% al 3,0% ( $p=0,020$ ). No hubo diferencias significativas en cuanto a la necesidad de nueva revascularización o nuevo ACV. La mortalidad en el seguimiento fue inferior en el grupo de doble antiagregación, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (4,5% frente a 2,4%;  $p=0,257$ ).

En el análisis multivariante, la doble antiagregación, tras el ajuste por los diferentes factores de confusión, mantuvo su significación estadística con la reducción de la aparición del evento primario, con una Hazard ratio de 0,491 (IC 95% 0,249 - 0,968,  $p=0,040$ ).

**Conclusiones:** La administración de tratamiento de doble antiagregación con 100 mg/día de AAS y clopidogrel 75 mg/día, mantenido durante el primer año postoperatorio, se asocia de manera significativa a una reducción de la aparición de nuevos eventos cardiovasculares adversos tras cirugía de revascularización coronaria aislada. Esta mejoría pronóstica se basa fundamentalmente en la reducción de nuevos reingresos hospitalarios por síndrome coronario agudo.

La doble antiagregación mantenida durante el primer año postoperatorio no supone un incremento significativo del riesgo de sufrir episodios de sangrado.



## RESUMEN (en Inglés)

**Introduction:** Long-term prognosis after coronary artery bypass grafting surgery is linked to the maintenance of grafts' permeability. The pathogenesis of the closure of the coronary grafts is related to platelet aggregation. We analyse the effect of dual antiplatelet treatment, maintained during the first postoperative year, on patients' outcomes after coronary artery revascularization surgery.

**Hypothesis:**

1. Dual antiplatelet treatment after coronary artery bypass surgery, using acetylsalicylic acid and clopidogrel, reduces early graft closure, thus reducing cardiovascular morbidity and mortality.
2. Dual antiplatelet treatment would not increase the risk of suffering bleeding events.
3. There are special subgroups, with increased tendency to graft thrombosis, which prognosis would be specially improved by the antiplatelet therapy.

**Objectives:**

**Primary:** Analyse the effect of dual antiplatelet treatment, when compared with single antiplatelet treatment, after coronary artery bypass surgery. Evaluation of the appearance of new adverse cardiovascular events, by the analysis of the composite end-point formed of: 1) New hospital readmission for acute coronary syndrome; 2) New unplanned revascularization; 3) Stroke; 4) Death of cardiovascular origin.

**Secondary:**

1. Safety end-points: Evaluation of the appearance of bleeding events (major and minor) due to anti platelet treatment.
2. Subgroup analysis.
3. Cost-benefit analysis.
4. Guidelines and protocol writing.

**Material and Methods:**

Retrospective study including all patients operated of coronary artery bypass surgery at our institution during the years 2009 and 2010. The primary objective was the appearance of the composite end-point of new readmission due to coronary acute syndrome, new unplanned revascularization, stroke or death.

Patients were classified in two groups:

1. Group A: Single antiplatelet treatment with daily 100 mg of AAS. If AAS intolerance was reported, anti aggregation was carried out with daily 75 mg of clopidogrel, without loading dose.
2. Group B: Dual antiplatelet treatment with daily 100 mg of AAS and daily 75 mg of clopidogrel. Clopidogrel was maintained during the first postoperative year. After the first year, clopidogrel was discontinued, maintaining life-long anti aggregation with AAS.

A two years clinical follow-up was conducted. It consisted on a personal telephone interview and a search for new events using the databases of the Hospital, in cases of new hospital readmission,

**Results:**

The study included 452 patients, that were classified in two groups depending on the type of antiplatelet treatment that was prescribed after the surgery:

287 patients (63.5%) were prescribed single antiplatelet treatment (AAS in 243, clopidogrel alone in 44 because of AAS intolerance); 165 patients (36.5%) were given dual antiplatelet treatment, with AAS plus clopidogrel.

The composite end-point occurred in 54 patients (11.9%), with a 6.6% of hospital readmissions after acute coronary syndromes; 4.4% needed a new unplanned revascularization; 1.5% suffered a stroke; 3.8% died during follow-up. Regarding the safety end-points, 2 patients suffered a major bleeding event (0.4%), and minor bleeding events in 10 patients (2.2%). Medium follow-up time was 23.84 months ( $\pm$  0.56 months), with telephone contact of 88.9% of the patients. Lost to follow up was distributed equally between study groups.

Dual antiplatelet treatment was associated with a significant reduction of the composite end-point, with a reduction of the event rate from 14.6% to 7.3% ( $p=0,020$ ). Hospital readmission for



Vicerrectorado de Internacionalización  
y Postgrado  
Universidad de Oviedo



acute coronary syndromes was reduced from 8.7% to 3.0% ( $p=0,020$ ). There were no significant differences in the need for new unplanned revascularization or stroke. Mortality during follow-up was lower in the dual antiplatelet treatment group, although the difference did not reach statistical significance (4.5% versus 2.4%;  $p=0,257$ ). In the multivariate analysis, dual antiplatelet treatment, after its adjustment for confounding factors, maintained its statistical significance with the reduction in the composite end point event rate, with a Hazard ratio of 0.491 (CI 95% 0.249 – 0.968;  $p=0,040$ )

#### **Conclusions**

The administration of dual antiplatelet treatment (100 mg of AAS daily plus Clopidogrel 75 mg daily), maintained during the first postoperative year, is significantly associated with a reduction in the rate of appearance of new adverse cardiovascular events after coronary artery bypass surgery. This benefit is based in the reduction of new hospital readmission after new acute coronary syndromes. Dual antiplatelet treatment during the first postoperative year did not increase the risk of suffering bleeding events.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN Investigación en  
Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas

---

A Ici y David, por su cariño y apoyo.

---

---

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado prácticamente en su totalidad en el Servicio de Cirugía Cardíaca del “Antiguo HUCA”, y a pesar del serio propósito de terminarlo antes del traslado, fue finalizado poco tiempo después en el “Nuevo HUCA”. Al igual que el traslado hospitalario ha supuesto un punto de inflexión para la sanidad asturiana, la elaboración de este trabajo ha supuesto un punto de inflexión en mi carrera y en la visión que había tenido hasta entonces de las tareas de lo que yo consideraba “un buen cirujano cardíaco”. Durante mucho tiempo había pensado que el trabajo del cirujano era en el quirófano y con sus pacientes, pero este trabajo ha cambiado mi perspectiva respecto de la gran importancia de la recogida y procesamiento de datos, para el análisis de los resultados de los diferentes procedimientos quirúrgicos, que realizamos día a día, en una continua búsqueda de la mejora en la asistencia a los pacientes cardiopatas.

Quisiera expresar mi agradecimiento especialmente:

A mi padre, por haberme “machacado” desde siempre con la idea de que había que hacer la Tesis Doctoral, sin cuya insistencia y apoyo posiblemente nunca la habría llevado a cabo.

A Ici, que a parte de su cariño y apoyo, me ayudó mucho con aspectos formales y de estilo, en consonancia con los genes de editora que corren por sus venas.

A mis directores de tesis, por su ayuda en la realización de este trabajo.

A Morales, al que considero mi mentor en la cirugía coronaria.

A Avanzas, por su infinidad de correcciones y aportaciones.

A Carmencita, por su insistencia diaria en la importancia de la Tesis Doctoral.

A todas aquellas personas con las que he trabajado a lo largo de estos años, con las que he compartido largas horas de quirófano y UVI, de las cuales he ido aprendiendo poco a poco esta preciosa profesión que es la medicina.

Y por supuesto a David, por su llegada.

---

---

# ÍNDICE

---

---

<b>CARTA DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO</b>	<b>23</b>
<b>ABREVIATURAS EMPLEADAS</b>	<b>25</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>29</b>
1.1 CIRUGÍA CORONARIA Y ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA	29
1.2 AGREGACIÓN PLAQUETARIA. ANTIAGREGACIÓN	33
1.3 RECOMENDACIONES ACTUALES DE ANTIAGREGACIÓN	35
1.4 PATOGENIA DEL CIERRE DE INJERTOS VENOSOS	41
1.5 FACTORES PREDISPONENTES A LA ATEROSCLEROSIS ACCELERADA DE INJERTOS SAFENOS	43
1.6 RESISTENCIA A LA ACCIÓN DEL AAS	45
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	<b>49</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>53</b>
3.1 OBJETIVO PRIMARIO	53
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	53
<b>4. PACIENTES Y METODOLOGÍA</b>	<b>57</b>
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	57
4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO	57
4.3 VARIABLES DEL ESTUDIO	59
4.4 SEGUIMIENTO CLÍNICO	60
4.5 DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO	60
4.6 ENTREVISTA TELEFÓNICA.	61
4.7 DEFINICIONES DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS	62
4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	63
4.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS	64
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>67</b>
5.1 PACIENTES A ESTUDIO. CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS	67

5.2 SEGUIMIENTO GLOBAL. ANÁLISIS DE EVENTOS	71
5.3 SUBGRUPOS DE ANTIAGREGACIÓN. CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS.	73
5.4 SUBGRUPOS DE ANTIAGREGACIÓN. DATOS QUIRÚRGICOS	75
5.5 SUBGRUPOS DE ANTIAGREGACIÓN. TRATAMIENTO AL ALTA	77
5.6 SUBGRUPOS DE ANTIAGREGACIÓN. ANÁLISIS DE EVENTOS.	79
5.7 ANÁLISIS UNIVARIANTE	85
5.8 ANÁLISIS MULTIVARIANTE	89
5.9 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. CIRUGÍA URGENTE/PREFERENTE	91
5.10 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. PACIENTES CON STENTS PREVIOS	93
5.11 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. REVASCULARIZACIÓN INCOMPLETA	95
5.12 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. CIRUGÍA SIN CEC	97
5.13 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. EXTRACCIÓN ENDOSCÓPICA DE VENA SAFENA	99
5.14 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. PACIENTES DIABÉTICOS	101
5.15 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL	103
5.16 COSTES DEL TRATAMIENTO	105
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>111</b>
6.1 ANTIAGREGACIÓN SIMPLE Y ENFERMEDAD CORONARIA	111
6.2 ANTIAGREGACIÓN SIMPLE EN LA CIRUGÍA CORONARIA	115
6.2.1 MANTENIMIENTO DEL AAS HASTA LA INTERVENCIÓN	115
6.2.2 REINTRODUCCIÓN DEL AAS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO	117
6.3 DOBLE ANTIAGREGACIÓN Y ENFERMEDAD CORONARIA	119

---

6.3.1 DOBLE ANTIAGREGACIÓN TRAS SCA	119
6.3.2 DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN EL ANGOR ESTABLE	120
6.4 DOBLE ANTIAGREGACIÓN Y CIRUGÍA CORONARIA	123
6.4.1 DOBLE ANTIAGREGACIÓN Y CIRUGÍA CORONARIA TRAS SCA RECIENTE	123
6.4.2 ESTUDIOS QUE ANALIZAN LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN TRAS CIRUGÍA CORONARIA	125
6.5 HALLAZGOS GLOBALES DEL PRESENTE ESTUDIO	127
6.6 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS SUBGRUPOS SEGÚN TIPO DE ANTIAGREGACIÓN	131
6.7 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.	133
6.8 ANÁLISIS DE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON DOBLE ANTIAGREGACIÓN	139
6.8.1 SANGRADO MAYOR	139
6.8.2 SANGRADO MENOR	140
6.9 SUBGRUPOS QUE PRESENTAN UN MAYOR BENEFICIO CON LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN.	141
6.9.1 PACIENTES REVASCULARIZADOS TRAS SCA	141
6.9.2 PACIENTES CON REVASCULARIZACIÓN INCOMPLETA.	141
6.9.3 PACIENTES REVASCULARIZADOS MEDIANTE CIRUGÍA SIN CEC.	143
6.9.4 PACIENTES DIABÉTICOS	145
6.9.5 INSUFICIENCIA RENAL.	147
6.10 ANÁLISIS COSTE-BENEFICIO DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE	149
6.11 ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	151

---

6.12 LIMITACIONES	155
.....	
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>159</b>
.....	
BIBLIOGRAFÍA	163
.....	
<b>ANEXO 1. ARTÍCULOS PUBLICADOS RELATIVOS AL PRESENTE TRABAJO</b>	<b>177</b>
<b>ANEXO 2. TRABAJOS ACEPTADOS COMO COMUNICACIÓN ORAL RELATIVOS AL PRESENTE TRABAJO</b>	<b>183</b>

# CARTA DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO



SERVICIO DE SALUD  
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Comité Ético de Investigación Clínica  
Regional del Principado de Asturias  
C/ Celestino Villamil s/n  
33006 -Oviedo  
Tfno: 985.10.79.27/985.10.80.28  
Fax: 985.10.87.11  
e-mail: [ceicr\\_asturias@hca.es](mailto:ceicr_asturias@hca.es)

Área Sanitaria

Oviedo, 9 de mayo de 2012

El Comité Ético de Investigación Clínica Regional del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Tesis Doctoral nº 70/2012, titulado: "DOBLE ANTIAGREGACIÓN TRAS CIRUGÍA CORONARIA AISLADA". Investigador Principal Dr. José López Menéndez del S. de Cirugía Cardíaca del HUCA.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: Eduardo Arnáez Moral  
Secretario del Comité Ético de Investigación  
Clínica Regional del Principado de Asturias



---

---

## ABREVIATURAS EMPLEADAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACV	Accidente cerebro-vascular
ADP	Adenosin difosfato
AMI	Arteria mamaria izquierda
AMD	Arteria mamaria derecha
AMPc	Adenosin monofosfato cíclico
ARA2	Antagonistas del receptor de la angiotensina 2
ARI	Arteria radial izquierda
CABG	Cirugía de revascularización coronaria
CEC	Circulación extracorpórea
COX1	Ciclo oxigenasa 1
DA	Arteria coronaria descendente anterior
DAA	Doble antiagregación
DE	Desviación estándar
DMID	Diabetes mellitus insulino dependiente
DMNID	Diabetes mellitus no insulino dependiente
EACTS	European Association for Cardiothoracic Surgery
ESC	European Society of Cardiology
EVH	Extracción endoscópica de vena safena
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
IECAs	Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
IR	Insuficiencia renal

---

IVUS	Eco intravascular coronario
MACCE	Evento cardiaco o cerebrovascular mayor
NEJM	New England Journal of Medicine
NNT	Number necessary to treat
OPCAB	Cirugía coronaria sin CEC
OR	Odds ratio
RR	Riesgo relativo
SAA	Antiagregación simple
SCA	Síndrome coronario agudo
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del ST
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del ST
TEP	Trombo embolismo pulmonar
TCI	Tronco coronario izquierdo
TXA2	Tromboxano A2
VIH	Virus de la inmunodeficiencia adquirida
VS	Vena safena mayor

# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 CIRUGÍA CORONARIA Y ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

La revascularización miocárdica es un pilar fundamental en el tratamiento de la miocardiopatía isquémica grave. El tratamiento quirúrgico mediante la colocación de injertos o puentes en la circulación coronaria comenzó su empleo clínico en los años 60, siendo en la actualidad el procedimiento quirúrgico más analizado y sobre el que se han redactado mayor cantidad de estudios. Actualmente se estima que en el mundo se practican en torno al millón de procedimientos de revascularización quirúrgica anuales (1).

Este procedimiento repetidamente ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, ofreciendo un excelente resultado a medio y largo plazo, tanto en cuanto a la mejoría del pronóstico vital de los pacientes, como en la mejoría de su sintomatología anginosa y calidad de vida (2).

Los injertos coronarios establecen un circuito alternativo o puente para la adecuada perfusión del miocardio distal a la lesión coronaria responsable de la isquemia, por lo que el éxito de esta intervención a largo plazo radica fundamentalmente en el mantenimiento de la permeabilidad de estos injertos.

Las recomendaciones vigentes de revascularización coronaria, en la cardiopatía isquémica, establecen la cirugía coronaria como el tratamiento de elección en casi cualquier caso en que la arteria descendente anterior (DA) esté significativamente afectada. De esta manera, la cirugía sería inicialmente el tratamiento de elección (recomendación tipo I con nivel de evidencia A) en todo paciente que presente enfermedad severa de tronco coronario izquierdo o enfermedad de tres vasos, y hasta incluso enfermedad de dos vasos si está afectada la DA, o lesión de un vaso con afectación DA ostial aislada (3, 4).

El injerto resultante de la anastomosis de la arteria mamaria izquierda (AMI) a la arteria coronaria descendente anterior es considerado como el tratamiento más eficaz para la cardiopatía isquémica grave (5). Este puente mamario-coronario es el

que tiene documentada una mayor duración en el tiempo, estimándose tasas de permeabilidad superiores al 90% tras más de 10 años de seguimiento, superando con creces cualquier otro tipo de tratamiento invasivo de la enfermedad coronaria (6-8). Otros injertos arteriales comúnmente empleados, como son la arteria mamaria derecha o la arteria radial, también demuestran excelentes resultados a largo plazo, aunque inferiores a la AMI, ya que su durabilidad se estima en torno al 80% a los 10 años, para injertos a coronarias distintas a la DA (9).

Los injertos venosos, generalmente de vena safena mayor (VS) presentan una duración menor en el tiempo. Alrededor del 10-20% de los puentes safenos sufren un cierre precoz a lo largo del primer año, por lo que la angina recurre en el primer año postoperatorio en cerca del 20% de los pacientes (10). A los 10 años de seguimiento sólo estarían permeables en torno al 60% de los puentes, y de ellos casi la mitad presentarían algún grado de estenosis significativa (11).

Esto acarrea que los pacientes, intervenidos de revascularización coronaria quirúrgica, siguen presentando riesgo de sufrir nuevos eventos isquémicos con el paso del tiempo. Se estima, a partir de estudios angiográficos, que en el 75-80% de los pacientes postoperados de derivación coronaria, que presentan un nuevo episodio de síndrome coronario agudo (SCASEST o SCACEST), la lesión responsable del episodio es una estenosis del injerto por una placa aterosclerótica, generalmente con trombosis sobre esta (11). Además, la supervivencia a largo plazo tras la revascularización está íntimamente relacionada con la permeabilidad a largo plazo de los injertos coronarios (11).

Pero esta permeabilidad a largo plazo no depende únicamente del injerto empleado (arterial o venoso), o de la calidad de la coronaria pontada, si no que es de suma importancia el tratamiento antiagregante plaquetario. Para conseguir una supervivencia libre de nuevos eventos adversos cardiovasculares, es prioritario el mantenimiento de la permeabilidad de los puentes, y el tratamiento antiagregante es fundamental para conseguir este objetivo, ya que las plaquetas están íntimamente

relacionadas con la patogénesis de la trombosis de los injertos. El tratamiento antiagregante se asocia con disminución del riesgo de muerte, reduce las complicaciones isquémicas y aumenta la permeabilidad de los injertos coronarios (12). Por ello hay amplio consenso en el uso de ácido acetilsalicílico tras la revascularización quirúrgica, siendo habitual su indicación postoperatoria de por vida (4).

La recomendación actual, según las guías de práctica clínica cardiológica, es que todo paciente intervenido de revascularización coronaria debe recibir de por vida tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico (AAS) (recomendación clase IA), o en su defecto clopidogrel si fuera intolerante a este (recomendación clase IIA) (3, 4). Además, este tratamiento con AAS debe iniciarse precozmente, dentro de las primeras 48 horas postoperatorias, ya que es el periodo más crítico para la trombosis precoz de los injertos (12).

Pero, a pesar de un “adecuado” tratamiento con AAS, un significativo número de injertos coronarios sufrirán un cierre precoz (13). Esta trombosis precoz de puentes coronarios es de etiología multifactorial, pudiendo deberse a múltiples causas, tanto relacionadas con la calidad del puente, (injertos subóptimos, errores técnicos, mala calidad del vaso coronario receptor, etcétera) como relacionadas con una mayor tendencia a la trombosis de los puentes durante el postoperatorio temprano.

Por otro lado, en el postoperatorio inmediato, aparece el fenómeno del incremento de la resistencia a la acción antiagregante del AAS (1), relacionado con la trombosis precoz de injertos (14).

Debido a esto, en analogía con la recomendaciones para doble antiagregación existentes tras la revascularización por intervencionismo percutáneo, se han llevado a cabo diversos estudios (15-18), con resultados dispares, evaluando si el empleo de doble antiagregación (DAA) en los primeros meses tras la revascularización

quirúrgica podría resultar beneficioso en cuanto a la reducción del cierre precoz de injertos.

Actualmente en nuestro centro se siguen las indicaciones de las guías de la ESC/EACTS (4, 8) de antiagregación de por vida con AAS. En una búsqueda de una optimización de los resultados de la revascularización, frecuentemente se pauta doble antiagregación tras la intervención quirúrgica. La decisión de emplear tratamiento postoperatorio con doble antiagregación, añadiendo clopidogrel al AAS, queda a criterio del cirujano responsable del paciente.

## 1.2 AGREGACIÓN PLAQUETARIA. ANTIAGREGACIÓN

La agregación plaquetaria y la formación de trombo juegan un papel primordial en el inicio y desarrollo de los síndromes coronarios agudos (SCA). El tratamiento antiagregante ha demostrado modificar favorablemente el pronóstico de los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria (19).

El AAS y el Clopidogrel actúan por mecanismos diferentes para conseguir la disminución de la agregación plaquetaria (figura 1), por lo que en su uso combinado el efecto antiagregante que se consigue es más potente y estable. La adición de Clopidogrel al AAS produce un efecto sinérgico, aumentando el efecto de la antiagregación conseguida (20).

El AAS inhibe la agregación plaquetaria mediante la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria 1 (COX1), bloqueando el enzima que produce la transformación del ácido araquidónico en tromboxano A2 (TxA2). Este TXA2 es un potente agonista plaquetario, induciendo la agregación plaquetaria. Esta inhibición por acetilación es irreversible, durando toda la vida media de la plaqueta, por lo que su efecto se estima que perdura de 5 a 7 días (1).

Por otro lado, el clopidogrel actúa a través de la unión selectiva al receptor P2Y<sub>12</sub>, antagonizando la inhibición inducida por el ADP de la actividad de la adenilciclasa, que resulta en un incremento de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc). Estos valores elevados de AMPc causan un estado refractario de la plaqueta y evitan los cambios conformacionales de los receptores GP IIb/IIIa, inhibiendo la agregación plaquetaria. Por lo tanto, el clopidogrel interfiere con las vías de señalización intraplaquetaria que conduce a la activación de la GP IIb/IIIa (21).

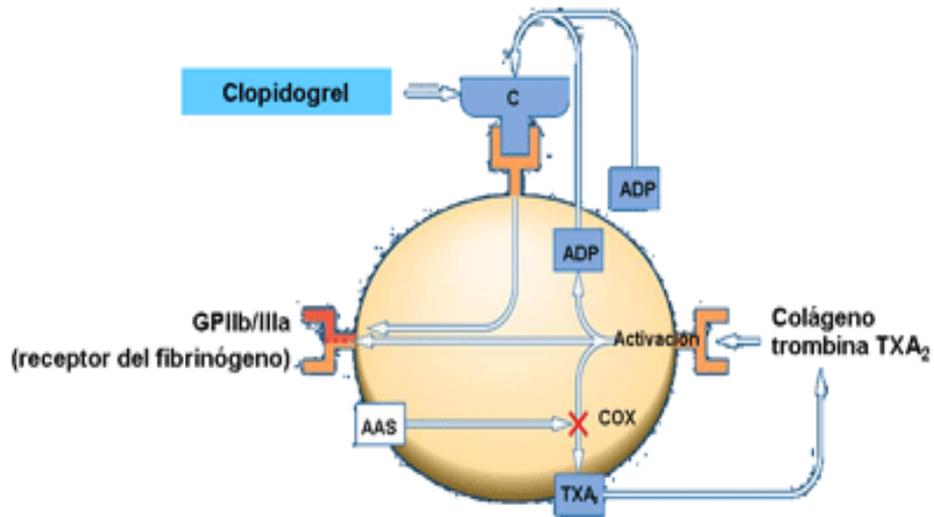


Figura 1: Mecanismo de acción de fármacos antiagregantes.

### 1.3 RECOMENDACIONES ACTUALES DE ANTIAGREGACIÓN

Múltiples estudios han demostrado que el tratamiento antiagregante consigue la disminución de eventos cardíacos mayores en pacientes que han sufrido un SCA, tanto si son revascularizados (percutáneo o cirugía) como si no lo son. Por lo tanto actualmente existe recomendación de tratamiento antiagregante con AAS de por vida en todo paciente con cardiopatía isquémica conocida (4).

La combinación de AAS con Clopidogrel ha demostrado ser superior al AAS aislado en pacientes que presentaron un síndrome coronario sin elevación del segmento ST (SCASEST) (22, 23), y en pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea (24).

Pero, actualmente, no existe recomendación explícita de iniciar tratamiento con doble antiagregación (DAA) en los pacientes revascularizados mediante cirugía coronaria (3, 4). A pesar de ello, muchos cirujanos inician el tratamiento con DAA por suponer que aporta un beneficio extra a sus pacientes al aumentar la permeabilidad de los injertos, y por tanto el pronóstico del enfermo (17, 25). Este beneficio parece ser mayor especialmente en determinados casos, como tras cirugía sin bomba de extracorpórea (17, 26-28), puentes safenos, injertos a vasos de <1,5 mm de diámetro (20) o tras extracción endoscópica de la vena safena por la posibilidad de una mayor lesión endotelial de esta.

Aún así, sí que existe recomendación de doble antiagregación durante un año en pacientes intervenidos de manera urgente o preferente tras un ingreso por SCASEST (8, 29), recomendación basada en los resultados del estudio CURE (22, 30), y actualmente pocas veces puesta en práctica. El estudio CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events) fue un estudio randomizado, multicéntrico, en el cual se randomizaron 12.562 pacientes tras sufrir un SCA en dos grupos: uno con tratamiento con AAS y clopidogrel, frente a otro con AAS y placebo. Se evaluó la aparición de nuevo infarto, ACV o muerte. Los beneficios del tratamiento con doble terapia fueron consistentes en todos los grupos analizados,

incluido el grupo de cirugía coronaria (14,5% con clopidogrel; 16,2% con placebo; RR 0,89; IC 95% 0,71 - 1,11), aunque este beneficio no alcanzó la significación estadística en el grupo de la cirugía. El empleo de dos antiagregantes sólo supuso un incremento del 1% en sangrado mayores, sin aparición de eventos potencialmente mortales. Por todo ello, en este estudio concluyen que los beneficios de la doble terapia superan los riesgos que conlleva la doble antiagregación, incluso en los pacientes quirúrgicos (31).

El mayor beneficio del clopidogrel en el estudio CURE, en los pacientes del grupo de cirugía, se atribuye fundamentalmente a su empleo preoperatorio hasta la cirugía, suspendiéndolo al menos 5 días antes de esta, no encontrándose beneficios significativos con su administración postoperatoria (30). El subgrupo revascularizado quirúrgicamente del estudio CURE, analizado en el estudio CURE-CABG (30) presenta una tendencia a la disminución de eventos cardiacos mayores en pacientes a los que se les administra DAA tras cirugía de revascularización coronaria, aunque esta disminución no resulta estadísticamente significativa. Esta tendencia es consistente con el resto de los grupos del estudio CURE (los pacientes del brazo de tratamiento médico y percutáneo). El estudio CURE demostró que la combinación de Clopidogrel con AAS era superior al tratamiento con AAS aislado en los pacientes hospitalizados por un SCASEST, produciendo en todos los grupos una disminución de la morbimortalidad cardiovascular (Figura 2), aunque esta disminución no alcanzó la significación estadística en el grupo de cirugía (Figura 3).

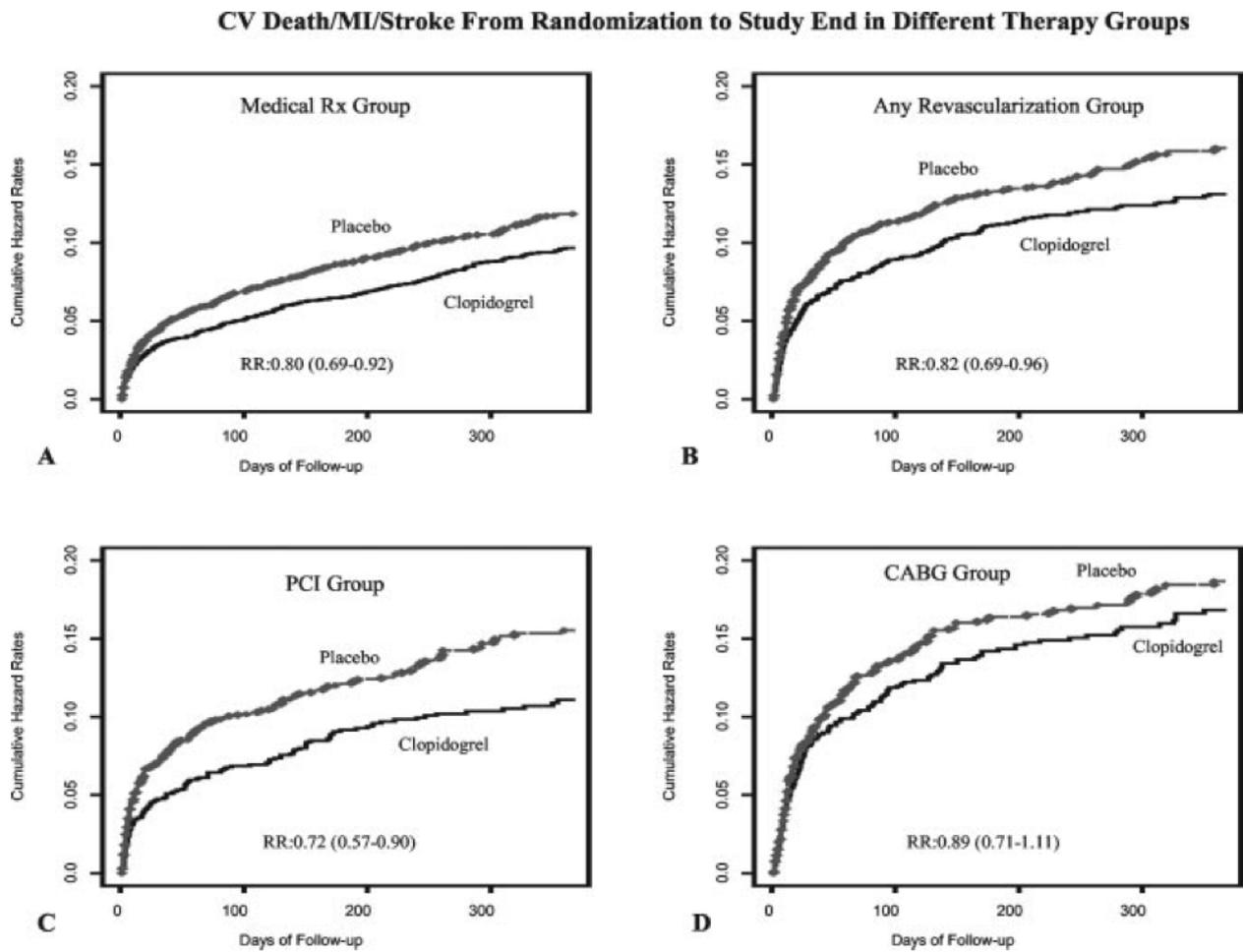


Figura 2: Estudio CURE. Muerte cardiovascular, infarto o ACV en pacientes con tratamiento médico (A), en pacientes tras revascularización (percutánea o cirugía) (B), en pacientes tras angioplastia (C), y en pacientes tras cirugía (D)

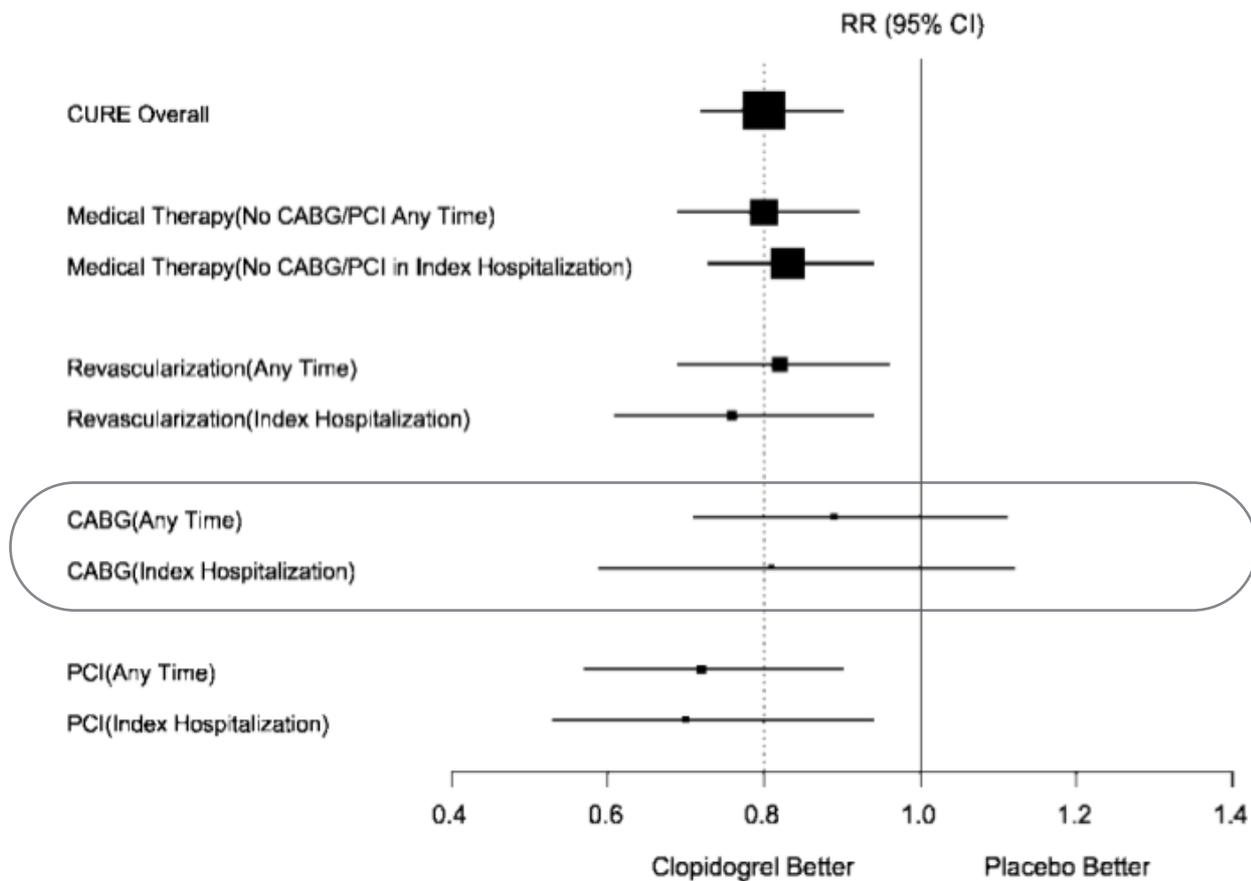


Figura 3. Muerte cardiovascular, infarto o ACV en el estudio completo

En base a ello, actualmente existe la recomendación de tratar con doble antiagregación a todo paciente que presenta un SCASEST (8, 29). En las guías americanas de revascularización, existe una recomendación específica, con recomendación clase I con nivel de evidencia A, para el uso de DAA en pacientes tras presentar un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) de medio o alto riesgo, en los cuales se selecciona un tratamiento invasivo. Incluso si la estrategia a seguir es un tratamiento conservador (manejo médico), existe recomendación clase I nivel de evidencia A para el empleo de DAA tras un SCASEST, al menos durante un mes, siendo lo ideal al menos 1 año (29).

En los pacientes derivados a tratamiento médico o revascularización percutánea se suele seguir esta recomendación, pero no es tan frecuente para los pacientes tratados mediante revascularización quirúrgica. Un reciente estudio estima que

solamente 1 de cada 5 pacientes que ingresan tras un episodio de SCASEST, tratados mediante revascularización quirúrgica, fueron dados de alta con tratamiento de doble antiagregación, a pesar de la recomendación de las guías cardiológicas (32).

Por otro lado, los pacientes que previamente a la intervención estaban tomando AAS, la recomendación actual (3, 4) es mantenerla hasta el día de la intervención, ya que su uso preoperatorio parece producir una disminución significativa de la mortalidad hospitalaria, sin acarrear un incremento significativo en el sangrado postoperatorio (12, 33, 34). El Clopidogrel preoperatorio se recomienda, si es posible, suspenderlo al menos cinco días antes de la intervención en pacientes estables (3, 4) (recomendación IIA), ya que produce un incremento significativo en el sangrado postoperatorio, transfusiones y reexploración quirúrgica por sangrado.



## 1.4 PATOGENIA DEL CIERRE DE INJERTOS VENOSOS

Tras la intervención de cirugía coronaria, el injerto venoso queda sometido a presiones arteriales, lo que condiciona una serie de cambios en la vena que finalmente conducen al cierre del injerto. El cierre de los injertos venosos puede ser (13):

1. **Precoz**, desde los pocos días de la intervención hasta el primer mes, cuya patogénesis se relaciona con trombosis precoz del puente (defectos en la anastomosis, lesión endotelial, flujo subóptimo). Es la principal causa de cierre de injertos en el primer mes tras la intervención, y se estima que afecta del 8 al 18% de los injertos venosos (35).

2. **Durante el primer año**, que se relaciona con fenómenos de hiperplasia intimal (36). La hiperplasia intimal es un proceso que se inicia a los pocos días de la intervención, ocurriendo un engrosamiento de la pared del vaso. Su patogénesis está mediada por las plaquetas, iniciándose al someter a los puentes de vena safena al estrés que supone interponer un injerto venoso a circulación arterial. La hiperplasia intimal es un proceso en el que ocurre proliferación de células de músculo liso vascular, así como síntesis anormal de proteínas de matriz extracelular, formando áreas más vulnerables a la aterosclerosis. Afecta al 10-15% de los puentes safenos.

3. **Tardío**, producido fundamentalmente por procesos de aterosclerosis acelerada, afectada por los factores clásicos de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo). Esta aterosclerosis acelerada es histológicamente distinta al proceso aterosclerótico normal de las arterias nativas, conllevando la formación de una placa más blanda, menos estable, con mayor tendencia a la ruptura desencadenando la trombosis del puente. Se estima que afecta del 1 al 4% de los injertos por año de seguimiento.

La hiperplasia intimal favorece la aparición de la aterosclerosis, la cual puede ser ya evidente a los 3-5 años de la cirugía, pero hay casos en que se demostró su existencia tan pronto como al año (13). El clopidogrel disminuye la hiperplasia intimal (37), y debido a ello, podría ralentizar la aparición de aterosclerosis, aumentando la permeabilidad a largo plazo.

En estudios experimentales se ha demostrado que el clopidogrel inhibe la hiperplasia intimal (37), mientras que el AAS no parece reducirla. El estudio CASCADE (38) evaluó el efecto del clopidogrel en la disminución de la hiperplasia intimal, que sufre la safena al emplearla como injerto coronario, mediante estudio con ultrasonido endovascular (IVUS) al año de seguimiento. Es un estudio randomizado doble ciego, en el que se randomizaron 113 pacientes en dos grupos. El estudio no encontró diferencias significativas en los dos grupos en cuanto a hiperplasia intimal estudiada por IVUS, aunque sí que existía una tendencia no significativa del 7% de menor espesor de la pared en el grupo tratado con AAS + Clopidogrel.

Aunque el estudio no tenía potencia para ello, tampoco encontró diferencias significativas en cuanto a eventos clínicos o permeabilidad de injertos. No se encontraron diferencias significativas en episodios de sangrado en los dos grupos. Un dato peculiar de este estudio es la altísima tasa de permeabilidad de injertos de safena al año de seguimiento, en torno al 95%, mientras que en la mayor parte de la literatura publicada esta se encuentra en torno al 80% (13).

## **1.5 FACTORES PREDISPONENTES A LA ATEROSCLEROSIS ACELERADA DE INJERTOS SAFENOS**

La aterosclerosis acelerada de los injertos safenos depende de varios factores (36) :

1. Diámetro del vaso al que se realiza el puente. La permeabilidad al año de un vaso pontado de más de 1,5 mm está en torno al 90%, mientras que baja a en torno al 65% si el diámetro es menor.
2. La permeabilidad es mayor en los injertos a descendente anterior, que en aquellos anastomosados a territorio de arterias circunfleja o coronaria derecha.
3. Grado de estenosis de la coronaria epicárdica. Si la estenosis proximal del vaso pontado es mayor del 70%, la permeabilidad al año se estima en torno al 90%, cayendo al 80% si esta estenosis es inferior al 70%, debido al mayor flujo competitivo que presentan estos últimos.
4. Edad del injerto o años desde que se hizo el puente.
5. Tabaquismo. Múltiples estudios implican al tabaco como un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis acelerada del injerto. La morbimortalidad de los fumadores tras la cirugía es mayor que en los no fumadores (39).
6. Técnica de extracción, sin lesión endotelial durante la disección, así como una adecuada distensión sin someter a la vena a una sobrepresión excesiva. Existe controversia sobre si la extracción endoscópica (EVH) puede producir más lesión sobre el injerto que la técnica abierta (40-42) por mayor manipulación y trauma al vaso, por lo que se analizará el subgrupo de pacientes con EVH.



## 1.6 RESISTENCIA A LA ACCIÓN DEL AAS

Actualmente no hay una definición estandarizada o un test de laboratorio para cuantificar la resistencia al AAS, por lo que los valores normales de los distintos tests son definidos de maneras variadas. Además, la mayor parte de estos tests de agregación plaquetaria se realizan in vitro, no correlacionándose en ocasiones, por lo que es difícil inferir cuanta de la resistencia in vitro aparece también in vivo (1).

El grado de resistencia a la acción antiagregante del AAS es muy variable, estimándose que entre el 10 y el 60% de los pacientes que la toman tienen diferentes grados de respuesta incompleta (43). Se estima a partir de estudios de metaanálisis que en torno al 28% de los pacientes con arteriosclerosis se clasificaron como resistentes al AAS (44), y la resistencia bioquímica al AAS se relaciona con eventos trombóticos (45). Los pacientes con resistencia a la acción del AAS presentaron un riesgo cuatro veces superior de sufrir un evento cardiovascular o cerebrovascular, con respecto a los pacientes sensibles a su efecto antiagregante (45).

Por otra parte, además de esta resistencia “poblacional”, existe un incremento transitorio de esta resistencia en el postoperatorio inmediato de cirugía coronaria. Debido a la variabilidad en las técnicas empleadas para medirla, y en los puntos de corte para definirla, existe una gran variabilidad en su incidencia, pero está descrito que cerca en de dos tercios de los pacientes postoperados de cirugía coronaria puede presentarla (46).

No está clara la razón por la que ocurre, existiendo múltiples hipótesis, pero puede en parte deberse al empleo de la circulación extracorpórea, que produce destrucción y activación plaquetaria. Pero, esta resistencia está descrita también tras cirugía de carótidas, e incluso aparece en torno al 30% de los pacientes intervenidos sin empleo de circulación extracorpórea (20, 47), por lo que parece relacionarse con una mayor activación plaquetaria por el trauma quirúrgico, mayor recambio plaquetario, mecanismos de inflamación, y un sin fin de causas no bien establecidas (47).

Esta resistencia parece ser un fenómeno transitorio, ocurriendo en el 30% de los pacientes intervenidos sin CEC al primer día postoperatorio, bajando hasta menos del 4,5% tras 10 días de la intervención (47). Por otro lado, la cirugía sin CEC se asocia a un estado de hipercoagulabilidad, pudiendo favorecer la trombosis precoz de injertos (48).

En pacientes intervenidos con CEC, este fenómeno de resistencia a la acción del AAS es mucho mayor, variando su aparición en diferentes estudios en función del método de detección de agregación plaquetaria empleado, pero su aparición se describe del 10 al 90% de los pacientes (1). Este fenómeno parece ser transitorio, no ocurriendo más allá del primer mes postoperatorio, por lo que se relaciona en ocasiones con el cierre precoz de injertos (14, 49).

La dosis recomendada diaria de AAS es de 75 a 150 mg diarios (3, 4), no teniendo un mayor efecto antiagregante a dosis más elevadas, mientras que la aparición de efectos secundarios (sangrado, lesión mucosa digestiva, lesión renal, etc.) si que se correlacionan con el aumento de dosis (21, 50). Debido a ello la subida de dosis de AAS no parece de entrada una estrategia adecuada para vencer este fenómeno.

Debido a todo lo anteriormente expuesto, para conseguir una adecuada antiagregación en el postoperatorio de cirugía coronaria, y con ello aumentar la permeabilidad de los injertos coronarios, iniciamos el presente trabajo, analizando si el empleo de doble antiagregación tras la cirugía coronaria podría suponer un beneficio para los pacientes intervenidos de revascularización coronaria.

## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO**



## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

1. El tratamiento con doble antiagregación tras la revascularización coronaria quirúrgica, empleando ácido acetilsalicílico y clopidogrel, disminuye el cierre precoz de los injertos coronarios, reduciendo la morbimortalidad cardiovascular.

2. El tratamiento con doble antiagregación no supondría un incremento significativo del riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas graves derivadas de su uso.

3. Se beneficiarían especialmente del tratamiento con doble antiagregación aquellos subgrupos de pacientes con mayor riesgo de trombosis de puentes coronarios.



### **3. OBJETIVOS**



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO PRIMARIO

Analizar el efecto del tratamiento con doble antiagregación (DAA), frente a la antiagregación simple, en el postoperatorio de cirugía coronaria. Evaluación a largo plazo de la aparición de nuevos eventos cardiovasculares mayores, mediante el análisis del **evento combinado** formado por: 1) Nuevo ingreso hospitalario por síndrome coronario agudo; 2) Necesidad de nueva revascularización coronaria; 3) Accidente cerebrovascular; y 4) Muerte de origen cardiovascular.

#### 3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. **Objetivos de seguridad:** Evaluación de la incidencia en la aparición de nuevos eventos hemorrágicos (mayores y menores) debidos al empleo del tratamiento con doble antiagregación.
2. **Análisis de subgrupos de especial interés:** “a priori” se beneficiarían más de la terapia con doble antiagregación:
  1. Pacientes intervenidos de manera preferente tras ingreso hospitalario por SCASEST.
  2. Pacientes con implante previo de stents coronarios.
  3. Pacientes con revascularización incompleta.
  4. Pacientes intervenidos mediante cirugía de revascularización coronaria sin uso de circulación extracorpórea (OPCAB).
  5. Pacientes tras extracción endoscópica de vena safena (41).
  6. Pacientes diabéticos.
3. **Análisis de coste/beneficio del tratamiento con doble antiagregación.**
4. **Elaboración de protocolos de tratamiento.**



## **4. PACIENTES Y METODOLOGÍA**



## **4. PACIENTES Y METODOLOGÍA**

### **4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio de cohortes retrospectivo, unicéntrico, con un seguimiento clínico de dos años de duración desde la revascularización quirúrgica.

### **4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO**

Se incluyeron todos los pacientes dados de alta hospitalaria, tras ser intervenidos de cirugía de revascularización coronaria aislada, en el Hospital Universitario Central de Asturias durante los años 2009 y 2010. Se excluyeron todos aquellos en los que no se podría iniciar el tratamiento con doble antiagregación, debido a necesidad de tratamiento anticoagulante postoperatorio por cualquier causa, así como aquellos con intolerancia probada al AAS.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos, en función del tratamiento antiagregante administrado tras la intervención:

1. Grupo A: Antiagregación simple con 100 mg diarios de AAS, mantenido de por vida. En caso de intolerancia al AAS la antiagregación simple se llevó a cabo mediante la administración de 75 mg diarios de clopidogrel, sin empleo de dosis de carga.
2. Grupo B: Doble antiagregación con 100 mg diarios de AAS de por vida, y clopidogrel 75 mg diarios mantenido durante el primer año postoperatorio. Posteriormente se suspendió el clopidogrel al año de la intervención, para continuar de por vida con antiagregación simple con 100 mg diarios de AAS.

La elección del tratamiento al alta con antiagregación doble o simple fue decisión de su cirujano responsable. Al inicio del periodo a estudio, la mayoría de los cirujanos de nuestro centro administraban antiagregación simple, con una tendencia progresiva a lo largo del tiempo de cambio a DAA. Por lo tanto, todos los equipos quirúrgicos están representados en ambos grupos del estudio. No se realizaron otros

cambios mayores en el protocolo quirúrgico durante el periodo del estudio que pudieran influir en los resultados obtenidos. El periodo de seguimiento se estableció en dos años desde la intervención, por lo que el seguimiento de ambos grupos es equivalente.

Todos los pacientes que previamente a la cirugía se encontraban tomando AAS, este era mantenido hasta el día previo a la intervención. La antiagregación con AAS fue reiniciada al día siguiente de la intervención si no había evidencia de sangrado importante.

En los pacientes que se encontraban tomando clopidogrel previamente a la intervención, este era suspendido al menos 5 días antes de la cirugía siempre que fuera posible (por lo tanto exceptuando casos emergentes). La doble antiagregación se llevo a cabo añadiendo 75 mg diarios de clopidogrel al AAS, sin dosis de carga, iniciándose previamente al alta, tras la retirada de los drenajes torácicos, entre el cuarto y séptimo día postoperatorio en la mayoría de los casos.

Los pacientes con intolerancia conocida al AAS, recibieron antiagregación simple con clopidogrel, de acuerdo con la recomendación actual de las guías. El resto de la medicación de prevención secundaria, como betabloqueantes, calcio antagonistas, estatinas e inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECAs) se iniciaron de acuerdo a las actuales recomendaciones cardiológicas (4).

### 4.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

Los datos se recogieron de manera prospectiva en el momento de la cirugía, recogiéndose en las bases de datos del hospital. Para el presente estudio, estas variables fueron extraídas de estas bases de datos. Se obtuvo de cada paciente los datos relativos a las características demográficas, clínicas y quirúrgicas. Se recogieron las siguientes variables: demográficas (sexo, edad, peso, talla, superficie corporal), riesgo quirúrgico (EuroSCORE logístico), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia y tabaquismo), historia de intervencionismo coronario previo, tratamiento farmacológico al alta (antiagregación, betabloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina y estatinas), analíticas (hemoglobina, plaquetas, urea, creatinina) y quirúrgicas (uso de arteria mamaria izquierda, uso de arteria mamaria derecha, uso de arteria radial, revascularización completa, revascularización arterial completa, número de injertos, vasos afectados, lesión de tronco coronario izquierdo, urgencia de la intervención). Se calculó el aclaramiento de creatinina empleando la fórmula de Crockcroft y Gault, considerándose como insuficiencia renal a la presencia de un aclaramiento inferior a 60 ml/min.

#### 4.4 SEGUIMIENTO CLÍNICO

Se llevó a cabo un seguimiento clínico con una duración de dos años desde la revascularización. Se realizó mediante entrevista telefónica, así como revisión de las bases de datos hospitalarias en caso de nuevo ingreso hospitalario. Se intentó contactar con los pacientes a estudio por medio de entrevista telefónica, considerándose como perdido al seguimiento si no fue posible el contacto telefónico tras varios intentos fallidos en diferentes días.

No hubo diferencias significativas en la duración del seguimiento entre ambos grupos, ni en el porcentaje de pérdidas al seguimiento.

#### 4.5 DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Se consideró objetivo primario del estudio a la aparición durante el seguimiento de nuevos eventos cardiovasculares mayores, mediante la constatación de alguna de las siguientes condiciones:

1. Ingreso hospitalario por síndrome coronario agudo (SCA), definido de acuerdo a las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, que requiere de ingreso hospitalario. Incluye tanto pacientes con síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST (SCACEST) (15) como sin ella (SCASEST) (16).
2. Nueva revascularización: Realización de al menos una nueva angioplastia con o sin implante de stent tras la intervención quirúrgica.
3. Accidente cerebrovascular (17): Aparición de un nuevo déficit neurológico, de origen vascular, que perdura más de 24 horas o produce la muerte.
4. Muerte cardiovascular (17): Todo fallecimiento por causa cardiovascular conocida, o toda muerte de etiología no aclarada.

En cuanto a los objetivos de seguridad, se consideraron como objetivos la presencia de sangrado mayor y menor de acuerdo a las siguientes definiciones (18):

1. Sangrado mayor:

A. Mortal.

B. Potencialmente mortal: Clínicamente aparente con una disminución de  $> 5$  g/dl de hemoglobina, o transfusión de al menos 4 concentrados de hematíes; o intracraneal; o intrapericárdico con taponamiento cardiaco; o con shock hipovolémico o hipotensión grave requiriendo vasopresores o cirugía.

C. Otros mayores: Clínicamente aparente, con una disminución de hemoglobina de 3 a 5 g/dl, o transfusión de 2-3 concentrados de hematíes; o significativamente discapacitante.

2. Sangrado menor: Requiere intervención médica para parar o tratar la hemorragia.

#### **4.6 ENTREVISTA TELEFÓNICA.**

Se contactó por vía telefónica con los pacientes a estudio, entrevistándolos empleando el siguiente cuestionario:

1. ¿Ha tenido algún ingreso desde la cirugía por dolor torácico? ¿Cuándo?
2. ¿Ha sufrido algún nuevo infarto desde la cirugía? ¿Cuándo?
3. ¿Ha tenido que realizarse algún nuevo cateterismo desde el ingreso? En caso afirmativo, ¿Se la ha dilatado alguna lesión coronaria? ¿Cuándo?
4. ¿Ha sufrido algún accidente cerebrovascular desde la cirugía? ¿Cuándo?
5. ¿Ha sufrido algún episodio de sangrado desde la cirugía? En caso afirmativo, valorar en que consistía tal episodio para catalogarlo como hemorragia mayor o menor.
6. ¿Ha tenido que suspender el clopidogrel por alguna causa?

#### 4.7 DEFINICIONES DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

Para homogeneización de las variables a estudio para su posterior análisis, se consideraron las siguientes definiciones de estas:

1. Hipertensión arterial: Diagnóstico previo de hipertensión arterial, o encontrarse el paciente tomando medicación antihipertensiva en el momento de la cirugía.
2. Diabetes mellitus no insulino dependiente: Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo II, o estar el paciente a tratamiento con antidiabéticos orales en el momento de la cirugía.
3. Diabetes mellitus insulino dependiente: Diabetes mellitus tipo I, o paciente con diabetes tipo II que está a tratamiento con insulina en el momento de la intervención.
4. Dislipemia: Diagnóstico previo de dislipemia, o estar el paciente con tratamiento hipolipemiente en el momento de la intervención.
5. Stent previo: Implante previo a la intervención de al menos un stent en la circulación coronaria.

## 4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics versión 20 para Mac OS X. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar, o como mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se expresaron como proporciones. Para comparación de variables continuas se empleó la t de Student, para las categóricas pruebas de Ji cuadrado.

La asociación del efecto de las distintas variables en la aparición de eventos durante el seguimiento se analizó mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox, y se expresó en forma de Hazard Ratio, con sus intervalos de confianza al 95%.

Por tratarse de un estudio retrospectivo observacional, se llevó a cabo un análisis multivariante mediante regresión de Cox para ponderación de posibles efectos debidos a factores de confusión, expresado como Hazard ratio con su intervalo de confianza del 95%. Todos aquellos potenciales factores de riesgo que en el análisis univariante presentaron una asociación significativa, o próxima a la significación, con el evento a estudio, fueron introducidas en el modelo multivariante. Forzar la inclusión en el modelo multivariante de aquellos factores con imbalance en las características basales no produjo modificaciones en las inferencias obtenidas.

El euroSCORE no se introdujo en el análisis multivariante por tratarse de una variable compuesta por varias de las analizadas por separado (la edad, sexo, creatinina y FEVI están incluidas en el euroSCORE).

El tiempo transcurrido hasta la aparición de eventos en el seguimiento se analizó mediante el método de Kaplan-Meyer, comparando supervivencia entre grupos mediante la prueba de log-rank de Mantel-Cox.

Un valor de p menor de 0,05 se consideró como estadísticamente significativo.

#### **4.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

No se incluyeron datos personales, y la identificación de los pacientes está codificada, cumpliéndose los requisitos de la Ley orgánica de Protección de Datos 15/1999.

El estudio consiste en un estudio retrospectivo de cohortes, sin ninguna intervención ni modificación en el tratamiento establecido al alta, realizando un seguimiento de los pacientes operados, sin intervención por parte del investigador en el tratamiento que siguen los sujetos a estudio.

Por lo tanto, el presente estudio consiste en un análisis retrospectivo, observacional de la aparición de eventos cardiovasculares en el seguimiento, por lo que consideramos innecesario el suministrar un consentimiento informado específico para ello.

El Comité Ético del Hospital Universitario Central de Asturias autorizó la realización del presente proyecto.

## **5. RESULTADOS**



## 5. RESULTADOS

### 5.1 PACIENTES A ESTUDIO. CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS

Un total de 506 pacientes fueron intervenidos de cirugía de revascularización coronaria aislada en el Hospital Central de Asturias durante la duración del periodo del estudio. 54 pacientes se excluyeron del análisis: 24 que fallecieron antes del alta, 24 que precisaron anticoagulación oral, y 6 por otras causas (Tabla 1), por lo que finalmente el grupo a estudio estaba constituido por 452 pacientes.

	Frecuencia	Porcentaje
Pacientes a estudio	452	89,3
Anticoagulación oral	24	4,7
Exitus postoperatorio inmediato	24	4,7
No antiagregación al alta	3	0,6
Sin informe de alta registrado	2	0,4
Cirugía híbrida	1	0,2
Total	506	100,0

Tabla 1. Pacientes a estudio

En el periodo del estudio, fallecieron durante el ingreso hospitalario 24 pacientes, por lo que la mortalidad intrahospitalaria representó el 4,7%. Las causas de mortalidad se encuentran recogidas en la tabla 2.

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Shock cardiogénico	11	45,8
ACV	4	16,7
Isquemia mesentérica	4	16,7
Disfunción ventrículo derecho	1	4,2
Fracaso multi-orgánico	1	4,2
IAM anterior	1	4,2
Insuficiencia respiratoria	1	4,2
Mediastinitis	1	4,2
Total	24	100,0

Tabla 2. Causas de exitus en el postoperatorio inmediato.

La tabla 3 muestra las características basales de la población estudiada. La edad media de los pacientes intervenidos fue de 65,67 años (DE 9,61), de los cuales 354 (78,3%) eran varones. El euroSCORE logístico medio fue del 3,84% (DE 4,59). La superficie corporal media fue 1,84 m<sup>2</sup> (DE 0,18). Se había realizado algún intervencionismo coronario previo con implante de stent en 56 pacientes (12,4%). La función ventricular izquierda (FEVI) preoperatoria, estimada por ECO, fue: A) Normal (FEVI > 60%) en el 76,8%; B) Ligeramente afecta (FEVI 46-59%) en el 12,2%; C) Moderadamente afecta (FEVI 31-45%) en el 9,5%; y d) Disfunción ventricular severa (FEVI <30%) en el 1,5%.

Como corresponde a una población con cardiopatía isquémica, los pacientes presentaron una prevalencia alta de factores de riesgo cardiovascular. Presentaron los siguientes factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial el 70,8%, dislipemia el 65%, diabetes mellitus el 41,4% (dependiente de insulina el 10,2%; no dependiente de insulina el 31,2%), antecedentes de hábito tabáquico el 50,4% (exfumadores el 36,5% y fumadores activos el 13,9%).

Los parámetros analíticos preoperatorios fueron: creatinina media 1,05 mg/dl (DE 0,68); hemoglobina media 13,75 g/dL (DE 1,65); media de recuento de plaquetas 227.672/ $\mu$ L (DE 69.376); .

Tras el alta se comenzó con medicación de prevención secundaria cardiovascular. Los tratamientos administrados al alta fueron: betabloqueantes en el 77,2%; calcioantagonistas en el 17,3%; estatinas en el 81,6%; e IECAs en el 32,5%.

En cuanto a la distribución de variables de anatomía coronaria y características de la cirugía, la distribución fue la siguiente. Presentaron afectación coronaria de tres vasos el 64,2%, con afectación significativa del tronco coronario izquierdo (TCI) el 47,6%. Se realizaron una media de 2,63 puentes por paciente (DE 0,85), alcanzándose en el 79,4% de los casos la revascularización completa. Se empleó como injerto la arteria mamaria izquierda en el 89,9%, aunque la revascularización arterial total representó solamente el 18,3%. La revascularización coronaria se realizó sin empleo de circulación extracorpórea en el 53,1% de los casos. Se extrajo la vena safena de manera endoscópica en el 20,4% de los casos.

	<b>Total (N=452)</b>
Edad, años	65,67 ± 9,61
Sexo varón, n (%)	354 (78,3)
EuroSCORE logístico, %	3,84 ± 4,59
Superficie corporal, m <sup>2</sup>	1,84 ± 0,18
Revascularización percutánea previa, n (%)	56 (12,4)
FEVI normal, n (%)	347 (76,8)
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	
HTA, n (%)	320 (70,8)
Dislipemia, n (%)	294 (65)
Diabetes mellitus, n (%)	181 (41,4)
Hábito tabáquico, n (%)	228 (50,4)
<b>Parámetros de laboratorio</b>	
Creatinina, mg/dl	1,05 ± 0,68
Hemoglobina, g/dl	13,75 ± 1,65
Plaquetas, x1000/μl	228 ± 69

<b>Medicación al alta</b>	
Beta bloqueantes, n (%)	349 (77,2)
Antagonistas del calcio, n (%)	78 (17,3)
Estatinas, n (%)	369 (81,6)
IECA/ARA II, n (%)	147 (32,5)
<b>Variables quirúrgicas</b>	
Afectación tres vasos, n (%)	278 (64,2)
Afectación TCI, n (%)	215 (47,6)
Número de injertos	2,63 ± 0,85
Revascularización completa, n (%)	359 (79,4)
Uso arteria mamaria izquierda, n (%)	401 (89,9)
Revascularización arterial completa, n (%)	78 (18,3)
Cirugía sin CEC, n (%)	237 (53,1)
Extracción endoscópica vena safena, n (%)	84 (20,4)

Tabla 3. Variables preoperatorias (el porcentaje expresado en la tabla es el porcentaje de cada variable en el total válido de pacientes, excluyendo los valores perdidos).

## 5.2 SEGUIMIENTO GLOBAL. ANÁLISIS DE EVENTOS

La tabla 4 muestra los datos del seguimiento de los 452 pacientes analizados. El evento combinado del objetivo primario ocurrió en 54 pacientes (11,9%), presentando el 6,6% reingreso por SCA; 4,4% precisaron nueva revascularización coronaria; 1,5% sufrieron un ACV; 3,8% fallecieron durante el seguimiento.

En cuanto a los objetivos de seguridad, sufrieron un episodio de sangrado mayor 2 pacientes (0,4%) y episodios de sangrado menor 10 pacientes (2,2%). La media del tiempo de seguimiento fue de 23,84 meses ( $\pm 0,56$  meses), con contacto telefónico del 88,9% de los pacientes a estudio. Las pérdidas al seguimiento se distribuyeron por igual entre ambos grupos, por lo que no afectan a las inferencias obtenidas.

	<b>Total (N=452)</b>
<b>Objetivo primario</b>	
Combinado, n (%)	54 (11,9)
SCA, n (%)	30 (6,6)
Nueva revascularización, n (%)	20 (4,4)
ACV, n (%)	7 (1,5)
Muerte cardiovascular, n (%)	17 (3,8)

	<b>Total (N=452)</b>
<b>Objetivos de seguridad</b>	
Sangrado mayor, n (%)	2 (0,4)
Sangrado menor, n (%)	10 (2,2)
<b>Datos del seguimiento</b>	
Tiempo medio (meses)	23,84 ( $\pm 0,56$ )
Contacto telefónico, n (%)	402 (88,9)

Tabla 4. Aparición de eventos en el seguimiento.

El tiempo medio a la aparición de un evento fue de 11,13 meses ( $\pm 8,26$ ). La distribución temporal de la aparición de eventos (Figura 4) fue del 36,7% de los eventos en los primeros 6 meses, 56,7% dentro del primer año y 73,3% dentro de los primeros 18 meses.

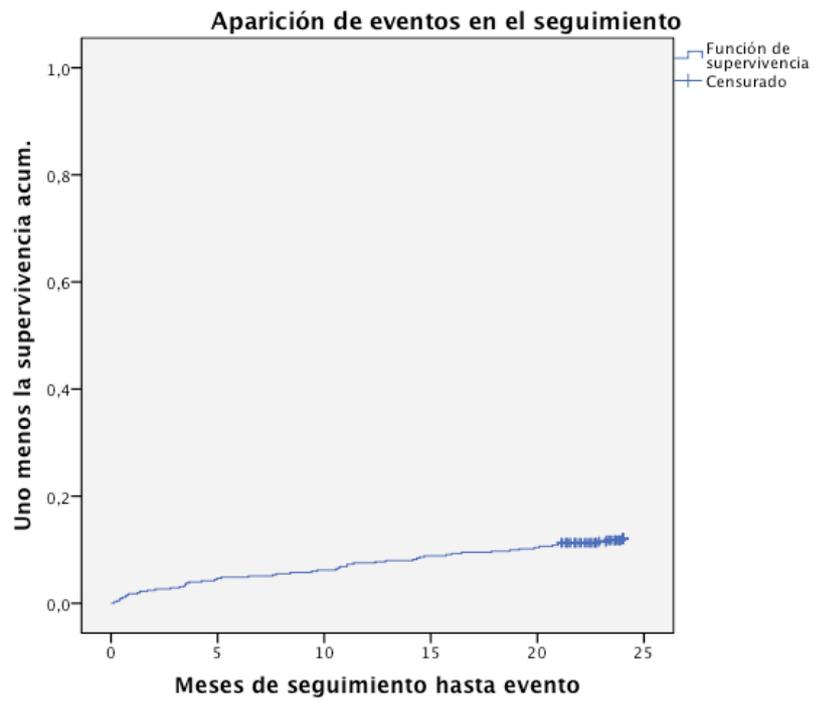


Figura 4. Aparición de eventos en el seguimiento

### **5.3 SUBGRUPOS DE ANTIAGREGACIÓN. CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS.**

Los 452 pacientes a estudio se clasificaron en dos grupos, en función del tratamiento antiagregante administrado tras la intervención:

1. 287 pacientes (63,5%) recibieron antiagregación simple (AAS en 243, clopidogrel en 44 por intolerancia al AAS);
2. 165 pacientes (36,5%) doble antiagregación, con AAS y clopidogrel.

Las características basales de ambos grupos se muestran en la tabla 5. Entre ambos grupos se presentaron diferencias significativas en la edad, con edad media inferior en el grupo de doble antiagregación ( $p < 0,001$ ), así como una mayor proporción de varones ( $p = 0,011$ ). Por otro lado, el grupo de doble antiagregación tuvo una superficie corporal significativamente mayor ( $p = 0,018$ ), así como una mayor proporción de fumadores ( $p = 0,001$ ). Los niveles preoperatorios de hemoglobina fueron significativamente más elevados en el grupo de doble antiagregación, aunque esta diferencia en principio se considera como una asociación estadística sin repercusión clínica, ya que esta diferencia en la media de ambos grupos es de 0,54 g/dl. No hubo diferencias significativas en el resto de las características basales de ambos grupos.

	<b>Total (N=452)</b>	<b>Antiagregación simple (N=287)</b>	<b>Doble antiagregación (N=165)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad, años</b>	65,67 ± 9,61	67,10 ± 9,30	63,19 ± 9,64	<0,001
<b>Sexo varón, n (%)</b>	354 (78,3%)	214 (74,6%)	140 (84,8%)	0,011
EuroSCORE logístico (%)	3,84 ± 4,59	3,92 ± 4,28	3,71 ± 5,09	0,639
<b>Superficie corporal, m<sup>2</sup></b>	1,84 ± 0,18	1,83 ± 0,18	1,87 ± 0,16	0,018
Revascularización percutánea, n (%)	56 (12,4)	31 (10,8)	25 (15,2)	0,177
FEVI normal, n (%)	347 (76,8)	221 (77,0)	126 (76,4)	0,877
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>				
HTA, n (%)	320 (70,8)	207 (72,1)	113 (68,5)	0,412
Dislipemia, n (%)	294 (65,0)	186 (64,8)	108 (65,5)	0,890
Diabetes mellitus, n (%)	187 (41,4)	117 (40,8)	70 (42,4)	0,730
<b>Hábito tabáquico, n (%)</b>	228 (50,4)	127 (44,3)	101 (61,2)	0,001
<b>Parámetros de laboratorio</b>				
Creatinina, mg/dl	1,05 ± 0,68	1,08 ± 0,65	1,02 ± 0,73	0,426
<b>Hemoglobina, g/dl</b>	13,75 ± 1,65	13,55 ± 1,64	14,09 ± 1,63	0,001
Plaquetas, 1000/μl	228 ± 69	230 ± 72	223 ± 65	0,278

Tabla 5. Comparativa de variables basales entre grupos.

#### 5.4 SUBGRUPOS DE ANTIAGREGACIÓN. DATOS QUIRÚRGICOS

El número de injertos por paciente fue similar entre ambos grupos (Tabla 6), así como el porcentaje de revascularización completa, uso de mamaria, revascularización arterial total o extracción endoscópica de la vena safena. Fue significativamente superior el porcentaje de cirugía sin CEC en el grupo de doble antiagregación.

	<b>Total (N=452)</b>	<b>Antiagregación simple (N=287)</b>	<b>Doble antiagregación (N=165)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Variables quirúrgicas</b>				
Número de injertos	2,63 ± 0,85	2,60 ± 0,85	2,70 ± 0,85	0,256
Revascularización completa, n (%)	359 (79,4)	227 (79,1)	132 (80,0)	0,819
Uso arteria mamaria izquierda, n (%)	401 (89,9)	255 (90,1)	146 (89,6)	0,857
Revascularización arterial total, n (%)	78 (18,3)	48 (17,8)	30 (19,1)	0,732
<b>Cirugía sin CEC</b>	237 (53,1)	128 (45,4)	109 (66,5)	<0,001
Extracción endoscópica vena safena, n (%)	84 (20,4)	51 (19,5)	33 (21,9)	0,574

Tabla 6. Comparación variables quirúrgicas entre grupos.



### 5.5 SUBGRUPOS DE ANTIAGREGACIÓN. TRATAMIENTO AL ALTA

No hubo diferencias significativas en el empleo de medicación de prevención secundaria cardiológica al alta (Tabla 7).

	<b>Total (N=452)</b>	<b>Antiagregación simple (N=287)</b>	<b>Doble antiagregación (N=165)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Medicación al alta</b>				
Beta bloqueantes, n (%)	349 (77,2)	221 (77,0)	128 (77,6)	0,889
Antagonistas del calcio, n (%)	78 (17,3)	42 (14,6)	36 (21,8)	0,052
Estatinas, n (%)	369 (81,6)	233 (81,2)	136 (82,4)	0,743
IECA/ARA II, n (%)	147 (32,5)	99 (34,5%)	48 (29,1)	0,238

Tabla 7. Medicación cardiológica al alta entre grupos.



## 5.6 SUBGRUPOS DE ANTIAGREGACIÓN. ANÁLISIS DE EVENTOS.

La tabla 8 muestra las características del seguimiento entre ambos grupos. No hubo diferencias significativas en la duración del seguimiento entre ambos grupos. El seguimiento medio del grupo de antiagregación simple fue de 23,87 ( $\pm$  0,49) meses, y de 23,77 ( $\pm$  0,65) meses en el de doble. El porcentaje de contacto telefónico fue similar entre ambos grupos.

	<b>Total (N=452)</b>	<b>Antiagregación simple (N=287)</b>	<b>Antiagregación doble (N=165)</b>	<b>Valor p</b>
Duración media del seguimiento, meses	23,84 ( $\pm$ 0,56)	23,87 ( $\pm$ 0,49)	23,77 ( $\pm$ 0,65)	0,079
Contacto telefónico, n (%)	402 (88,9)	258 (89,9)	144 (87,3)	0,392

Tabla 8. Características del seguimiento entre grupos.

La doble antiagregación se asoció a una reducción significativa de aparición del evento combinado del objetivo primario (Figura 5), con una reducción en la tasa de eventos de 14,6% al 7,3% ( $p=0,020$ ) (Tabla 9). La tasa de reingreso hospitalario por síndrome coronario agudo se redujo del 8,7% al 3,0% ( $p=0,020$ ). No hubo diferencias significativas en cuanto a la necesidad de nueva revascularización o nuevo ACV. La mortalidad en el seguimiento fue inferior en el grupo de doble antiagregación, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (4,5% frente a 2,4%;  $p=0,257$ ).

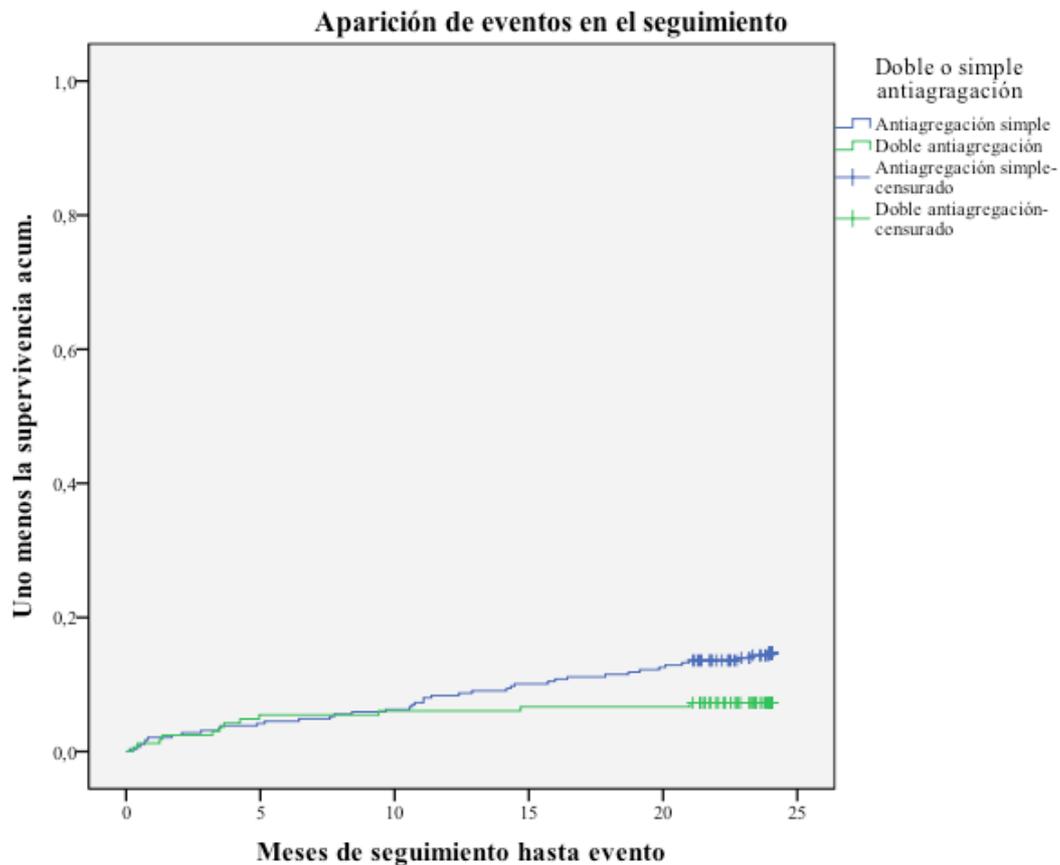


Figura 5. Aparición de eventos entre grupos.

	Total (N=452)	Antiagregación simple (N=287)	Doble antiagregación (N=165)	Valor p
<b>Objetivo primario</b>				
<b>Combinado, n (%)</b>	<b>54 (11,9)</b>	<b>42 (14,6)</b>	<b>12 (7,3)</b>	0,020
<b>SCA, n (%)</b>	<b>30 (6,6)</b>	<b>25 (8,7)</b>	<b>5 (3,0)</b>	0,020
Nueva revascularización, n (%)	20 (4,4)	13 (4,5)	7 (4,2)	0,886
ACV, n (%)	7 (1,5)	4 (1,4)	3 (1,8)	0,725
Muerte cardiovascular, n (%)	17 (3,8)	13 (4,5)	4 (2,4)	0,257

Tabla 9. Comparativa de eventos del objetivo primario entre grupos

La media del tiempo a la aparición de un evento del objetivo primario fue de 11,13 ( $\pm 8,26$  meses). La media del tiempo de aparición de eventos fue

significativamente inferior ( $p=0,044$ ) en el grupo de doble antiagregación, con una media de 7,07 ( $\pm 7,92$ ) meses, frente a 12,25 ( $\pm 8,07$ ) meses en el grupo de simple antiagregación. Analizando esta diferencia, la doble antiagregación supuso un factor protector de eventos a más de 6 meses desde la intervención. La tabla 10 muestra que la tasa de eventos precoces (antes de los 6 meses) fue similar entre ambos grupos, presentando eventos precoces el 4,52% de los pacientes con antiagregación simple, frente al 5,45% con doble.

Meses hasta evento	Total (N=452)	Antiagregación simple (N=287)	Doble antiagregación (N=165)
< 6 meses	22	13 (4,52%)	9 (5,45%)
6 - 12 meses	12	11 (3,83%)	1 (0,61%)
12 - 18 meses	10	9 (3,14%)	1 (0,61%)
> 18 meses	10	9 (3,14%)	1 (0,61%)
Total de eventos	54	42 (14,63%)	12 (7,27%)

Tabla 10. Distribución temporal de los eventos entre grupos.

Por otro lado los eventos a partir de estos 6 meses fueron muy escasos en el grupo de doble antiagregación, mientras que en el grupo de antiagregación simple su presentación en el tiempo fue más o menos uniforme (Figura 6).

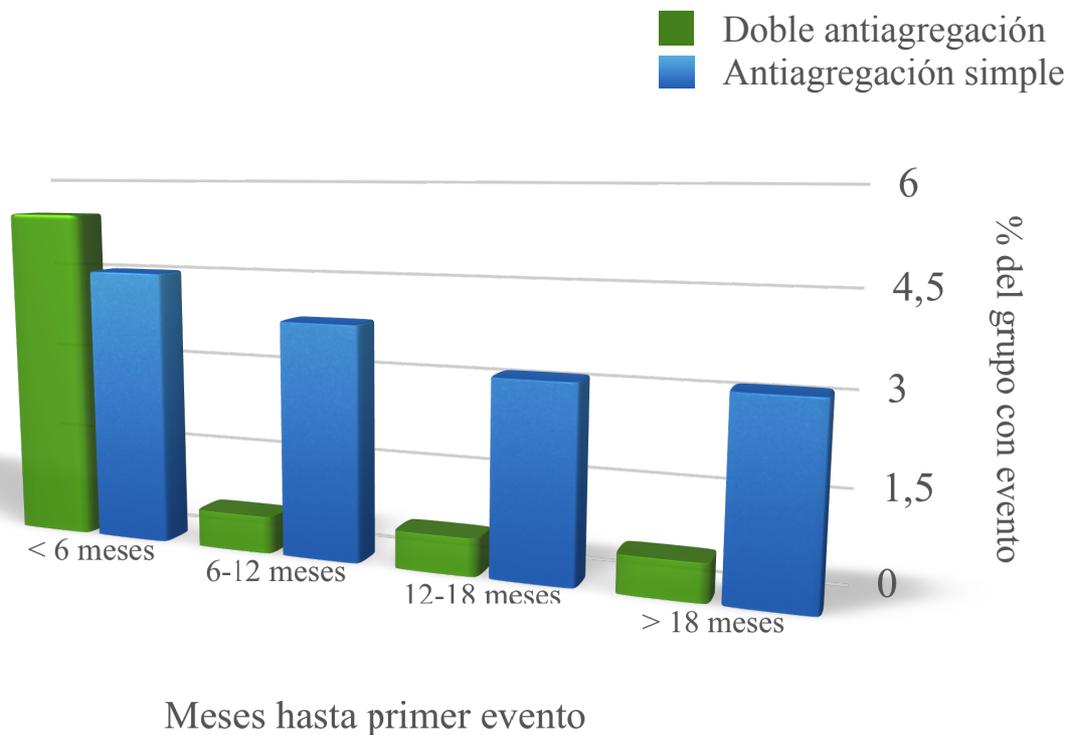


Figura 6. Distribución temporal de los eventos entre grupos.

No hubo diferencias significativas en los objetivos de seguridad entre grupos (Tabla 12), con una incidencia similar de episodios de sangrado mayor y menor.

	<b>Total (N=452)</b>	<b>Antiagregación simple (N=287)</b>	<b>Doble antiagregación (N=165)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Objetivos de seguridad</b>				
Sangrado mayor, n (%)	2 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,6)	0,691
Sangrado menor, n (%)	10 (2,2)	6 (2,1)	4 (2,4)	0,816

Tabla 11. Comparación de objetivos de seguridad entre grupos.

La mortalidad global en el seguimiento fue del 3,8%, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Las causas de exitus durante el seguimiento vienen recogidas en la tabla 12.

	<b>Frecuencia</b>
ACV	1
ACV. Cáncer pulmón	1
Hemorragia intracraneal	1
IAM sin especificar	2
IAM inferior	1
ICC	3
Infección escara sacra	1
Infección endoprótesis aorta	1
Muerte súbita	2
Neumonía	1
Reintervención por derrame	1
TEP	1
Tumor torácico	1
<b>Total</b>	<b>17</b>

Tabla 12. Causas de exitus en el seguimiento.



## 5.7 ANÁLISIS UNIVARIANTE

En la tabla 13 se muestran los resultados del análisis univariante de las diferentes variables estudiadas y su relación con la aparición del evento combinado. La edad no se relacionó de manera significativa con su aparición. El sexo no alcanzó la significación estadística en la aparición de eventos, a pesar de que el sexo femenino se asoció con un aumento del riesgo de sufrirlos (HR Sexo varón 0,571; IC 95% 0,322 - 1,014;  $p=0,056$ ). El EuroSCORE logístico se correlacionó con un incremento significativo de la aparición de eventos ( $p<0,001$ ). La superficie corporal, los antecedentes de intervencionismo coronario o la afectación de la función ventricular no se correlacionaron con el evento primario a estudio.

La presencia de hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus o hábito tabáquico no tuvieron una influencia significativa en la aparición de eventos. La diabetes a pesar de incrementar el riesgo, con una Hazard ratio de 1,676, no alcanzó la significación estadística ( $p=0,059$ ).

De los parámetros analíticos estudiados, la creatinina preoperatoria y la hemoglobina se asociaron de manera significativa a la aparición de eventos, no así las cifras de plaquetas preoperatorias. Se consideró insuficiencia renal a la existencia de un aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min. La insuficiencia renal se asoció de forma significativa a la aparición de eventos (HR 2,553; IC 95% 1,473 - 4,426;  $p=0,001$ ).

La revascularización completa se asoció a menor tendencia a la aparición de eventos (HR 0,512; IC 95% 0,291 - 0,901;  $p=0,020$ ), así como el uso de mamaria izquierda (HR 0,428; IC 95% 0,221 - 0,830;  $p=0,012$ ). La revascularización arterial total, la cirugía sin circulación extracorpórea y la extracción endoscópica de la vena safena no se asociaron de manera significativa a la aparición de eventos.

La doble antiagregación también se asoció de manera significativa con una menor tasa de eventos (HR 0,488; IC 95% 0,256 - 0,928;  $p=0,029$ ). El empleo de medicación de prevención secundaria cardiovascular supuso un factor protector

significativo en el caso del empleo de betabloqueantes (HR 0,491; IC 95% 0,283 - 0,853;  $p=0,012$ ); pero no fue significativo el efecto de los calcio antagonistas, estatinas e IECAs.

	<b>Hazard Ratio (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
Edad	1,020 (0,991 - 1,050)	0,183
Sexo varón	0,571 (0,322 - 1,014)	0,056
<b>EuroSCORE logístico</b>	1,067 (1,031 - 1,105)	<0,001
Superficie corporal	0,269 (0,056 - 1,288)	0,100
Revascularización percutánea previa	1,241 (0,586 - 2,629)	0,573
FEVI normal	0,873 (0,475 - 1,604)	0,662
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>		
Hipertensión arterial	1,323 (0,709 - 2,468)	0,380
Dislipemia	1,163 (0,655 - 2,065)	0,606
Diabetes mellitus	1,676 (0,981 - 2,861)	0,059
Hábito tabáquico	0,771 (0,451 - 1,319)	0,343
<b>Parámetros de laboratorio</b>		
<b>Insuficiencia renal</b>	2,553 (1,473 - 4,426)	0,001
<b>Hemoglobina</b>	0,766 (0,662 - 0,886)	<0,001
Plaquetas	1,000 (1,000 - 1,000)	0,799
<b>Variables quirúrgicas</b>		
<b>Revascularización completa</b>	0,512 (0,291 - 0,901)	0,020
<b>Uso de arteria mamaria</b>	0,428 (0,221 - 0,830)	0,012
Revascularización arterial total	0,970 (0,472 - 1,992)	0,933
Cirugía sin CEC	1,440 (0,833 - 2,489)	0,191
Extracción endoscópica safena	0,747 (0,353 - 1,583)	0,447
<b>Medicación al alta</b>		
<b>Doble antiagregación</b>	0,488 (0,257 - 0,928)	0,029
<b>Beta bloqueantes</b>	0,491 (0,283 - 0,853)	0,012
Antagonistas del calcio	1,377 (0,725 - 2,616)	0,328
Estatinas	0,785 (0,413 - 1,491)	0,460
IECA/ARA II	0,578 (0,304 - 1,098)	0,094

Tabla 13. Asociación univariante con el evento combinado.



## 5.8 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

La tabla 14 muestra los resultados del análisis multivariante por regresión de Cox para ajuste por posibles factores de confusión en la aparición del evento primario. Se introdujeron en el modelo multivariante:

1. Todas aquellas variables con un efecto plausible en la aparición de eventos cardiovasculares adversos, que en el análisis univariante presentaran una asociación significativa con el evento a estudio, o próxima a la significación (Diabetes mellitus, insuficiencia renal, uso de AMI, revascularización completa, uso de betabloqueantes, DAA).

2. Todas aquellas variables con imbalance en las características basales de los grupos a estudio (Edad, sexo, superficie corporal, OPCAB).

	Sig.	HR	IC 95% para HR	
			Inferior	Superior
Edad	0,269	0,982	0,950	1,014
Sexo varón	0,381	0,726	0,354	1,487
Superficie corporal	0,768	1,348	0,184	9,858
Diabetes mellitus	0,085	1,638	0,934	2,873
<b>Insuficiencia renal</b>	0,010	2,458	1,235	4,891
Revascularización completa	0,520	0,812	0,431	1,531
Uso AMI	0,109	0,554	0,269	1,141
OPCAB	0,108	1,610	0,901	2,876
<b>Doble antiagregación</b>	0,040	0,491	0,249	0,968
<b>Betabloqueantes</b>	0,020	0,494	0,272	0,897

Tabla 14. Análisis multivariante.

De todos los datos analizados, mantuvieron su asociación significativa con la aparición del evento combinado la insuficiencia renal, la doble antiagregación y el tratamiento con betabloqueantes.

Por lo tanto, la doble antiagregación, tras el ajuste por los diferentes factores de confusión, mantuvo su significación estadística con la reducción de la aparición del evento primario, con una Hazard ratio de 0,491 (IC 95% 0,249 - 0,968,  $p=0,040$ ).

### 5.9 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. CIRUGÍA URGENTE/PREFERENTE

De los 452 pacientes a estudio, 118 pacientes (26,1%) fueron intervenidos de manera preferente tras un ingreso por síndrome coronario agudo. La tasa de eventos de estos pacientes no presentó diferencias significativas con aquellos pacientes intervenidos de manera electiva (11,9% en preferentes, 12,0% en electivos;  $p=0,974$ ).

Aunque existe una recomendación específica de inicio de doble antiagregación durante un año tras un SCA (51), independientemente de la estrategia de tratamiento que se emplee, solamente 49 pacientes de los 118 pacientes revascularizados tras un SCA recibieron doble antiagregación. Por lo tanto únicamente el 41,5% de los pacientes revascularizados de manera preferente tras SCA fueron tratados adecuadamente según las recomendaciones cardiológicas, mientras que 69 (58,5%) recibieron antiagregación simple (Tabla 15). Este bajo porcentaje de doble antiagregación en los pacientes derivados a cirugía tras un SCA es similar a lo referido en estudios previos (32).

Con antiagregación simple apareció el evento combinado en 11 pacientes (15,9%), frente a 3 (6,1%) con antiagregación doble (Tabla 15). La doble antiagregación en este subgrupo de pacientes se asoció a una reducción de la tasa del evento combinado, aunque no alcanzó la significación estadística ( $p=0,104$ ), probablemente por insuficiente tamaño muestral ( $N=118$ ).

	<b>Total N=118</b>	<b>Antiagregación simple N=69</b>	<b>Doble Antiagregación N=49</b>	<b>Valor p</b>
Aparición del evento combinado	14 (12%)	11 (15,9%)	3 (6,1%)	$p=0,104$

Tabla 15. Eventos tras cirugía preferente.

La Hazard ratio calculada por regresión de Cox en este subgrupo para la doble antiagregación fue de 0,373 (IC 95% 0,104 - 1,1336; p=0,130).

### 5.10 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. PACIENTES CON STENTS PREVIOS

Del total de pacientes a estudio, 56 (12,4%) tenían historia de intervencionismo coronario con implante previo a la intervención de al menos un stent coronario. La tasa de eventos de estos pacientes no presentó diferencias significativas con aquellos sin stent. En este subgrupo el evento combinado del objetivo primario ocurrió en 8 pacientes (14,3%), frente a 46 (11,6%) del subgrupo sin intervencionismo previo ( $p=0,564$ ).

Se distribuyeron en 31 pacientes con antiagregación simple, y 25 con doble (Tabla 16). La doble antiagregación en este subgrupo no se asoció a una reducción significativa de la tasa de eventos (12,9% en simple, 16,0% en doble;  $p=0,742$ ).

	<b>Total N=56</b>	<b>Antiagregación simple N=31</b>	<b>Doble Antiagregación N=25</b>	<b>Valor p</b>
Aparición del evento combinado	8 (14,3%)	4 (12,9%)	4 (16%)	$p=0,742$

Tabla 16. Aparición de eventos tras implante previo de stent.

El HR calculado para la doble antiagregación en este subgrupo fue de 1,332 (IC 95% 0,333 - 5,326;  $p=0,685$ ).



### 5.11 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. REVASCULARIZACIÓN INCOMPLETA

La revascularización incompleta representó un factor asociado a la aparición de eventos en el análisis univariante, de manera que la revascularización completa se asoció a una reducción de la tasa de eventos de manera significativa (HR 0,512; IC 95% 0,291 - 0,901;  $p=0,020$ ).

De los 452 pacientes a estudio, 93 (20,6%) fueron revascularizados con algún grado de revascularización incompleta. Estos pacientes presentaron una tasa de eventos significativamente superior. El evento combinado ocurrió en 18 de los 93 (19,4%) pacientes con revascularización incompleta, frente a 36 de 359 (10,0%) con completa.

Los 93 pacientes con revascularización incompleta se agruparon en 60 (64,5%) con antiagregación simple y 33 (35,5%) con doble (Tabla 17). En este subgrupo la doble antiagregación se asoció a una reducción próxima a la significación de la tasa de aparición de nuevos eventos ( $p=0,063$ ). Probablemente no se alcanzó la significación en este subgrupo por escaso tamaño muestral. La tasa de eventos con antiagregación simple fue del 25%, frente a 9,1% con doble.

	<b>Total N=93</b>	<b>Antiagregación simple N=60</b>	<b>Doble Antiagregación N=33</b>	<b>Valor p</b>
Aparición del evento combinado	18 (19,4%)	15 (25%)	3 (9,1%)	$p=0,063$

Tabla 17. Aparición de eventos tras revascularización incompleta.

El HR calculado para la doble antiagregación en casos con revascularización incompleta fue de 0,337 (IC 95% 0,098 - 1,165;  $p=0,086$ ).

A diferencia del grupo global, este subgrupo presentó un incremento del evento combinado a base de una mayor mortalidad en el seguimiento (figura 7). Tras

revascularización incompleta fallecieron 10 de los 93 pacientes de este subgrupo (10,8%). Por otro lado, en los pacientes en los que se consiguió la revascularización completa, solo fallecieron 7 de los 359 pacientes (1,9%); esta diferencia en la mortalidad en el seguimiento fue muy significativa, suponiendo la revascularización incompleta un incremento del riesgo de fallecer durante el seguimiento, con un HR de 5,701 (IC 95% 2,170 - 14,980;  $p < 0,001$ ).

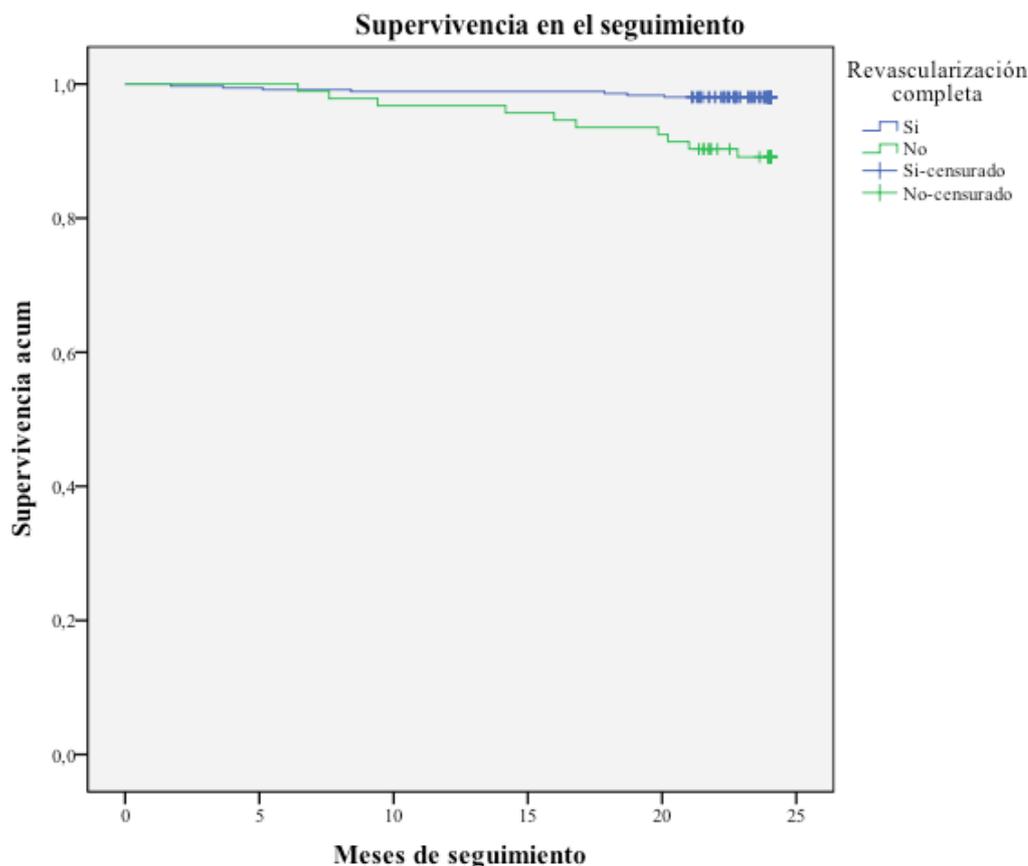


Figura 7. Mortalidad tras revascularización incompleta.

La doble antiagregación no resultó ser un factor protector significativo (HR 0,770; 0,199 - 2,979;  $p = 0,705$ ) de la mortalidad cardiovascular en este subgrupo, falleciendo 7 de los 60 con simple (11,7%), frente a 3 de los 33 con doble (9,1%).

## 5.12 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. CIRUGÍA SIN CEC

De los 452 pacientes intervenidos, 237 (53,1%) fueron intervenidos sin empleo de bomba de extracorpórea. La mortalidad intrahospitalaria fue inferior en el grupo de pacientes intervenidos sin CEC, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística. La mortalidad intrahospitalaria global fue del 4,7% de los pacientes intervenidos; mientras que la mortalidad de los pacientes intervenidos con CEC representó el 6,2%, en los pacientes sin CEC fue del 3,5%, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p=0,157$ ).

Aunque existen estudios que indican una mayor aparición de eventos tardíos tras la cirugía sin CEC (52, 53), en nuestro estudio la cirugía sin bomba no se asoció de forma significativa a la aparición de eventos en el análisis univariante (tabla 13). El tipo quirúrgico de revascularización coronaria (con bomba frente a sin bomba) no se asoció de manera significativa a mayor número de eventos durante el seguimiento (Tabla 18); el 13,9% de los pacientes intervenidos sin CEC sufrieron algún evento cardiovascular, frente al 10,0% de los pacientes intervenidos con CEC ( $p=0,210$ ).

	<b>Total N=446*</b>	<b>Con CEC N=209</b>	<b>Sin CEC N=237</b>	<b>Valor p</b>
Aparición del evento combinado	8 (14,3%)	21 (10,0%)	33 (13,9%)	$p=0,210$

Tabla 18. Aparición de eventos en cirugía con CEC frente a sin CEC.

\*Se excluyen 6 casos por no constar en la base de datos si la revascularización se realizó con o sin CEC.

Por otro lado, en el análisis multivariante, la cirugía sin circulación extracorpórea no se asoció de forma significativa a una peor evolución en el seguimiento (tabla 14), con una Hazard ratio de 1,794 (IC 95% 0,997 - 3,228,  $p=0,051$ ).

El subgrupo de pacientes revascularizados sin CEC (Tabla 19) se subdividió en 128 (54%) pacientes que recibieron antiagregación simple, y 109 doble (46%). Los pacientes revascularizados sin CEC, a los que se les administró doble antiagregación, presentaron significativamente menos eventos que aquellos con antiagregación simple (8,3% con DAA; 18,8% con antiagregación simple;  $p=0,020$ ).

	<b>Total N=237</b>	<b>Antiagregación simple N=128</b>	<b>Doble Antiagregación N=109</b>	<b>Valor p</b>
Aparición del evento combinado	33 (13,9%)	24 (18,8%)	9 (8,3%)	$p=0,020$

Tabla 19. Aparición de eventos tras cirugía sin CEC.

Dentro del grupo de pacientes intervenidos sin CEC (237 pacientes), la doble antiagregación, en el análisis univariante resultó ser un factor protector en la aparición de eventos, con una Hazard Ratio de 0,427 (IC 95% 0,198 - 0,918;  $p=0,029$ ).

Por otro lado, al realizar el análisis multivariante mediante regresión de Cox, el empleo de doble antiagregación se asoció de forma independiente con la reducción en la aparición de nuevos eventos cardiovasculares adversos en este subgrupo, con una Hazard Ratio de 0,395 (IC 95% 0,176 - 0,885;  $p=0,024$ ).

### 5.13 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. EXTRACCIÓN ENDOSCÓPICA DE VENA SAFENA

La extracción endoscópica de vena safena no se asoció a un incremento del riesgo de eventos en el seguimiento. La vena safena se extrajo de manera endoscópica en 84 pacientes (18,6%). No hubo diferencias significativas en la tasa de aparición de eventos adversos entre los pacientes con extracción endoscópica (9,5% de eventos) y con extracción abierta (12,5% de eventos) ( $p=0,448$ ).

Los 84 pacientes con extracción endoscópica de la vena safena (Tabla 20) se distribuyeron en 51 pacientes con antiagregación simple y 33 con doble. La tasa de aparición de eventos en este subgrupo no presentó diferencias en función del tipo de antiagregación

	<b>Total N=84</b>	<b>Antiagregación simple N=51</b>	<b>Doble Antiagregación N=33</b>	<b>Valor p</b>
Aparición del evento combinado	8 (9,5%)	6 (11,8%)	2 (6,1%)	$p=0,384$

Tabla 20. Aparición de eventos tras extracción endoscópica de vena safena.

En el análisis univariante por regresión de Cox, la doble antiagregación supuso una reducción no significativa del riesgo de aparición de eventos (HR 0,522; 0,105 - 2,584;  $p=0,425$ ).



### 5.14 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. PACIENTES DIABÉTICOS

Los pacientes diabéticos presentaron una mayor tasa de eventos comparados con la población no diabética. La presencia de diabetes mellitus en el análisis univariante se asoció con un incremento del riesgo de sufrir el evento primario, con una Hazard ratio de 1,676 (IC 95% 0,981 - 2,861), aunque este incremento del riesgo no alcanzó la significación estadística ( $p=0,059$ ).

En el análisis multivariante mediante regresión de Cox (tabla 14) la presencia de diabetes no se asoció de forma significativa e independiente con la aparición del evento combinado ( $p=0,087$ ).

De los 452 pacientes a estudio, 187 (41,4%) estaban diagnosticados de diabetes mellitus. La tasa de eventos en los pacientes diabéticos fue del 15,5%, frente al 9,4% en los no diabéticos (tabla 21).

	<b>Total N=452</b>	<b>No Diabéticos N=265</b>	<b>Diabéticos N=187</b>
Aparición de eventos, n (%)	54 (11,9%)	25 (9,4%)	29 (15,5%)

Tabla 21. Aparición de eventos en pacientes con diabetes.

Seleccionando el subgrupo de población diabética, los 187 pacientes se dividieron en cuanto a grupos de antiagregación en:

1. Doble antiagregación 70 (37,4%) pacientes.
2. Simple antiagregación 117 (62,6%) pacientes.

Como se muestra en la tabla 22, el tipo de antiagregación tuvo una influencia muy significativa (HR 0,326; IC 95% 0,124 - 0,854;  $p=0,023$ ) en este subgrupo de población, reduciendo la tasa de eventos del 20,5% en antiagregación simple, al 7,1% en doble.

En la tabla 22 se muestra la aparición de eventos en la población diabética según el subtipo de diabetes. De los 187 pacientes diabéticos, 46 (24,6%) eran diabéticos insulino-dependientes y 141 (75,4%) no insulino dependientes.

En los diabéticos insulino-dependientes, la influencia de la doble antiagregación fue muy marcada, aunque no alcanzó la significación estadística por escaso tamaño muestral (HR 0,180; 0,023 - 1,443; p=0,107). La tasa se redujo del 28,6% con simple, frente al 5,6% con doble.

También la doble antiagregación se asoció a una reducción no significativa de la tasa de eventos en los pacientes diabéticos no insulino dependientes, bajando del 18,0% al 7,7% (HR 0,403; 0,135 - 1,207; p=0,104).

	Total	Doble antiagregación	Antiagregación simple	HR (IC 95%)	P
Total de diabéticos (N=187)					
Evento combinado, n (%)	29 (15,5%)	5 (7,1%)	24 (20,5%)	0,326 (0,124 - 0,854)	0,023
Pacientes insulino dependientes (N=46)					
Evento combinado, n (%)	9 (19,9%)	1 (5,6%)	8 (28,6%)	0,180 (0,023 - 1,443)	0,107
Pacientes no insulino dependientes (N=141)					
Evento combinado, n (%)	20 (14,2%)	4 (7,7%)	16 (18,0%)	0,403 (0,135 - 1,207)	0,104

Tabla 22. Efecto de la antiagregación en subtipos de diabetes.

### 5.15 ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Los niveles de creatinina preoperatorios se correlacionaron de manera significativa con la aparición de eventos en el análisis univariante (tabla 5).

Aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault se estimó el aclaramiento de creatinina para los pacientes a estudio, de manera que la mediana del aclaramiento fue 81,91 ml/min (Rango intercuartílico 62,68 - 106,27).

Se consideró insuficiencia renal a la presencia de un aclaramiento inferior a 60 ml/min, de manera que 104 (23,2%) pacientes presentaron distintos grados de insuficiencia renal. La tasa de eventos en los pacientes con insuficiencia renal fue del 21,2%, frente al 8,7% en aquellos con función normal (Tabla 23). Además, la mortalidad en el seguimiento fue significativamente superior en los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min (2,3% con función renal conservada; 8,7% con aclaramiento inferior a 60 ml/min;  $p=0,003$ ).

	<b>Total N=448*</b>	<b>Función renal normal N=344</b>	<b>Insuficiencia renal N=104</b>	<b>Valor p</b>
Aparición del evento combinado	52 (11,6%)	30 (8,7%)	22 (21,2%)	$p=0,001$
Mortalidad en el seguimiento	17 (3,8%)	8 (2,3%)	9 (8,7%)	$p=0,003$

Tabla 23. Aparición de eventos según función renal.

\*Se excluyeron 4 casos por no estar registrada la creatinina preoperatoria.

La insuficiencia renal se asoció a un aumento significativo del riesgo de aparición de nuevos eventos adversos (HR 2,553; 1,473 - 4,426;  $p=0,001$ ). Además,

la insuficiencia renal se asoció a un aumento significativo de la mortalidad postoperatoria, con un HR de 3,828 (1,477 - 9,921;  $p=0,006$ ).

En cuanto a la distribución de los subgrupos de antiagregación en los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min, de los 104 pacientes con insuficiencia renal, 75 llevaron antiagregación simple y 29 DAA. La tasa de eventos fue inferior con doble antiagregación, presentando algún evento 18 pacientes con antiagregación simple (24%), frente a 4 con doble (13,8%); esta diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p=0,253$ ).

	<b>Total N=104</b>	<b>Antiagregación simple N=75</b>	<b>Doble Antiagregación N=29</b>	<b>Valor p</b>
Aparición del evento combinado	22 (21,2%)	18 (24%)	4 (13,8%)	$p=0,253$

Tabla 24. Aparición de eventos en insuficiencia renal.

En el análisis univariante, la doble antiagregación se asoció con una tendencia no significativa en la reducción de la aparición de nuevos eventos. (HR 0,581; 0,197 - 1,717;  $p=0,326$ ).

## 5.16 COSTES DEL TRATAMIENTO

El coste de los fármacos antiagregantes actualmente es:

- AAS genérico 100 mg (env 30) => 1,45 €
- Clopidogrel 75 mg (env 28) => 21,04 €

Por lo tanto, el coste del tratamiento durante un año sería:

- Antiagregación simple con AAS => 17,64 €/año
- Antiagregación simple con Clopidogrel => 274,27 €/año
- Doble antiagregación => 291,91 €/año

Los costes derivados de los eventos cardiovasculares mayores durante el seguimiento son difíciles de estimar, sobre todo aquellos en los que el evento estudiado implica el exitus.

El tratamiento con doble antiagregación supondría una reducción absoluta del riesgo de sufrir un evento mayor del 7,36% (rango de 1,67% a 13,06%). Esto quiere decir que el 7,36% de los pacientes no experimentarían un efecto adverso con la doble antiagregación, que si lo habrían experimentado con la antiagregación simple.

El número de pacientes necesario para tratar (NNT) calculado sería de 13,6 (rango de 7,7 pacientes a 60 pacientes). Por lo tanto, sería necesario tratar 14 pacientes para evitar un evento cardiovascular mayor. Esto supondría que la adición de clopidogrel al tratamiento supondría un sobrecoste de 3.839,78 euros en fármacos (14 pacientes x 274,27 euros), para evitar un evento mayor (Tabla 25).

Según datos del Departamento de Evaluación Económica del HUCA, en el análisis de los costes para cada tipo de estancia relativos al año 2009, la estancia en planta de cardiología supondría un coste de 729,80 euros/día. La duración media del reingreso por recurrencia de angina durante el periodo a estudio fue de 6,98 días, por lo tanto un reingreso por angor supondría de media 5.096,44 euros por ingreso (6,98 días x 729,80 euros) (Tabla 25).

Por todo lo anterior, considerando únicamente el dato de reingreso hospitalario por recurrencia de la angina, el gasto que supondría el tratamiento con doble

antiagregación se vería superado por el coste del reingreso hospitalario, suponiendo un ahorro de 1.256,66 euros por cada 14 pacientes a los que se aplica el tratamiento. De esta manera, el tratamiento con doble antiagregación supondría un coste menor por paciente que la antiagregación simple, con 89,76 euros de ahorro por cada paciente tratado con doble antiagregación durante 1 año.

	<b>Antiagregación simple con AAS</b>	<b>Doble antiagregación</b>	<b>Reingreso por angor</b>
Coste por paciente	17,64 €/año	291,91 €/año	5.096,44 €
NNT=14			
Coste del tratamiento para evitar un evento	246,96 €	4.086,74 €	
Sobrecoste de la DAA para evitar un evento	3.839,78 €		

Tabla 25. Costes del tratamiento antiagregante y del reingreso hospitalario.

Por lo tanto, el tratamiento con doble antiagregación, además de suponer un beneficio clínico con disminución de la morbilidad cardiovascular, este sería coste-efectivo en cuanto a que su empleo es más económico que el coste de las complicaciones derivadas de una mayor tasa de complicaciones.

Este beneficio económico podría incluso ser superior si la doble antiagregación se aplicara a los grupos de pacientes en los que la DAA supone un beneficio mayor (Tabla 26).

A. Pacientes intervenidos de manera urgente/preferente tras SCA.

El NNT para este subgrupo sería de 10,2 pacientes para evitar un evento, por los que el coste del tratamiento para evitar un evento sería de 3.016,97 euros (11 pacientes x 274,27 euros).

B. Pacientes con revascularización incompleta.

En este subgrupo el tratamiento tendría aún mejor perfil coste/beneficio, ya que en este caso el NNT sería 6,3 pacientes. Por lo tanto, con el tratamiento de 7 pacientes ya se evitaría un evento. Esto supondría 1.919,89 euros para evitar un evento, frente al coste de 5.096,44 euros que supondría la aparición de un reingreso hospitalario por SCA.

C. Pacientes revascularizados sin CEC.

En este subgrupo el NNT sería de 9,5 pacientes para evitar un evento. Por lo tanto el sobre coste en los pacientes sin CEC sería de 2.742,70 euros para evitar un evento (10 pacientes x 274,27 euros).

D. Pacientes diabéticos.

NNT de 7,5 pacientes para evitar un evento. Por lo tanto, el tratamiento con DAA en los pacientes diabéticos revascularizados supondría un sobre coste de 2.194,16 euros para evitar un evento (8 pacientes x 274,27 euros).

E. Pacientes con insuficiencia renal.

NNT de 9,8 pacientes. Sobre coste de 2.742,70 euros para evitar un evento (10 pacientes x 274,42 euros).

	<b>Sobre coste del tratamiento para evitar un evento</b>	<b>Coste del evento por paciente (Reingreso por SCA)</b>
Global de pacientes	3.839,78 €	5.096,44 €
Pacientes urgentes/preferentes	3.016,97 €	
Revascularización incompleta	1.919,89 €	
Pacientes sin CEC	2.742,70 €	
Pacientes diabéticos	2.194,16 €	
Pacientes con insuficiencia renal	2.742,70 €	

Tabla 26. Costes del tratamiento antiagregante para evitar un evento según subgrupos.



## **6. DISCUSIÓN**



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 ANTIAGREGACIÓN SIMPLE Y ENFERMEDAD CORONARIA

El AAS se ha establecido hace mucho tiempo como un útil analgésico y antipirético. Incluso en la antigüedad, plantas con alto contenido en salicilatos, como la corteza de sauce, eran comúnmente empleadas para tratar dolores y fiebre.

El AAS es uno de los fármacos más antiguos que aún se comercializan en la actualidad. Fue sintetizado el ácido salicílico por primera vez en su forma impura por Charles-Frédéric Gerhardt. Posteriormente fue redescubierta por Felix Hofmann en 1897, un químico alemán que trabajaba para el Laboratorio Bayer, el cual fue capaz de modificar el ácido salicílico para crear el AAS, que fue llamado Aspirina®.

Su uso clínico comenzó en 1904, año en el que aparecieron las primeras píldoras estampadas con el nombre comercial Aspirina®, empleándose tanto como analgésico como antiinflamatorio. En 1950, la Aspirina® ocupó el lugar como el analgésico más popular del mundo en el Libro Guinness de los Récords. En ese mismo año apareció la primera publicación que relacionaba el empleo de dosis bajas de AAS con la prevención de infartos de miocardio y ACV. Este hallazgo, publicado en el *Annals of Western Medicine and Surgery*, por Lawrence Craven, detallaba su experiencia con la Aspirina® (a dosis de 250-750 mg) en la prevención de trombosis coronaria en pacientes varones de 40 a 65 años (54). Desafortunadamente, este trabajo no tuvo gran repercusión mediática, pasando desapercibido durante años, hasta que sus hallazgos fueron verificados más tarde por múltiples ensayos clínicos.

El mecanismo de acción de la aspirina, mediante la acetilación irreversible de la COX plaquetaria fue descrito por Vane en 1971 (55).

En 1985 la FDA aprobó el uso del AAS en el tratamiento de pacientes con antecedentes de IAM, angina inestable y SCA (56), ya que se demostró que su empleo en estos escenarios clínicos producía un incremento de la supervivencia.

Por otro lado, en los años 80 y 90 se llevaron a cabo múltiples estudios randomizados analizando el AAS frente a placebo en cuanto a la prevención de

eventos cardiovasculares en población sana. En 1989 se publicaron en el NEJM los resultados del estudio “Physicians' Health Study” (57). En este estudio se randomizaron 22.071 médicos a recibir tratamiento con AAS o placebo, y tras un seguimiento medio de 60,2 meses se produjeron 139 IAM en el grupo asignado al AAS, frente a 239 en el grupo del placebo (riesgo relativo 0,56; IC 95% 0,45 - 0,70;  $p < 0,00001$ ). Esto representó una reducción del 44% en el riesgo de sufrir un IAM. Este beneficio fue particularmente marcado en aquellos pacientes de edad superior a 50 años, por tratarse de un grupo con un riesgo mayor de sufrir SCA.

La dosis empleadas de AAS en los estudios de los años 80 eran muy elevadas, en torno a los 1.200 mg/día, pero posteriormente esta dosis se fue disminuyendo paulatinamente. La aparición de efectos adversos del AAS son muy dependientes de la dosis administrada; debido a ello, en estos estudios de los años 80 se objetivó una alta frecuencia de efectos secundarios, siendo habituales los problemas de intolerancia gástrica o sangrado (58). En 1988 se publicó un estudio en el British Medical Journal (59) que demostraba que las dosis de 300 mg/día eran tan eficaces como la de 1.000 mg/día para la prevención de nuevos eventos cardiovasculares, con una reducción significativa de los efectos adversos del AAS. En 1985 el trabajo de Patrono et al. demostró de que dosis tan bajas como 80 mg/día (60) eran eficaces para conseguir el efecto antiagregante. Con la reducción paulatina de las dosis empleadas, estos efectos adversos fueron reduciéndose para en la actualidad ser casi anecdóticos.

Debido a la relativa inocuidad del tratamiento antiagregante, y la demostración en múltiples estudios randomizados de la disminución de la mortalidad en grupos de pacientes a riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (61), su uso se ha ido generalizando, ampliando el espectro de pacientes a los que se les pauta antiagregación.

Todo esto ha conducido a la indicación actual de que todo paciente con cardiopatía isquémica conocida, ha de recibir antiagregación de por vida con dosis bajas de AAS. Esta indicación actualmente es de clase I, con nivel de evidencia B, siendo corroborada esta recomendación por más de 370 trabajos al respecto (62).



## **6.2 ANTIAGREGACIÓN SIMPLE EN LA CIRUGÍA CORONARIA**

Existen dos aspectos fundamentales que han sido muy debatidos a lo largo de los años relacionando el uso de AAS y la cirugía coronaria: por un lado si se debía o no suspender la antiagregación previamente a la intervención, y por otro si la antiagregación suponía o no un beneficio tras la revascularización.

### **6.2.1 MANTENIMIENTO DEL AAS HASTA LA INTERVENCIÓN**

Múltiples estudios han evaluado si se debería o no suspender el AAS previo a una intervención de cirugía coronaria. Este tema fue objeto de debate hasta finales de la década de los 90.

A finales de los años 70, comienzan a aparecer estudios que relacionan el uso de AAS con el aumento del sangrado postoperatorio tras cirugía coronaria (63, 64). Previamente a la década de los 90, la recomendación vigente era la suspensión de toda medicación antiagregación al menos 7 días antes de una cirugía de revascularización coronaria. Esta indicación estaba fundamentada en una preocupación por el aumento de reexploraciones por sangrado en el postoperatorio inmediato, gastritis erosiva con sangrado digestivo alto y alteración en la cicatrización de las heridas. En aquel entonces, prácticamente por protocolo, previamente a la cirugía coronaria toda la antiagregación era suspendida, no reiniciándose posteriormente. Por otra parte, era muy frecuente la administración perioperatoria de fibrinolíticos y transfusión de concentrados de plaquetas, ya que el problema fundamental era el sangrado postoperatorio.

Con el refinamiento de la técnica quirúrgica, la mejoría de la biocompatibilidad de los circuitos de extracorpórea y oxigenadores, y con la aparición de la revascularización coronaria sin CEC, este problema de la hemorragia postoperatoria fue pasando a un segundo plano. En la continua competencia de la cirugía coronaria con el intervencionismo percutáneo, estos refinamientos técnicos conllevaron que pasara a ser fundamental la consecución de una intervención con muy baja

morbimortalidad, siendo fundamental la reducción al mínimo de fenómenos isquémicos perioperatorios (fundamentalmente el infarto agudo de miocardio perioperatorio). Por otro lado, la trombosis precoz de puentes coronarios se convirtió en una preocupación importante, fundamentalmente de los puentes safenos. Todo ello llevó a que se replanteara esta oposición inicial al tratamiento antiagregante en torno a la cirugía coronaria, llevándose a cabo múltiples estudios en los 90, cambiándose radicalmente esta línea de actuación.

En general, se acepta que mantener la antiagregación con AAS hasta el día de la intervención no aumenta significativamente el riesgo de reintervención por sangrado, mientras que sí supondría un factor protector de eventos isquémicos perioperatorios.

Kevin A Bybee et al, en un trabajo publicado en el *Circulation* en el 2005 (33), describen que mantener el AAS hasta dentro de los cinco días previos a la intervención puede asociarse a una menor mortalidad perioperatoria, sin que ello suponga un incremento en el riesgo de sangrado. Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, en el que se analizaron 1.636 pacientes intervenidos de cirugía coronaria, estratificados en función de si se había administrado o no el AAS dentro de los 5 días previos a la intervención. La mortalidad en el grupo con AAS fue significativamente inferior (1,7% con AAS, frente al 4,4% sin AAS). El AAS dentro de los 5 días previos a la intervención resultó ser un factor asociado con una disminución de la mortalidad perioperatoria (OR 0,37; IC 95% 0,19 - 0,74;  $p=0,004$ ), sin que ello supusiera un incremento del riesgo de sangrado (3,5% con AAS, frente a 3,4% sin AAS; OR 1,02; IC 95% 0,52 - 1,99;  $p=0,96$ ).

Actualmente se recomienda mantener el AAS hasta el día de la intervención (4).

### 6.2.2 REINTRODUCCIÓN DEL AAS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO

El beneficio postoperatorio de los antiagregantes fue establecido ya en la década de los 80. En 1981 se Mayer et al. (65) publicaron los resultados de un estudio randomizado en el que ya hacían referencia a la mejoría de la permeabilidad de los injertos safenos con el empleo postoperatorio de AAS (a dosis de 1.300 mg/día). En este trabajo objetivaron una altísima permeabilidad de los injertos de AMI (98% de permeabilidad), pero también encontraron que la permeabilidad de los injertos safenos a los 3-6 meses de la intervención estuvo muy influenciada por el tratamiento antiagregante. La permeabilidad con AAS fue del 92%, frente al 77% sin empleo de antiagregantes ( $p < 0,02$ ). A este estudio posteriormente le siguieron otros muchos (19, 66, 67), corroborando el hallazgo de la mejoría de la durabilidad de los puentes (fundamentalmente de vena safena), con el uso postoperatorio de AAS.

Existen múltiples artículos describiendo los beneficios del empleo postoperatorio del AAS, pero no estaba claro cuando iniciar este tratamiento tras la revascularización. Desde la publicación en el año 2002 del artículo de Mangano et al en el NEJM (12), el tratamiento precoz tras la intervención con AAS, está considerado como uno de los pilares básicos del tratamiento médico en el postoperatorio inmediato de la revascularización coronaria quirúrgica. Este trabajo consistía en un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional, en el que fueron analizados 5.065 pacientes, intervenidos de revascularización coronaria. Aquellos pacientes a los que se les administró AAS en las primeras 48 horas postoperatorias presentaron una reducción a un tercio de la mortalidad postoperatoria (1,3% frente a 4,0%;  $P < 0,001$ ). Todas estas muertes fueron etiquetada como de causa isquémica. Además, también se redujo la tasa de complicaciones isquémicas no mortales, por lo que la reducción total de eventos isquémicos fatales y no fatales fue del 43%. Por otro lado, en contra de lo que se pensaba en aquel momento, el AAS postoperatorio

no supuso un incremento del riesgo de aparición de complicaciones (sangrado, gastritis erosiva, infección o alteración de la cicatrización de heridas). Desde entonces, las guías de de revascularización coronaria recomiendan la administración de AAS en el postoperatorio inmediato de la cirugía coronaria, con una recomendación de tipo I (3, 4). Este AAS debe ser iniciado lo antes posible en el postoperatorio inmediato, a ser posible dentro de las primeras 48 horas, a dosis de 75-150 mg/día, y debe ser mantenido de por vida.

Por lo tanto, en la actualidad, la antiagregación con AAS es un pilar fundamental en el tratamiento médico perioperatorio en la cirugía de revascularización coronaria. Está aceptado universalmente que en todo paciente que vaya a someterse a una cirugía de revascularización coronaria, el AAS debe mantenerse hasta el día anterior a la intervención, para luego ser reiniciado lo más precozmente posible en el postoperatorio inmediato, a ser posible incluso dentro de las primeras 6 horas postoperatorias (12).

El efecto antiagregante del AAS tiene un probado beneficio en el perioperatorio, ya que disminuye los síndromes coronarios agudos y la isquemia miocárdica; mantenerlo hasta el día de la intervención, así como la reintroducción precoz en el postoperatorio, favorece la reducción de trombosis precoz de puentes coronarios e isquemia miocárdica. Además, la antiagregación con AAS, a parte de disminuir el daño isquémico al miocardio, podría tener un efecto beneficioso en la reducción de complicaciones cerebrovasculares, gastrointestinales y renales del postoperatorio inmediato (12).

## 6.3 DOBLE ANTIAGREGACIÓN Y ENFERMEDAD CORONARIA

### 6.3.1 DOBLE ANTIAGREGACIÓN TRAS SCA

A raíz de la publicación en el año 2001 de los resultados del estudio CURE en el NEJM (22), surge la recomendación de emplear doble antiagregación tras un síndrome coronario agudo sin elevación del ST, independientemente de si el paciente es revascularizado o no. Este estudio multicéntrico incluyó pacientes en las primeras 24 horas tras sufrir un SCASEST, randomizándolos a aspirina y clopidogrel o aspirina y placebo. La doble antiagregación demostró ser superior en cuanto a la disminución de la recurrencia de nuevos eventos cardiovasculares.

En el análisis del subgrupo de pacientes posteriormente remitidos a cirugía coronaria (30), publicado en el *Circulation* en el 2004, los autores recomiendan iniciar la doble antiagregación en el momento del evento agudo. Posteriormente se debería suspender el clopidogrel cinco días antes de la intervención quirúrgica, para minimizar el riesgo de sangrado postoperatorio, para luego reiniciarlo tras la cirugía revascularizadora. Con esta recomendación, a pesar de haberse demostrado una tendencia a la mejoría del pronóstico, la reducción de la aparición de nuevos eventos adversos no alcanzó la significación estadística en el grupo de los pacientes quirúrgicos (eventos en el 14,5% con AAS + clopidogrel; 16,2% con AAS + placebo; RR 0,89; CI 95% 0,71 - 1,11). Debido a ello, nunca apareció una recomendación específica del empleo de doble antiagregación tras la cirugía coronaria basada en los resultados del estudio CURE (3, 4).

Existe la recomendación específica en las guías clínicas de cardiología de iniciar doble antiagregación a todo paciente tras sufrir un síndrome coronario agudo sin ascenso de ST (51), independientemente de si se revasculariza o no. Esta recomendación también es independiente de si la revascularización es quirúrgica o percutánea. Aunque tras revascularización percutánea se sigue casi siempre esta indicación, rara vez es seguida tras cirugía coronaria. En el 2011, Krimly et al. (32) analizaron el porcentaje de pacientes a los que se les administraba Clopidogrel al alta

tras sufrir un SCA. Sorprendentemente, el 90,1% de los pacientes eran dados de alta con Clopidogrel tras revascularización percutánea, mientras que solamente el 25,9% de los que eran derivados a cirugía eran dados de alta con Clopidogrel.

Por otra parte, en las guías cardiológicas de actuación en el SCA, en aquellos pacientes que sufren un SCACEST, existe también recomendación específica para el inicio de doble antiagregación plaquetaria en el momento del evento agudo (68). Por lo tanto, dada la evidencia científica actual, debería administrarse DAA a todo paciente tras sufrir un SCA, independientemente de si es un SCASEST o un SCACEST, incluso en los casos remitidos a revascularización quirúrgica. Esta doble antiagregación debería ser suspendida previamente a la intervención, a ser posible 5 días antes, si el paciente se encuentra en una situación clínica estable. Por otra parte, la nueva edición de las guías de Revascularización Coronaria de la ESC/EACTS del 2014 recomiendan reiniciar el Clopidogrel lo antes posible tras la intervención de cirugía coronaria en los pacientes en que lo estaban tomando previamente (8).

### **6.3.2 DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN EL ANGOR ESTABLE**

La doble antiagregación es un tratamiento aprobado en pacientes tras SCA (22) o en pacientes tras revascularización percutánea (24). A raíz de los resultados del estudio CREDO (24), actualmente todo paciente sometido a intervencionismo percutáneo debe de recibir tratamiento posterior con Clopidogrel. En este estudio, la doble antiagregación supuso una reducción del 26,9% del riesgo combinado de sufrir un nuevo evento (muerte, infarto o ACV) tras la revascularización percutánea.

Por otro lado, en pacientes con angor estable, en los que no se lleve a cabo ninguna técnica revascularizadora (quirúrgica o percutánea), actualmente no existe recomendación para la administración de doble antiagregación. En el estudio CHARISMA (69) (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Study), la doble antiagregación no supuso ningún beneficio en los pacientes con angor estable. En subanálisis posteriores del

citado estudio (70) se encontró una reducción significativa en la aparición de nuevos eventos isquémicos en los pacientes con historia documentada de enfermedad arterial periférica, ACV previo y, especialmente, en pacientes con antecedentes de IAM. Esta doble antiagregación supuso un incremento en los episodios de sangrado moderado, pero no de sangrado grave.

Actualmente, la doble antiagregación en el angor estable, solo estaría recomendada en un subgrupo seleccionado de pacientes con un alto riesgo de eventos isquémicos, no pudiendo generalizarse la recomendación a todos los pacientes con angor estable (62).

Por otra parte, en el caso de pacientes revascularizados de manera percutánea en situación de angor estable, dado que se lleva a cabo el implante de stents coronarios de nueva generación, se debe iniciar doble antiagregación en el procedimiento, manteniéndose seis meses tras el procedimiento intervencionista (8).



## **6.4 DOBLE ANTIAGREGACIÓN Y CIRUGÍA CORONARIA**

La doble antiagregación ha sido analizada en el contexto de la cirugía cardiaca en múltiples ocasiones. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, la doble antiagregación debería de iniciarse y mantenerse durante 1 año en:

1. Tras la aparición de SCA, independientemente de la técnica revascularizadora empleada.
2. Tras revascularización coronaria percutánea e implante de stents farmacoactivos.

De esta manera, aquellos pacientes intervenidos de revascularización coronaria quirúrgica tras un SCA deberían recibir doble antiagregación según las guías de práctica clínica cardiológica.

Por otro lado, en los pacientes revascularizados en situación de angina estable, sin SCA reciente, la indicación de iniciar doble antiagregación podría ser más dudosa. En estos casos no existiría una recomendación explícita en las guías cardiológicas, pero, debido a la importancia de la antiagregación para evitar la recurrencia de nuevos eventos isquémicos, y en analogía con las recomendaciones tras revascularización percutánea con implante de stents, se ha postulado que la adición de clopidogrel al AAS podría mejorar el pronóstico de todos los pacientes intervenidos de revascularización coronaria.

### **6.4.1 DOBLE ANTIAGREGACIÓN Y CIRUGÍA CORONARIA TRAS SCA RECIENTE**

La cirugía coronaria, en muchas ocasiones, es realizada de manera preferente a los pocos días de un SCA (fundamentalmente en casos de enfermedad severa de TCI). En estos casos el paciente ingresa por el SCA, y tras el hallazgo de una lesión severa en el TCI se realiza la revascularización coronaria en el mismo ingreso. En estos casos tras SCA, a pesar de existir una recomendación específica en las guías

clínicas cardiológicas (29, 51), pocas veces se inicia la DAA tras la cirugía coronaria (32).

En las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el manejo clínico de pacientes tras un SCA (51), recomiendan iniciar DAA tras un SCA (Fig. 8), debiendo mantenerse durante 1 año a menos que exista alto riesgo de sangrado. A parte, recomiendan detener la DAA previamente a la cirugía coronaria (3-5 días antes), por el riesgo de sangrado postoperatorio, para luego reiniciarla lo antes posible.

Recommendations for oral antiplatelet agents			
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Aspirin should be given to all patients without contraindications at an initial loading dose of 150–300 mg, and at a maintenance dose of 75–100 mg daily long-term regardless of treatment strategy.	I	A	107, 108
A P2Y <sub>12</sub> inhibitor should be added to aspirin as soon as possible and maintained over 12 months, unless there are contraindications such as excessive risk of bleeding.	I	A	110, 130, 132

Figura 8. Recomendaciones de la ESC para el tratamiento antiagregante tras SCA.

En el estudio de Krimly et al. (32), sólo el 25,9% de los pacientes revascularizados quirúrgicamente tras un SCA recibieron doble antiagregación.

En nuestra experiencia, 118 pacientes fueron intervenidos tras un SCA, y de estos el 41,5% recibieron DAA antes del alta hospitalaria. En nuestra serie no encontramos diferencias en la tasa de aparición de nuevos eventos adversos entre cirugía tras SCA reciente y cirugía en situación de cardiopatía isquémica estable (sin SCA reciente previo). La tasa de aparición de nuevos eventos fue del 11,9% en pacientes tras SCA, frente al 12% en electivos sin SCA reciente.

De los 118 pacientes con SCA reciente, el 41,5% fueron dados de alta con DAA, y analizando el efecto de la doble antiagregación en este subgrupo, encontramos que los pacientes con DAA presentaron eventos en el 6,1%, frente al 15,9% en los pacientes con SAA. Esta tendencia a la disminución de eventos no alcanzó la significación estadística, probablemente por insuficiente tamaño muestral de

pacientes con SCA reciente. La DAA tras SCA supuso una tendencia no significativa a la reducción de la aparición de eventos a un tercio (HR 0,373; p=0,130).

Ante estos hallazgos, y ya que existe recomendación explícita en las guías clínicas cardiológicas, todo paciente intervenido con SCA reciente debería ser dado de alta (salvo contraindicación) con DAA.

#### **6.4.2 ESTUDIOS QUE ANALIZAN LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN TRAS CIRUGÍA CORONARIA**

Se han llevado a cabo múltiples estudios evaluando la eficacia de la doble antiagregación tras la revascularización quirúrgica, con resultados dispares.

Como ya se ha comentado previamente, en el estudio CURE-CABG (30) existe una tendencia a la disminución de eventos cardiacos mayores en los pacientes a los que se les administra DAA tras cirugía de revascularización coronaria, aunque esta disminución no resulta estadísticamente significativa.

Por otro lado, en estudios experimentales (37) se ha demostrado que el clopidogrel inhibe la hiperplasia intimal en los injertos safenos, mientras que el AAS no parece reducirla. Esta hiperplasia intimal parece correlacionarse con el cierre de injertos durante el primer año postoperatorio (13). El estudio CASCADE (38) evaluó el efecto del clopidogrel en la disminución de la hiperplasia intimal que sufre la vena safena al emplearla como injerto coronario. Este estudio evaluó esta hiperplasia intimal mediante estudio con ultrasonido endovascular (IVUS) al año de seguimiento. Este estudio era en un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que se randomizaron 113 pacientes intervenidos de revascularización quirúrgica en dos grupos; uno al que se le administró antiagregación simple y otro con doble antiagregación. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a hiperplasia intimal estudiada por IVUS, aunque si que existía una tendencia no significativa de menor espesor de la pared vascular en el grupo tratado con AAS + clopidogrel, con una

reducción del espesor parietal del 7%. No se encontraron diferencias clínicas entre los grupos, aunque el estudio no tenía potencia para ello.

En el 2006 se publicó un estudio (27) que demostraba una reducción de la morbilidad cardiovascular a largo plazo tras la adición de clopidogrel durante 30 días tras la intervención, con una reducción significativa en la reaparición de sintomatología isquémica.

En el estudio de Gao et al, también aleatorizado (16), la mayor permeabilidad de los puentes de safena con la adición de clopidogrel fue demostrada mediante tomografía computerizada multidetector, aunque estas diferencias no tuvieron correlación clínica. A los tres meses tras la intervención el porcentaje de puentes permeables subía del 85,7% al 91,6%, siendo la DAA un factor independiente para prevenir el cierre de injertos en el análisis multivariante.

Resultados similares se encontraron en el estudio de Ibrahim et al (17), pero la diferencia de permeabilidad encontrada no alcanzó la significación estadística.

## 6.5 HALLAZGOS GLOBALES DEL PRESENTE ESTUDIO

El hallazgo fundamental del presente trabajo es que el tratamiento con doble antiagregación, mantenido durante el primer año postoperatorio, se asocia a una reducción significativa de la aparición de nuevos eventos cardiovasculares. Esta reducción se debe fundamentalmente a la disminución de nuevos reingresos hospitalarios por síndromes coronarios agudos tras la revascularización quirúrgica. Sufrieron un nuevo evento cardiovascular tras dos años de seguimiento el 11,9% de los pacientes analizados. Encontramos una reducción significativa en la tasa de eventos cardiovasculares con el tratamiento con DAA, reduciéndose la aparición de eventos del 14,6% con SAA al 7,3% con DAA ( $p=0,02$ ).

Por otro lado, la doble antiagregación no supuso un incremento significativo del riesgo de sufrir episodios sangrado.

En el presente estudio incluimos todos los pacientes intervenidos, durante los años 2009 y 2010, de revascularización coronaria aislada en el Hospital Universitario Central de Asturias, con un seguimiento retrospectivo de 2 años de duración desde la intervención. Se compararon dos grupos en función del tratamiento antiagregante administrado, un grupo con antiagregación simple y otro con doble antiagregación.

La indicación de iniciar tratamiento con doble o simple antiagregación fue a decisión del cirujano responsable en cada caso. A pesar de que actualmente no existe, en las guías clínicas, una recomendación específica del tratamiento con doble antiagregación tras la cirugía coronaria, muchos cirujanos lo inician tras la intervención, ya que parece mejorar la evolución a largo plazo, reduciendo los eventos cardiovasculares, sobre todo en pacientes de mayor riesgo cardiovascular.

Los pacientes analizados tenían una elevada incidencia de factores de riesgo cardiovascular, como corresponde a una población ya seleccionada con cardiopatía isquémica conocida. El 70 % de los pacientes eran hipertensos, 65% con dislipemia, y en el 50% de la muestra tenían antecedentes de tabaquismo. El 40% tenían antecedentes de diabetes mellitus.

Por otro lado, como corresponde a una población remitida a cirugía, la enfermedad coronaria que presentaban se trataba de una afectación coronaria severa, con una muy elevada proporción de afectación del TCI (47,6%) y enfermedad de tres vasos (64,2%). Solo presentaban distintos grados de afectación de la contractilidad del ventrículo izquierdo el 23,2%.

La tasa global de aparición de eventos a 2 años de seguimiento fue del 11,9%. Esta tasa del 11,9% es inferior a la hallada en estudios recientes de seguimiento de pacientes revascularizados quirúrgicamente. En el Estudio Randomizado Syntax Trial, la tasa de aparición de eventos cardiovasculares a dos años fue del 16,3% en el grupo quirúrgico (71), y en el estudio FREEDOM la tasa de eventos fue del 18,7% tras 3 años de seguimiento medio, aunque este último estudio incluía exclusivamente pacientes diabéticos (en principio con peor pronóstico) (72). Esta inferior tasa de eventos cardiovasculares adversos en nuestra serie podría ser debida a la mejoría de los resultados con la doble antiagregación; la tasa de eventos encontrada tras dos años de seguimiento en pacientes con antiagregación simple fue del 14,6% (similar a la encontrada en estudios previos), mientras que se redujo a solo el 7,3% en el grupo tratado con doble antiagregación.

El tratamiento administrado en el postoperatorio de cirugía cardíaca, en la mayor parte de los grandes estudios actuales, se limita a la antiagregación simple de por vida, no incluyendo en sus protocolos estrategias de tratamiento con doble antiagregación, por lo que no existen datos de análisis de los resultados de los subgrupos de pacientes a los que les fue administrada.

En el presente estudio, tras dos años desde la intervención, encontramos una reducción significativa en la aparición de nuevos eventos cardiovasculares adversos con el empleo de doble antiagregación durante el primer año postoperatorio. Los pacientes con antiagregación simple presentaron una tasa de eventos del 14,6%, mientras que en aquellos con antiagregación doble fue del 7,3%.

Estas diferencias se basaron fundamentalmente en una reducción significativa del porcentaje de reingresos hospitalarios por un nuevo síndrome coronario agudo (8,7% con SAA; 3,0% con DAA;  $p=0,02$ ).

En cuanto a la evaluación de la seguridad del tratamiento, como se analiza más adelante, la doble antiagregación no acarrió un incremento significativo en el número de episodios de sangrado.



## 6.6 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS SUBGRUPOS SEGÚN TIPO DE ANTIAGREGACIÓN

Los 452 pacientes a estudio se subdividieron en función del tratamiento antiagregante administrado en 287 pacientes (63,5%) con antiagregación simple (SAA), y 165 pacientes (36,5%) con antiagregación doble.

Al tratarse de un estudio observacional, no randomizado, encontramos diferencias en las características basales de los grupos a estudio. Los pacientes a los que se les administró doble antiagregación presentaron significativamente una edad menor (SAA 67,10 años; DAA 63,19 años;  $p < 0,001$ ) y una superficie corporal mayor (SAA 1,83; DAA 1,87;  $p = 0,018$ ). También era mayor en el subgrupo de DAA el porcentaje de varones (SAA 74,6%; DAA 84,8%;  $p = 0,011$ ) y de antecedentes de tabaquismo (SAA 44,3%; DAA 61,2%;  $p = 0,001$ ). Por otra parte, fue significativamente mayor el porcentaje de pacientes revascularizados sin CEC en el subgrupo de DAA (SAA 45,4%; DAA 66,5%;  $p < 0,001$ ).

Estas diferencias basales entre los subgrupos a estudio pueden ser debidos a un sesgo de selección, ya que existe la tendencia de remitir a revascularización sin CEC a los pacientes jóvenes, y es frecuente en nuestro centro la administración de DAA tras cirugía sin CEC. Ya que la cardiopatía isquémica en el paciente joven es más prevalente en varones fumadores, puede haberse introducido otro sesgo de selección. El análisis multivariante analiza la asociación de cada variable con el efecto a estudio, pudiendo minimizar aquellas asociaciones debidas a sesgos o factores de confusión.

El resto de los parámetros quirúrgicos fueron equiparables entre ambos subgrupos, con porcentajes similares de empleo de AMI y revascularización completa. La medicación administrada al alta, con salvedad de la antiagregación, fue equiparable entre ambos subgrupos.

Se realizó un seguimiento de dos años de duración tras la intervención con porcentajes de pérdidas similares entre grupos, consiguiéndose contactar por vía telefónica con cerca del 90% de los pacientes a estudio.

La tasa de eventos en el subgrupo de DAA fue significativamente menor, consiguiéndose una reducción del 14,% con SAA al 7,3% con DAA. Esta diferencia se fundamentó principalmente en una reducción significativa de la aparición de nuevos reingresos por SCA tras la revascularización, reduciéndose del 8,7% al 3,0% ( $p=0,020$ ).

Un dato importante observado en el análisis de la distribución temporal de la aparición de eventos, es que la tasa de eventos en los primeros 6 meses postoperatorios fue similar entre ambos grupos, sin influencia del tratamiento antiagregante administrado. Este cierre precoz de injertos en los primeros 6 meses, sin influencia del tratamiento antiagregante administrado, podría deberse a oclusión perioperatoria de injertos “no viables”, por diferentes problemas técnicos (injertos subóptimos, coronarias de escaso calibre, etc...), siendo puentes que están destinados a cerrarse, independientemente del tratamiento que se administre. La doble antiagregación podría aumentar la durabilidad de aquellos puentes “viables”, que podrían sufrir un cierre precoz por fenómenos de agregación plaquetaria y trombosis.

De esta manera, la doble antiagregación se asoció fundamentalmente a la disminución de eventos a partir de estos primeros 6 meses. En 7 de los 9 eventos con doble antiagregación estos ocurrieron antes de los 6 meses postoperatorios.

Por otro lado, con la SAA, la tasa de eventos fue más o menos constante durante todo el periodo a estudio (Figura 6, página 49), con una tasa de aparición de nuevos eventos cardiovasculares del 3% cada 6 meses de seguimiento.

Aunque no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad tardía, el subgrupo de DAA presentó una tendencia a una menor mortalidad a dos años de seguimiento.

## 6.7 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Al realizar el análisis bivariado mediante regresión de Cox, de cada variable con la aparición de eventos, encontramos asociación significativa en el caso de:

1. Euroscore logístico.
2. Hemoglobina preoperatoria.
3. Creatinina preoperatoria. Aclaramiento de creatinina.
4. Revascularización completa.
5. Uso de arteria mamaria izquierda.
6. Doble antiagregación.
7. Uso postoperatorio de betabloqueantes.

Estas asociaciones son esperables y congruentes con la literatura científica actual.

El Euroscore I es una escala predictora de mortalidad a 30 días tras la cirugía, pero también es un potente predictor de mortalidad tardía tras cirugía cardíaca (73).

Con referencia a la creatinina preoperatoria está descrita su asociación con la aparición de eventos cardiovasculares tras cirugía cardíaca, aunque el aclaramiento de creatinina preoperatoria se considera un predictor mucho más robusto y fiable, por ser un estimador más directo del filtrado glomerular renal (74).

Las variables quirúrgicas analizadas en las que existía relación con la aparición de eventos (el uso de AMI y la revascularización completa), son dos parámetros ampliamente aceptados para la obtención de buenos resultados quirúrgicos a largo plazo. Se considera fundamental para obtener una buena revascularización el empleo de al menos un injerto arterial (la AMI) a la descendente anterior, y se debe de tratar de conseguir una revascularización completa de todos los territorios afectados por la isquemia (3).

El adecuado tratamiento médico postoperatorio es imprescindible para conseguir unos resultados tardíos óptimos (3, 4), siendo fundamental el empleo de antiagregación (12), uso de betabloqueantes (75) y estatinas (76). En nuestro estudio,

el uso de betabloqueantes y la doble antiagregación se asociaron con la disminución de la aparición de eventos.

Encontramos una asociación significativa entre los niveles previos de hemoglobina y la aparición tardía de eventos. Esta asociación, no descrita previamente, podría deberse a que los niveles bajos de hemoglobina podrían ser un marcador de pacientes más graves, siendo por lo tanto una asociación no causal. Los niveles más bajos de hemoglobina se asocian a anemias de trastornos crónicos, insuficiencia renal, edad avanzada, sangrados previos, etc., marcando por ello pacientes de mayor gravedad, y por lo tanto con un peor pronóstico.

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox, introduciendo en el modelo (Tabla 14, Página 52):

1. Todas aquellas variables que presentaran una asociación significativa, o próxima a la significación, con el evento a estudio en el análisis univariante (insuficiencia renal, diabetes mellitus, revascularización completa, uso de AMI, uso de betabloqueantes, DAA). El Euroscore I no se introdujo en el modelo por ser una combinación de varias de las variables analizadas por separado. La hemoglobina preoperatoria tampoco se introdujo en el modelo por ausencia de plausibilidad de un efecto en cuanto a la aparición tardía de eventos, pudiendo ser exclusivamente un marcador asociado a enfermos más graves.
2. Todas aquellas variables con imbalance en las características basales de los grupos a estudio (Edad, sexo, superficie corporal, OPCAB).

Mantuvieron su asociación significativa con el evento a estudio la doble antiagregación, el empleo postoperatorio de betabloqueantes y la insuficiencia renal preoperatoria. En el análisis de los resultados del estudio multivariante se observaron los siguientes hallazgos:

1. La edad, el sexo y la superficie corporal no se relacionaron con la aparición de eventos tardíos durante el seguimiento.
2. La diabetes mellitus se asoció a un aumento de la aparición de eventos (hazard ratio de 1,64), aunque no se alcanzó la significación estadística ( $p=0,085$ ). Está descrito que los pacientes diabéticos tienen un riesgo ligeramente incrementado de sufrir nuevos eventos tras la revascularización quirúrgica con respecto a los pacientes no diabéticos (72, 77, 78). Este aumento del riesgo de nuevos eventos tras la revascularización es aún más marcado tras la revascularización percutánea, por lo que la cirugía coronaria es la técnica de elección en pacientes con diabetes mellitus (4, 72).
3. La insuficiencia renal se asoció a un incremento significativo del riesgo de sufrir nuevos eventos cardiovasculares (HR 2,458;  $p=0,010$ ). Por lo tanto, la presencia de insuficiencia renal incrementó en 2,4 veces el riesgo de sufrir nuevos eventos. Existe evidencia científica que la insuficiencia renal es un factor asociado a una peor evolución tardía tras la revascularización (79). Los pacientes nefrópatas presentan más eventos que los no nefrópatas (80), tanto tras revascularización quirúrgica como percutánea (80).
4. El uso de AMI y la revascularización completa fueron factores asociados a una disminución de la tasa de eventos, aunque su efecto no alcanzó la significación estadística. Este hallazgo podría deberse a que el efecto protector del uso de AMI aparece a muy largo plazo, incrementando la permeabilidad de la AMI respecto de los puentes safenos a plazos mayores de 5-10 años (6).
5. La revascularización sin empleo de cirugía extracorpórea se asoció a un aumento no significativo de la aparición de eventos tardíos (HR 1,610;  $p=0,108$ ). Este hallazgo es congruente con la bibliografía científica actual (53, 81), ya que está descrita la aparición de más eventos cardiovasculares tardíos tras la OPCAB. En nuestra experiencia (28), los resultados tardíos de la

cirugía sin CEC pueden ser mejorados con el tratamiento postoperatorio con DAA.

6. El uso de betabloqueantes postoperatorios fue un factor protector, asociado a una disminución significativa en la tasa de aparición de eventos. Está descrita la mejoría en la supervivencia libre de eventos tras la revascularización con el empleo de medicación de protección secundaria cardiológica, como en el caso de los betabloqueantes (75) y de las estatinas (76).

7. La DAA presentó una asociación independiente y significativa con la reducción en la aparición de eventos cardiovasculares tardíos tras la revascularización quirúrgica, con un efecto protector importante (HR 0,491;  $p=0,040$ ), reduciendo a la mitad el riesgo de aparición de nuevos eventos.

Del análisis multivariante se extrapola que existen subgrupos de pacientes con un incremento del riesgo de sufrir nuevos eventos respecto del resto de pacientes, pudiendo “a priori” ser estos los más beneficiados de una antiagregación más agresiva mediante el empleo de DAA. Presentan un riesgo incrementado de sufrir nuevos eventos en el caso de:

1. Pacientes con revascularización incompleta (19,4% de eventos; frente al 10% con revascularización completa;  $p=0,063$ ).
2. Pacientes intervenidos sin empleo de CEC (13,9% de eventos, frente al 10% en pacientes intervenidos con CEC;  $p=0,210$ ).
3. Pacientes diabéticos (15,5% de eventos, frente al 9,4% en no diabéticos;  $p=0,059$ ).
4. Pacientes con insuficiencia renal (21,2% de eventos, frente al 8,7% en pacientes con función renal conservada;  $p=0,001$ ).

En estos casos, debido al mayor riesgo a priori de aparición de mayor morbilidad cardiovascular, podrían ser los subgrupos más beneficiados de una estrategia de tratamiento más agresiva, administrando DAA en el postoperatorio.

Otros dos subgrupos que en la hipótesis inicial podrían beneficiarse de la DAA, por presentar a priori más eventos, serían: a) Pacientes con stents previos y b) Pacientes con extracción endoscópica de vena safena. Estos dos subgrupos, en nuestra serie, presentaron una tasa de eventos equiparable a los de la muestra global, y no se encontró mayor beneficio de la doble antiagregación en estos subgrupos respecto del global de pacientes.



## 6.8 ANÁLISIS DE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON DOBLE ANTIAGREGACIÓN

La doble antiagregación no supuso un incremento significativo del riesgo de presentar episodios de sangrado mayor ni menor.

### 6.8.1 SANGRADO MAYOR

De los 452 pacientes analizados, presentaron un sangrado mayor dos pacientes (0,4%), de los cuales uno fue en el subgrupo de DAA y otro en el subgrupo de SAA.

El paciente que presentó un episodio hemorrágico mayor en el subgrupo de la DAA se trataba de un paciente varón de 73 años diabético, hipertenso, dislipémico y exfumador, con un riesgo quirúrgico elevado (Euroscore I de 15,12%). Este paciente tenía una función ventricular normal, e historia de intervencionismo percutáneo previo. Presentaba una lesión significativa en el TCI, siendo revascularizado sin CEC. La revascularización fue incompleta, realizándose un único puente con vena safena a la DA. El paciente fue dado de alta con DAA sin incidencias. La doble antiagregación fue mantenida durante el primer año postoperatorio, y se suspendió a los 12 meses de la intervención. A los 21 meses de la cirugía, el paciente presentó un ACV hemorrágico masivo, falleciendo a causa de ello. Este paciente fue analizado dentro del subgrupo de DAA, a pesar de que en el momento del evento fatal se encontraba tratado con antiagregación simple.

El paciente que presentó una hemorragia mayor en el subgrupo de la antiagregación simple se trataba de un varón de 46 años, de riesgo quirúrgico bajo (Euroscore I 0,82%). Este paciente, sin factores de riesgo cardiovascular conocidos, estaba diagnosticado de enfermedad de tres vasos con disfunción ventricular severa, con enfermedad de VIH. Se realizó revascularización incompleta y el paciente fue dado de alta sin incidencias, con antiagregación simple con AAS. A los 4,5 meses del alta, el paciente presenta un sangrado digestivo con anemización y shock, precisando cirugía urgente. Se encuentra sangrado digestivo a nivel del yeyuno proximal,

controlándose con la resección intestinal, sobreviviendo el paciente. No presentó nuevos eventos cardiovasculares durante los dos años de seguimiento.

### **6.8.2 SANGRADO MENOR**

Como se describe en la definición de sangrado menor, en el apartado de metodología, este se consideró como aquellos episodios de sangrado que precisaron actuación médica, sin llegar a cumplir los criterios de clasificación como sangrado mayor.

Presentaron episodios de sangrado menor 10 pacientes (2,2%), siendo en su mayor parte sangrados digestivos autolimitados. No encontramos diferencias significativas ( $p=0,816$ ) entre el subgrupo de DAA (2,4%) y SAA (2,1%).

Otros episodios leves de sangrado, que no precisaron actuación médica, como la epistaxis autolimitada, no fueron valoradas en el presente trabajo.

## **6.9 SUBGRUPOS QUE PRESENTAN UN MAYOR BENEFICIO CON LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN.**

Los pacientes que se beneficiarían fundamentalmente de esta estrategia terapéutica serían aquellos con más riesgo de trombosis de los injertos, siendo por lo tanto principalmente beneficiados:

- 1) Pacientes revascularizados tras SCA.
- 2) Pacientes con revascularización incompleta.
- 3) Pacientes intervenidos de revascularización quirúrgica sin CEC (28).
- 4) Pacientes diabéticos.
- 5) Pacientes con insuficiencia renal.

### **6.9.1 PACIENTES REVASCULARIZADOS TRAS SCA**

Como ya se comentó previamente en el apartado 6.4.1, todo paciente revascularizado tras un episodio reciente de SCA debería ser dado de alta con DAA mantenida durante 1 año, de acuerdo a las guías de actuación cardiológicas (29).

### **6.9.2 PACIENTES CON REVASCULARIZACIÓN INCOMPLETA.**

La revascularización incompleta es un factor asociado a una mayor tasa de aparición de nuevos eventos cardiovasculares tras la revascularización (82), debido a la persistencia de áreas de miocardio expuestas a la isquemia, al no haberse pontado adecuadamente todos los territorios afectados.

En nuestra serie, 93 pacientes (20,6%) fueron revascularizados con algún grado de revascularización incompleta. Estos pacientes con revascularización incompleta, presentaron una tasa de eventos significativamente mayor (19,4% de nuevos eventos cardiovasculares) que aquellos en los que se consiguió la revascularización completa (10,0% de nuevos eventos). La revascularización completa resultó ser un factor asociado a una mejor evolución tardía en el análisis univariante mediante regresión

de Cox, con una HR de 0,52 (IC 95% 0,291 - 0,901;  $p=0,020$ ), aunque este efecto desapareció al realizar el análisis multivariante, perdiendo la significación estadística.

De los 93 pacientes con revascularización incompleta, 60 (64,5%) recibieron SAA, y 33 (35,5%) DAA. La tasa de aparición de nuevos eventos en pacientes con revascularización incompleta y SAA fue del 25%, frente al 9,1% con DAA. Esta diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p=0,063$ ), posiblemente por el escaso tamaño muestral, por lo que no se alcanzó la potencia estadística suficiente para encontrar diferencias.

Analizando el efecto de la doble antiagregación en revascularización incompleta mediante regresión univariada de Cox, la HR calculada para la DAA fue de 0,337 (IC 95% 0,098 - 1,156;  $p=0,086$ ). Por lo tanto, existe una tendencia no significativa a la reducción de la aparición de nuevos eventos, reduciéndose a cerca de un tercio con DAA.

Un hallazgo llamativo de nuestra serie, es que la mortalidad tardía fue significativamente superior en los casos de revascularización incompleta. La mortalidad a dos años tras revascularización incompleta fue del 10,8%, frente al 1,9% en casos de revascularización completa. De esta manera, de los parámetros analizados, la revascularización completa, junto con la función renal conservada, fueron los únicos factores asociados de manera significativa con una menor mortalidad cardiovascular tardía (HR 0,5701; IC 95% 2,170 - 14,980;  $p<0,001$ ). Por otro lado, esta mayor mortalidad no era afectada por el tratamiento antiagregante administrado tras la intervención. Debido a ello, en consonancia con las recomendaciones vigentes para la revascularización coronaria (3, 4), es fundamental el tratar de conseguir la revascularización más completa posible en todos los casos.

Debido a la alta tasa de eventos en los pacientes en lo que no se consiguió hacer una revascularización completa (cerca al 20% de aparición de nuevos eventos), en este subgrupo la administración de tratamiento con DAA podría estar especialmente justificada. El NNT calculado para evitar un nuevo evento sería de 6,3 pacientes. Por

lo tanto, por cada 7 pacientes a los que se les administre DAA, se evitaría la aparición de un nuevo evento adverso cardiovascular. Como se analiza en el apartado 5.15, y estimando únicamente los costes derivados del evento con menor repercusión de los analizados (como es el reingreso hospitalario por SCA), el tratamiento con DAA tras revascularización incompleta sería coste-efectivo:

1. El coste de un reingreso por SCA tras revascularización en el periodo a estudio ascendería a 5.096,44 euros.
2. Tratar con DAA a 7 pacientes, lo que evitaría un nuevo evento, supondría 1.919,97 euros.

Por ello, este subgrupo sería, de los subgrupos analizados, el que mayor ahorro reportaría en comparación con el coste añadido que supone el tratamiento con la doble antiagregación.

A pesar de ello, como se señaló previamente, en nuestra serie la revascularización incompleta es un factor asociado con una mayor mortalidad tardía, por lo que se debe en quirófano tratar a toda costa de conseguir una revascularización lo más completa posible. Aún así, si no se consigue esta revascularización completa, la DAA estaría justificada y sería coste efectiva para mejorar el pronóstico de estos pacientes en cuanto a la reaparición de nuevos reingresos por SCA.

### **6.9.3 PACIENTES REVASCULARIZADOS MEDIANTE CIRUGÍA SIN CEC.**

La mortalidad precoz del procedimiento fue ligeramente superior a la estimada por Euroscore I. La mortalidad global de todos los pacientes intervenidos durante los años 2009 y 2010 fue del 4,7%, mientras que la mortalidad estimada por Euroscore logístico fue del 4,27%. Esto supone un Índice de mortalidad ajustada al riesgo (IMAR) del 1,1. El IMAR es un índice que analiza la mortalidad observada frente a la mortalidad esperada, de manera que de ajustarse exactamente la mortalidad observada a la mortalidad estimada supondría un IMAR de 1. Con una mortalidad inferior a la estimada se obtendría un IMAR entre 0 y 1; en caso de que la mortalidad

sea superior a la estimada el IMAR estaría por encima de 1. Este IMAR calculado en nuestro estudio del 1,1 supone una mortalidad superior a la estimada, con una mortalidad un 10% mayor de la esperada. Esta elevada mortalidad perioperatoria afectó fundamentalmente a aquellos pacientes intervenidos con CEC. No encontramos diferencias significativas en la mortalidad estimada por Euroscore I entre los pacientes intervenidos con CEC y sin CEC ( $p=0,738$ ). La mortalidad de los pacientes intervenidos con CEC fue del 6,2%, frente al 3,5% sin CEC. Aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística, supone un IMAR de 2,13 con CEC y de 0,79 sin CEC.

Por ello, en nuestro centro, a lo largo de los años 2009 y 2010, encontramos una mortalidad superior a la esperada en pacientes intervenidos con CEC. La cirugía sin CEC en nuestro centro supuso un factor asociado a unos mejores resultados en cuanto a supervivencia precoz, por lo que en principio debería ser la técnica revascularizadora de elección.

En la bibliografía científica actual respecto de los beneficios de la cirugía sin CEC, este beneficio aparece fundamentalmente en pacientes con elevado riesgo de complicaciones derivadas de la CEC, como son los pacientes nefróticos (83), pacientes con enfermedad vascular periférica, con ACV previo o calcificación de la aorta ascendente (84).

Por otro lado, este beneficio inicial de la cirugía sin CEC ha sido cuestionado por estudios recientes (52, 53), que encontraron un aumento precoz de la aparición de eventos tras la revascularización sin CEC. Este hallazgo no ha sido analizado comparando la antiagregación administrada, pero los pacientes intervenidos sin CEC podrían beneficiarse especialmente de un antiagregación más agresiva debido a esta mayor tendencia a la trombosis de injertos y aparición de eventos (28).

En el presente estudio, en los pacientes intervenidos de revascularización quirúrgica sin el empleo de CEC encontramos una tendencia no significativa al aumento de nuevos eventos (HR 1,794; IC 95% 0,997 - 3,228;  $p=0,051$ ).

El subgrupo de pacientes revascularizados sin CEC se subdividió en 128 (54%) con SAA y 109 (46%) con DAA. Los pacientes revascularizados sin CEC a los que se les administró DAA presentaron significativamente ( $p=0,020$ ) menos eventos que aquellos con SAA, reduciéndose la tasa de aparición de nuevos eventos del 18,8% con SAA, al 8,3% con DAA.

El empleo de doble antiagregación por lo tanto fue un factor asociado significativamente con la reducción de la morbimortalidad cardiovascular tardía, resultando ser la DAA un factor protector en el análisis univariante mediante regresión de Cox (Hazard Ratio 0,427; IC 95% 0,198 - 0,918;  $p=0,029$ ).

Para ajuste de posibles efectos por factores de confusión o imbalances en las características basales de los subgrupos, se realizó el análisis multivariante en este subgrupo. Tras realizar el análisis multivariante, la doble antiagregación tras la cirugía sin CEC continua manteniendo su asociación independiente y significativa con la reducción de la morbimortalidad cardiovascular (Hazard Ratio de 0,395; IC 95% 0,176 - 0,885;  $p=0,024$ ).

#### **6.9.4 PACIENTES DIABÉTICOS**

La tasa de diabéticos en este estudio es muy elevada, representando el 40% de la muestra. Esta alta incidencia de diabetes es debida a que la existencia de diabetes es un factor que inclina a tomar la decisión de derivar al paciente a revascularización quirúrgica en vez de percutánea, ya que la diabetes supone un factor de riesgo de reestenosis de stents y reaparición de eventos adversos tras angioplastia percutánea (4). En estudios aleatorizados recientes, comparando la cirugía frente a la angioplastia, se ha demostrado que la cirugía coronaria es la técnica revascularizadora de elección en pacientes diabéticos (72, 78), ya que en el seguimiento a largo plazo, la cirugía coronaria presenta una tasa significativamente menor de aparición de nuevos eventos adversos, con menor aparición de nuevas revascularizaciones, infarto no mortal e incluso una menor mortalidad cardiovascular.

Cada vez más, los profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica están más concienciados del beneficio que supone la revascularización quirúrgica frente a la percutánea en presencia de diabetes. Debido a ello, es esperable que con el tiempo aumente, aún más, la proporción de diabéticos remitidos a cirugía coronaria.

Por otra parte, los pacientes diabéticos presentan una tasa similar de eventos tras la revascularización quirúrgica que los no diabéticos (78), aunque debido a la asociación de la diabetes con vasculopatía periférica e insuficiencia renal, son un subgrupo de pacientes que potencialmente se beneficiarían de una antiagregación más agresiva.

De los 452 pacientes analizados, 187 (41,4%) tenían diagnóstico preoperatorio de diabetes mellitus. La tasa de aparición de eventos en la población diabética fue superior a los no diabéticos (15,5% en DM frente al 9,4% en no diabéticos). La diabetes mellitus fue un factor asociado a una mayor tasa de aparición de eventos durante el seguimiento (HR 1,676), aunque su efecto no alcanzó la significación estadística, estando próximo a la significación ( $p=0,059$ ). La presencia de diabetes mellitus se incluyó en el análisis multivariante, no presentando una asociación independiente y significativa con el evento a estudio ( $p=0,087$ ). Por lo tanto, la diabetes mellitus se asoció a un aumento no significativo del riesgo de sufrir nuevos eventos (HR 1,638; IC 95% 0,934 - 2,873).

En cuanto al análisis en el subgrupo de población diabética, de los 187 diabéticos 70 (37,4%) fueron dados de alta con DAA, mientras que 117 (62,6%) con SAA. La doble antiagregación en la población diabética tuvo un impacto muy significativo en la reducción de la aparición de eventos, presentando un nuevo evento el 20,5% de los diabéticos con SAA, frente al 7,1% de los diabéticos con DAA. En el análisis por regresión de Cox en este subgrupo, la doble antiagregación se asoció de manera significativa con un efecto protector, reduciendo a un tercio la aparición de nuevos eventos (HR 0,326;  $p=0,023$ ).

### 6.9.5 INSUFICIENCIA RENAL.

Aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault se estimó el aclaramiento de creatinina para los pacientes a estudio, de manera que la mediana del aclaramiento medio fue 81,91 ml/min (Rango intercuartílico 62,68 - 106,27). En cuanto al porcentaje de pacientes con insuficiencia renal, en nuestra serie, el 23,2% de los pacientes presentaron un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min/m<sup>2</sup>. Múltiples estudios han demostrado que un aclaramiento de creatinina bajo es un predictor muy potente de mortalidad tardía tras cirugía cardíaca (74). Los pacientes nefrópatas tras la revascularización (percutánea y quirúrgica) presentan tasas mucho más elevadas de eventos cardiovasculares adversos que la población con función renal normal (85). Esta mayor tasa de eventos en nefrópatas se debe a múltiples factores como son la asociación de nefropatía con HTA y diabetes, y el aumento de las calcificaciones coronarias por la insuficiencia renal. Por todo ello, a priori podrían beneficiarse de una terapia antiagregante más agresiva.

La tasa de eventos en los pacientes con insuficiencia renal fue mayor que en aquellos con función renal conservada, presentando nuevos eventos el 21,2%, frente al 8,7% en aquellos con función normal (Tabla 23). Los niveles de creatinina preoperatorios se correlacionaron con la aparición de nuevos eventos en el análisis univariante (tabla 5), de manera que la insuficiencia renal se asoció a un aumento significativo del riesgo de aparición de nuevos eventos adversos (HR 2,553; 1,473 - 4,426; p=0,001).

De los 104 pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min, 75 fueron dados de alta con SAA y 29 con DAA. La tasa de aparición de nuevos eventos fue inferior en el grupo al que se le administró doble antiagregación, presentando nuevos eventos 18 pacientes con SAA (24%), frente a 4 con doble (13,8%); esta diferencia no alcanzó la significación estadística (p=0,253).

En el análisis univariante, la doble antiagregación se asoció con una tendencia no significativa en la reducción de la aparición de nuevos eventos. (HR 0,581; 0,197 - 1,717; p=0,326).

Por otro lado, la insuficiencia renal se asoció con una mayor mortalidad cardiovascular en el seguimiento. La mortalidad fue significativamente superior en los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min (2,3% con función renal conservada; 8,7% con aclaramiento inferior a 60 ml/min; p=0,003). En el análisis univariado por regresión de Cox, la insuficiencia renal presentó una asociación significativa con un aumento de la mortalidad tardía, incrementando en 3,8 veces la probabilidad de muerte cardiovascular en el seguimiento (HR 3,828 ; IC 95% 1,477 - 9,921; p=0,006).

## 6.10 ANÁLISIS COSTE-BENEFICIO DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

El tratamiento con doble antiagregación supone un incremento del coste del tratamiento de los pacientes en el postoperatorio de revascularización coronaria.

El tratamiento con AAS, que debe de ser pautado de por vida en todo paciente con cardiopatía isquémica conocida, presenta un coste muy bajo. Actualmente el coste de este tratamiento con AAS supone 17,64 euros anuales por paciente.

Por otro lado, el clopidogrel, a pesar de haber bajado su precio por la aparición de genéricos con este principio activo, presenta un coste mucho más elevado. Actualmente el coste del clopidogrel supondría 274,27 euros anuales por paciente. De esta manera, como se describe en la sección 5.16 de Costes del tratamiento, la doble antiagregación mantenida durante un año supondría un sobre coste al Sistema Nacional de Salud de 274,27 euros por paciente.

De acuerdo a nuestra serie, la doble antiagregación supondría una reducción del riesgo de sufrir un nuevo evento adverso cardiovascular del 7,36%. El NNT calculado para la muestra global de pacientes sería de 13,6 pacientes, por lo que habría que administrar DAA a 14 pacientes para evitar un nuevo evento adverso cardiovascular. Tratar a 14 pacientes con DAA supondría un coste extra de 3.839,78 euros.

El análisis del coste de los eventos adversos es muy complicado, sobre todo cuando estos implican mortalidad o discapacidad grave (como puede ser un nuevo ACV). Por ello, únicamente se valoró el coste de nuevos reingresos por síndrome coronario agudo, por ser su coste más directamente estimable. Durante el periodo a estudio, y según datos del departamento de evaluación económica del HUCA, el coste medio de un reingreso por angina, en pacientes revascularizados, supuso un gasto medio de 5.096,44 euros por paciente, con una duración media del ingreso de 6,98 días.

De esta manera, y únicamente teniendo en cuenta los costes del reingreso por nuevo síndrome coronario agudo, los costes del evento serían superiores a los costes en fármacos antiagregantes para evitarlo (Tabla 25).

Debido a la existencia de grupos de pacientes con un riesgo incrementado de sufrir nuevos eventos (revascularización incompleta, cirugía sin CEC, diabéticos y pacientes con insuficiencia renal), en estos grupos el NNT sería aún menor, mejorando aún más la relación entre el coste y la eficacia del tratamiento.

Como se puede ver en la tabla 26, los costes en estos subgrupos de pacientes son muy inferiores a los de la aparición de un nuevo evento, por lo que en estos casos, y aunque solo se tuvieran en cuenta criterios económicos, debería estar especialmente indicada la doble antiagregación durante un año.

Por otro lado, recientemente han aparecido nuevos antiagregantes (ticagrelor y prasugrel), con mayor efecto antiagregante que el clopidogrel, que están siendo evaluados en múltiples estudios. El coste de estos fármacos es muy superior al clopidogrel genérico, y en principio su efecto tras cirugía cardíaca en comparación con el clopidogrel es más controvertido (86), por lo que actualmente no se pueden formular recomendaciones específicas de su uso en el postoperatorio.

## 6.11 ELABORACIÓN DE PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Actualmente únicamente existe la recomendación de iniciar tratamiento con doble antiagregación en pacientes revascularizados tras sufrir un SCA reciente, aunque esta recomendación, como señalamos previamente pocas veces se cumple.

A la vista de los resultados de nuestra serie, se debería iniciar tratamiento con doble antiagregación, salvo que exista contraindicación para ello, en los pacientes con revascularización incompleta, pacientes intervenidos sin CEC, pacientes diabéticos y pacientes con insuficiencia renal.

De esta manera, una propuesta de protocolo de tratamiento antiagregante tras cirugía coronaria sería el siguiente (Figura 9) :

- A) Pacientes que ingresan con SCA, que precisan revascularización quirúrgica:
- Inicio de doble antiagregación tras el diagnóstico de SCA.
  - Suspender clopidogrel cinco días previamente a la revascularización quirúrgica. Mantener el AAS hasta el día de la intervención.
  - Reintroducción precoz del AAS en el postoperatorio inmediato, a ser posible dentro de las 6 primeras horas postoperatorias.
  - Inicio de clopidogrel previamente al alta, reiniciándose lo más precozmente posible.
  - Mantener doble antiagregación durante un año. Al año postoperatorio, suspender clopidogrel. El AAS debe ser mantenido de por vida.
- B) Paciente revascularizado sin SCA reciente. Cardiopatía isquémica estable.
- Mantener AAS hasta el día de la intervención.
  - Reintroducción precoz del AAS en el postoperatorio inmediato, a ser posible dentro de las 6 primeras horas postoperatorias.
  - Iniciar doble antiagregación previamente al alta hospitalaria en:
    - Pacientes con revascularización incompleta.

- Pacientes revascularizados sin CEC.
- Pacientes diabéticos.
- Pacientes con insuficiencia renal.
- Mantener doble antiagregación durante un año. Al año postoperatorio, suspender clopidogrel. El AAS debe ser mantenido de por vida.

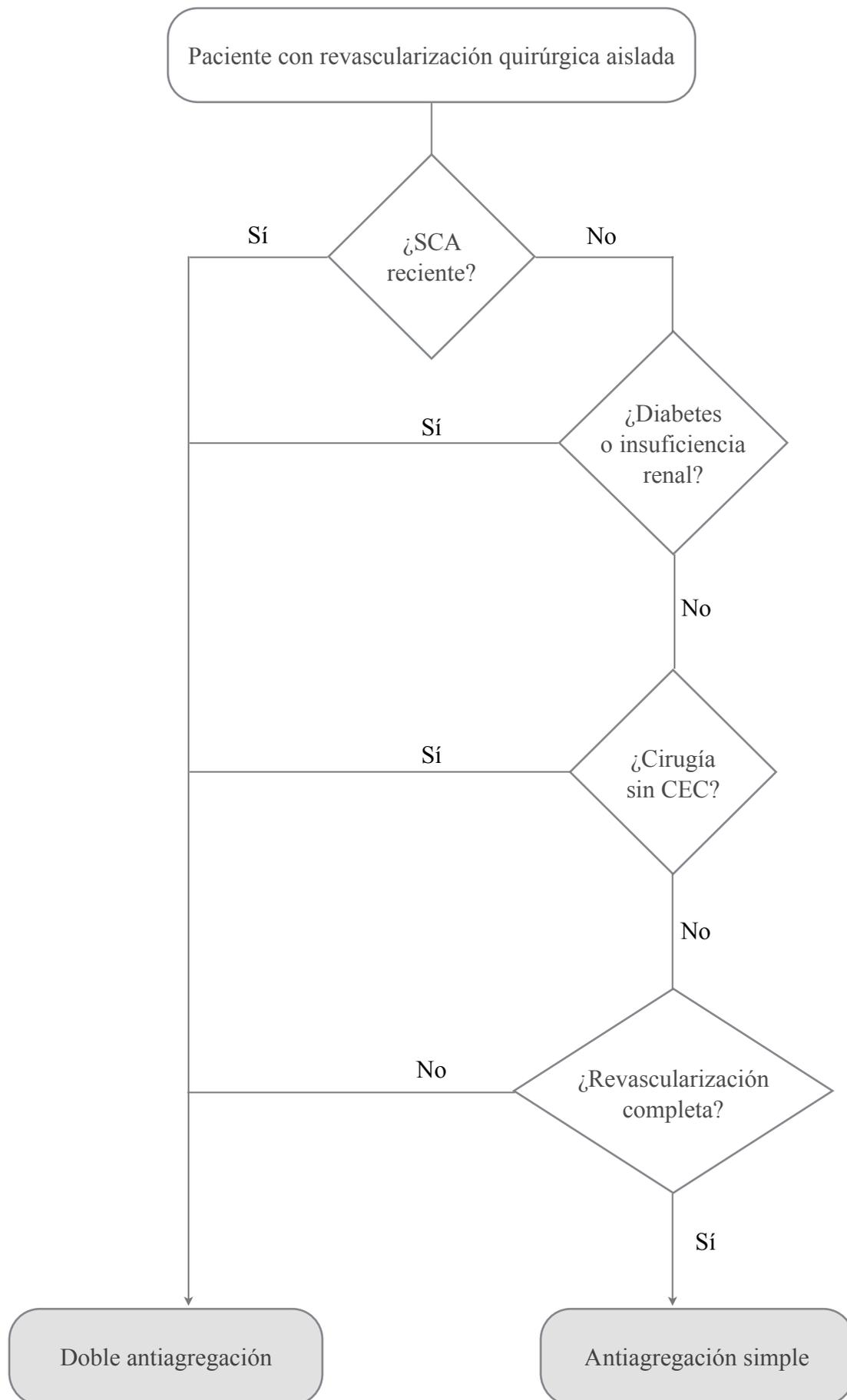


Figura 9. Algoritmo de tratamiento antiagregante tras revascularización quirúrgica



## 6.12 LIMITACIONES

La limitación fundamental de la hipótesis que estudiamos es la falta de aleatorización, lo que lleva a que encontremos diferencias en las características basales de ambos grupos. Por ejemplo, entre los pacientes tratados al alta con antiagregación simple, había una mayor proporción de mujeres y de mayor edad. Aunque tras realizar el análisis multivariante (con el consiguiente ajuste por estas variables) el efecto protector de la doble antiagregación se mantuvo como variable predictora independiente con significación estadística, no se puede descartar un sesgo de confusión por indicación dada la naturaleza observacional del estudio.

Otra limitación existente es la aparición de nuevos antiagregantes desde el año de inicio del estudio, como son el ticagrelor y el prasugrel. Estos dos nuevos antiagregantes podrían incrementar aún más los beneficios de la doble antiagregación postoperatoria, pero este efecto no ha sido analizado en el presente estudio.

Una limitación en el diseño del estudio es que el objetivo del estudio es el análisis de eventos cardiovasculares “pesados”, por lo cual sólo se analiza la aparición de eventos mayores, como son el reingreso por SCA, ACV, nueva revascularización y muerte de origen cardiovascular. En el presente estudio no se analizaron eventos menores, como serían los episodios de angor, si estos no precisaron ingreso hospitalario. La clase funcional en la que se encontraban los pacientes tampoco fue analizada.

Nuestra institución es el único centro de la comunidad con Servicio de Cirugía Cardíaca, por lo cual la mayor parte de los pacientes postoperados que sufren un nuevo evento reingresarían en este centro. Debido a ello, el análisis de las bases de datos del Área del Corazón, en principio, sería capaz de detectar la práctica totalidad de estos nuevos eventos mayores.

Se analizaron las bases de datos hospitalarias en busca de nuevos eventos en el total de los pacientes a estudio. A pesar de que el contacto telefónico no fue posible en el 10% de los casos, estas pérdidas están distribuidas por igual en ambos grupos a estudio.

Las pérdidas en el seguimiento telefónico fueron consideradas a efectos de análisis estadístico como pacientes sin eventos, en el caso de que no presentaran nuevos eventos registrados en las bases de datos del Hospital durante el periodo a estudio.

Otra posible limitación es que únicamente se evaluó una pauta de tratamiento con DAA tras la intervención de un año de duración, no evaluándose otras pautas de menor duración, que podrían presentar una eficacia similar.

## **7. CONCLUSIONES**



## 7. CONCLUSIONES

1. La administración de tratamiento de doble antiagregación con 100 mg/día de AAS y clopidogrel 75 mg/día, mantenido durante el primer año postoperatorio, se asocia de manera significativa a una reducción de la aparición de nuevos eventos cardiovasculares adversos tras cirugía de revascularización coronaria aislada. Esta mejoría pronóstica se basa fundamentalmente en la reducción de nuevos ingresos hospitalarios por síndrome coronario agudo.
2. La doble antiagregación mantenida durante el primer año postoperatorio no supone un incremento significativo del riesgo de sufrir episodios de sangrado.
3. Los pacientes revascularizados tras la aparición de un síndrome coronario agudo reciente, deben ser tratados con doble antiagregación mantenida durante un año, independientemente de la técnica revascularizadora empleada. En nuestra serie, la doble antiagregación se asoció a una reducción a un tercio de la tasa de aparición de nuevos eventos tras síndrome coronario agudo, aunque no se alcanzó la significación estadística.
4. En nuestra experiencia, se beneficiarían especialmente del tratamiento con doble antiagregación los pacientes con revascularización incompleta, pacientes revascularizados sin empleo de circulación extracorpórea, pacientes diabéticos y pacientes con insuficiencia renal.
5. La mortalidad a largo plazo tras cirugía de revascularización coronaria es significativamente mayor en pacientes con insuficiencia renal y revascularización incompleta.
6. Con la información disponible de costes de ingreso hospitalario por angor en nuestro centro, el tratamiento con doble antiagregación es coste efectivo, al ser superiores los costes de un nuevo evento que el coste que supondría el tratamiento con doble antiagregación para evitarlo.

7. Se deberían elaborar protocolos de tratamiento antiagregante tras cirugía coronaria aislada, valorando añadir doble antiagregación en aquellos pacientes que más se beneficiarían de ello (revascularización incompleta, cirugía sin CEC, diabetes e insuficiencia renal).

## **8. BIBLIOGRAFÍA**



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Zimmermann N, Gams E, Hohlfeld T. Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspects of and alternatives for an old antithrombotic agent. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(1):93-108.
2. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet.* 1994;344(8922):563-70.
3. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;124(23):e652-735.
4. Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, Fox KA. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart.* 2011;97(6):445-6.
5. Sabik JF, 3rd, Blackstone EH, Gillinov AM, Banbury MK, Smedira NG, Lytle BW. Influence of patient characteristics and arterial grafts on freedom from coronary reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(1):90-8.
6. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med.* 1986;314(1):1-6.
7. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, Houghtaling P, Loop FD, Cosgrove DM. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(6):2005-12; discussion 12-4.
8. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the

special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2014;46(4):517-92.

9. Achouh P, Isselmou KO, Boutekadjirt R, D'Alessandro C, Pagny JY, Fouquet R, et al. Reappraisal of a 20-year experience with the radial artery as a conduit for coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(1):87-92.

10. FitzGibbon GM, Leach AJ, Keon WJ, Burton JR, Kafka HP. Coronary bypass graft fate. Angiographic study of 1,179 vein grafts early, one year, and five years after operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;91(5):773-8.

11. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(3):616-26.

12. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002;347(17):1309-17.

13. Hassantash SA, Bikdeli B, Kalantarian S, Sadeghian M, Afshar H. Pathophysiology of aortocoronary saphenous vein bypass graft disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2008;16(4):331-6.

14. Poston RS, Gu J, Brown JM, Gammie JS, White C, Nie L, et al. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(1):122-30.

15. Gao C, Ren C, Li D, Li L. Clopidogrel and aspirin versus clopidogrel alone on graft patency after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):59-62.

16. Gao G, Zheng Z, Pi Y, Lu B, Lu J, Hu S. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1639-43.

17. Ibrahim K, Tjomsland O, Halvorsen D, Wiseth R, Wahba A, Karevold A, et al. Effect of clopidogrel on midterm graft patency following off-pump coronary revascularization surgery. *Heart Surg Forum*. 2006;9(6):E581-856.
18. Sanon S, Lee VV, Elayda M, Wilson JM. Use of aspirin versus clopidogrel plus aspirin after coronary artery bypass graft surgery. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15(5):540-4.
19. Lorenz RL, Schacky CV, Weber M, Meister W, Kotzur J, Reichardt B, et al. Improved aortocoronary bypass patency by low-dose aspirin (100 mg daily). Effects on platelet aggregation and thromboxane formation. *Lancet*. 1984;1(8389):1261-4.
20. Mannacio VA, Di Tommaso L, Antignan A, De Amicis V, Vosa C. Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary arteRY bypaSS occlusion After off-pump procedures) randomised study. *Heart*. 2012;98(23):1710-5.
21. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):39S-63S.
22. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502.
23. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-89.
24. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(19):2411-20.

25. Kulik A, Chan V, Ruel M. Antiplatelet therapy and coronary artery bypass graft surgery: perioperative safety and efficacy. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(2):169-82.
26. Dae Hyun Kim M, MPH. Aspirin and clopidogrel use in the early postoperative period following on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(6):1377-84.
27. Gurbuz AT, Zia AA, Vuran AC, Cui H, Aytac A. Postoperative clopidogrel improves mid-term outcome after off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(2):190-5.
28. Lopez J, Morales C, Avanzas P, Callejo F, Hernandez-Vaquero D, Llosa JC. Long-term effect of dual antiplatelet treatment after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg.* 2013;28(4):366-72.
29. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation.* 2007;116(7):e148-304.
30. 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):1202-8.

31. 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):1202-8.
32. Krimly A, Yan RT, Yan AT, DeYoung JP, Gallo R, Steg G, et al. Use of clopidogrel post-coronary artery bypass surgery in canadian patients with acute coronary syndromes. *Can J Cardiol*. 2011;27(6):711-5.
33. Bybee KA, Powell BD, Valeti U, Rosales AG, Kopecky SL, Mullany C, et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I286-92.
34. Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, et al. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg*. 2000;70(6):1986-90.
35. Fuster V, Chesebro JJ. Aortocoronary artery vein-graft disease: experimental and clinical approach for the understanding of the role of platelets and platelet inhibitors. *Circulation*. 1985;72(6 Pt 2):V65-70.
36. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation*. 1998;97(9):916-31.
37. Herbert JM, Tissinier A, Defreyn G, Maffrand JP. Inhibitory effect of clopidogrel on platelet adhesion and intimal proliferation after arterial injury in rabbits. *Arterioscler Thromb*. 1993;13(8):1171-9.
38. Kulik A, Le May MR, Voisine P, Tardif JC, Delarochelliere R, Naidoo S, et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) Trial. *Circulation*. 2010;122(25):2680-7.

39. Cavender JB, Rogers WJ, Fisher LD, Gersh BJ, Coggin CJ, Myers WO. Effects of smoking on survival and morbidity in patients randomized to medical or surgical therapy in the Coronary Artery Surgery Study (CASS): 10-year follow-up. CASS Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(2):287-94.
40. Lopes RD, Hafley GE, Allen KB, Ferguson TB, Peterson ED, Harrington RA, et al. Endoscopic versus open vein-graft harvesting in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009;361(3):235-44.
41. Zenati MA, Shroyer AL, Collins JF, Hattler B, Ota T, Almassi GH, et al. Impact of endoscopic versus open saphenous vein harvest technique on late coronary artery bypass grafting patient outcomes in the ROOBY (Randomized On/Off Bypass) Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(2):338-44.
42. Yun KL, Wu Y, Aharonian V, Mansukhani P, Pfeffer TA, Sintek CF, et al. Randomized trial of endoscopic versus open vein harvest for coronary artery bypass grafting: six-month patency rates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(3):496-503.
43. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):961-5.
44. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7637):195-8.
45. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med*. 2005;142(5):370-80.
46. Zimmermann N, Kurt M, Winter J, Gams E, Wenzel F, Hohlfeld T. Detection and duration of aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(4):947-8.
47. Wang Z, Gao F, Men J, Ren J, Modi P, Wei M. Aspirin resistance in off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(1):108-12.

48. Zimmermann N, Kurt M, Wenk A, Winter J, Gams E, Hohlfeld T. Is cardiopulmonary bypass a reason for aspirin resistance after coronary artery bypass grafting? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(4):606-10.
49. Yilmaz MB, Balbay Y, Caldir V, Ayaz S, Guray Y, Guray U, et al. Late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary bypass: possible role of aspirin resistance. *Thromb Res.* 2005;115(1-2):25-9.
50. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol.* 1995;11(3):221-7.
51. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(23):2999-3054.
52. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1827-37.
53. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1489-97.
54. Craven LL. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Annals of western medicine and surgery.* 1950;4(2):95.
55. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature: New biology.* 1971;231(25):232-5.
56. Aspirin for heart patients. *FDA drug bulletin.* 1985;15(4):34-6.

57. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med.* 1989;321(3):129-35.
58. The aspirin myocardial infarction study: final results. The Aspirin Myocardial Infarction Study research group. *Circulation.* 1980;62(6 Pt 2):V79-84.
59. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *British medical journal.* 1988;296(6618):320-31.
60. Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation.* 1985;72(6):1177-84.
61. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ.* 1994;308(6921):81-106.
62. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
63. Michelson EL, Morganroth J, Torosian M, Mac Vaughn H, 3rd. Relation of preoperative use of aspirin to increased mediastinal blood loss after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76(5):694-7.
64. Rubin RN. Aspirin and postsurgery bleeding. *Annals of internal medicine.* 1978;89(6):1006.
65. Mayer JE, Jr., Lindsay WG, Castaneda W, Nicoloff DM. Influence of aspirin and dipyridamole on patency of coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg.* 1981;31(3):204-10.

66. Chesebro JH, Clements IP, Fuster V, Elveback LR, Smith HC, Bardsley WT, et al. A platelet-inhibitor-drug trial in coronary-artery bypass operations: benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early postoperative vein-graft patency. *N Engl J Med*. 1982;307(2):73-8.
67. Gitler B, Gitler ES. Efficacy of antiplatelet drugs in the maintenance of aortocoronary vein bypass graft patency. *Am Heart J*. 1983;106(3):563-70.
68. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. ESC Guidelines on Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With Persistent ST-Segment Elevation The Task Force on the Management of ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Revista espanola de cardiologia*. 2009;62(3):293.
69. 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):1706-17.
70. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982-8.
71. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
72. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
73. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Toumpoulis SK, DeRose JJ, Jr., Swistel DG. EuroSCORE predicts long-term mortality after heart valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(6):1902-8.

74. Philip F, Gornik HL, Rajeswaran J, Blackstone EH, Shishehbor MH. The impact of renal artery stenosis on outcomes after open-heart surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):310-6.
75. Chan AY, McAlister FA, Norris CM, Johnstone D, Bakal JA, Ross DB, et al. Effect of beta-blocker use on outcomes after discharge in patients who underwent cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(1):182-7, 7 e1.
76. Kulik A, Brookhart MA, Levin R, Ruel M, Solomon DH, Choudhry NK. Impact of statin use on outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2008;118(18):1785-92.
77. Kim YG, Park DW, Lee WS, Park GM, Sun BJ, Lee CH, et al. Influence of diabetes mellitus on long-term (five-year) outcomes of drug-eluting stents and coronary artery bypass grafting for multivessel coronary revascularization. *Am J Cardiol.* 2012;109(11):1548-57.
78. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(5):1006-13.
79. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation.* 2004;109(19):2290-5.
80. Ix JH, Mercado N, Shlipak MG, Lemos PA, Boersma E, Lindeboom W, et al. Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary revascularization: the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Am Heart J.* 2005;149(3):512-9.
81. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, Collins JF, Haugen SJ, Garcia JA, et al. Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery Is Associated With Worse Arterial and Saphenous Vein Graft Patency and Less Effective Revascularization: Results From

the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Trial. *Circulation*. 2012;125(23):2827-35.

82. Kleisli T, Cheng W, Jacobs MJ, Mirocha J, Derobertis MA, Kass RM, et al. In the current era, complete revascularization improves survival after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(6):1283-91.

83. Charytan DM, Li S, Liu J, Qiu Y, Herzog CA. Risks of death and graft failure after surgical versus percutaneous coronary revascularization in renal transplant patients. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e003558.

84. Thourani VH, Razavi SA, Nguyen TC, Kilgo PD, Puskas JD, Guyton RA, et al. Incidence of postoperative stroke using the Heartstring device in 1,380 coronary artery bypass graft patients with mild to severe atherosclerosis of the ascending aorta. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(6):2066-72; discussion 72.

85. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM, Lim JY, Erwin PJ, Dillon JJ, et al. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in patients with end-stage renal disease. *J Card Surg*. 2014;29(2):163-9.

86. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):672-84.



**ANEXOS**



---

## ANEXO 1. ARTÍCULOS PUBLICADOS RELATIVOS AL PRESENTE TRABAJO

1. Página 179: López J, Morales C, Avanzas P, Callejo F, Hernandez-Vaquero D, Llosa JC. Long-term effect of dual antiplatelet treatment after off-pump coronary artery bypass grafting. J Card Surg. 2013;28(4):366-72.

2. Página 181: José López, Carlos Morales, Francisco Gosalbez, Francisco Callejo, Ana Barral, Juan C. Llosa. ¿Está justificada la cirugía coronaria sin bomba en pacientes de bajo riesgo? Comparación de los resultados a largo plazo de la cirugía con bomba frente a sin bomba en pacientes jóvenes. Cirugía Cardiovascular. Aceptado, pendiente de publicación.



## ORIGINAL ARTICLE

## Long-Term Effect of Dual Antiplatelet Treatment after Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting

José López, M.D.,\* Carlos Morales, M.D.,\* Pablo Avanzas, M.D.,†  
Francisco Callejo, M.D.,\* Daniel Hernández-Vaquero, M.D.,\* and Juan C. Llosa, M.D.\*

\*Department of Cardiac Surgery, University Central Hospital of Asturias, Oviedo, Asturias, Spain; and †Department of Cardiology, University Central Hospital of Asturias, Oviedo, Asturias, Spain

**ABSTRACT** *Objectives:* Recent studies have found increased long-term cardiovascular morbidity after off-pump coronary artery bypass surgery (OPCAB). We evaluated the efficacy and safety of dual antiplatelet therapy (DAT) in the prevention of cardiovascular events at two years after OPCAB surgery. *Methods:* Retrospective study that included all patients that underwent OPCAB surgery in our institution between 2009 and 2010. Single or dual antiplatelet therapy was initiated at hospital discharge, and its effect in patients' prognosis was analyzed. Follow-up was conducted by telephone and using the hospital databases. The primary end-point was the composite of acute coronary syndrome (ACS), revascularization, stroke, or cardiovascular death. *Results:* The study included 237 patients divided into: (A) 128 patients who received single antiplatelet therapy and (B) 109 patients who received dual antiplatelet therapy. The mean follow-up was 23.85 months (standard deviation 0.5 months). 13.9% of patients had a primary end-point event. Patients in group A had a higher event rate compared with group B (18.8% vs. 8.3%,  $p = 0.02$ ), with a significant reduction in hospital readmissions for ACS (10.9% vs. 3.7%,  $p = 0.035$ ). In the multivariate analysis, dual antiplatelet therapy was an independent protective factor in the occurrence of events (hazard ratio = 0.395, 95% CI, 0.176 to 0.885,  $p = 0.024$ ). There were no significant differences between the two groups with respect to bleeding events. *Conclusion:* Dual antiplatelet therapy after OPCAB surgery is associated with a decrease in the appearance of new cardiovascular events, due to a reduction in the number of hospital readmissions for ACS. doi: 10.1111/jocs.12144 (*J Card Surg* 2013;28:366–372)

Coronary artery bypass surgery has shown its efficacy in the treatment of ischemic heart disease and provides excellent medium and long-term results to reduce mortality and improve symptoms.<sup>1</sup> The long-term success of coronary surgery is based on graft patency. Antiplatelet therapy plays an essential role in achieving this goal, since platelets are intimately related to the pathogenesis of thrombosis of the grafts. According to current recommendations, patients undergoing coronary artery bypass surgery should receive antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid (ASA; class Ia recommendation) for life, or if a patient is intolerant to aspirin, then clopidogrel (class IIa recommendation) should be provided.<sup>2</sup> Furthermore, ASA treatment

should be initiated within the first 48 hours postoperatively. It is the most critical time period to prevent early thrombosis of the grafts.<sup>3</sup>

Despite adequate treatment with ASA, a significant number of coronary grafts suffer early closure,<sup>4</sup> which results in cardiovascular events following surgery.<sup>5</sup> This closure is due to an increased tendency to thrombosis, as well as an increased resistance to the ASA antiplatelet action, which occurs in the first days after surgery.<sup>6</sup> ASA resistance appears in about 30% of patients that have undergone off-pump coronary artery bypass surgery.<sup>7</sup> Another mechanism related to graft closure is the phenomenon of intimal hyperplasia.<sup>8</sup> This platelet-mediated pathogenesis may foment post-operative graft closure after one year. It affects 10–15% of saphenous vein grafts. Experimental evidence shows that intimal hyperplasia may increase with the use of clopidogrel.<sup>9</sup>

Multiple studies have been conducted<sup>10–14</sup> (with mixed results) to evaluate whether the use of dual antiplatelet therapy (DAT) in the first months after

**Conflict of interest:** There are no conflict of interest in the submission.

Address for correspondence: Dr. José López Menéndez, M.D., Department of Cardiac Surgery, University Central Hospital of Asturias, C/Celestino Villamil s/n, Oviedo, Asturias, Spain. Fax: (+34) 985274688; e-mail: jose\_lm78@icloud.com



## ORIGINAL

## ¿Está justificada la cirugía coronaria sin bomba en pacientes de bajo riesgo? Comparación de los resultados a largo plazo de la cirugía con bomba frente a sin bomba en pacientes jóvenes

Q1 José López\*, Carlos Morales, Francisco Gosalbez, Francisco Callejo, Ana Barral y Juan C. Llosa

Q2 Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:  
Recibido el 27 de mayo de 2014  
Aceptado el 23 de septiembre de 2014  
On-line el xxx

Palabras clave:  
Cirugía coronaria  
Cardiopatía isquémica  
Cirugía coronaria sin bomba  
Pronóstico  
Síndrome coronario agudo  
Mortalidad.

## RESUMEN

**Objetivo:** La revascularización coronaria sin empleo de circulación extracorpórea (CEC) reduce la morbilidad postoperatoria en pacientes de alto riesgo, pero publicaciones recientes han señalado una mayor aparición tardía de eventos adversos. Para evaluar la seguridad de la técnica en pacientes de bajo riesgo, analizamos los resultados a medio-largo plazo en pacientes jóvenes.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, incluyendo a todos los pacientes menores de 65 años, intervenidos de revascularización coronaria aislada durante el 2009 y el 2010. Se agruparon en revascularización con o sin CEC. Se realizó seguimiento clínico a largo plazo. El objetivo primario consistió en el evento combinado de reingreso hospitalario por síndrome coronario agudo (SCA), nueva revascularización, accidente cerebrovascular o muerte de origen cardiovascular.

**Resultados:** El estudio incluyó a 200 pacientes, 105 (52,5%) con bomba y 95 (47,5%) sin CEC. El Euroscore logístico medio  $\pm$  desviación estándar fue  $2,43\% \pm 3,85\%$ , con una edad media de  $57,26 \pm 5,96$  años. El seguimiento medio fue de 29 meses (18-41 meses). Los pacientes intervenidos sin CEC presentaron significativamente menos eventos (el 4,2% frente al 17,1%,  $p=0,004$ ), con descenso significativo de reingresos por SCA (el 1,1% frente al 7,6%,  $p=0,037$ ) y muerte de origen cardiovascular (el 1,1% frente al 6,7%,  $p=0,043$ ).

En el análisis de supervivencia, la cirugía sin CEC fue un factor significativamente asociado a un mejor pronóstico (hazard ratio 0,246;  $p=0,011$ ).

**Conclusión:** La cirugía de revascularización coronaria sin CEC no se asocia a peores resultados a largo plazo que la revascularización con CEC en pacientes menores de 65 años.

© 2014 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Is off-pump coronary artery bypass grafting indicated in low risk patients? Long term results of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in young patients

## ABSTRACT

Keywords:  
Coronary artery bypass grafting surgery  
Ischemic heart disease  
Off-pump coronary artery bypass grafting  
Prognosis  
Acute coronary syndrome  
Mortality

**Objective:** Off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB) reduces postoperative morbidity in high risk surgical patients, nevertheless recent publications show in them a greater incidence of late adverse events. To assess the safety of OPCAB surgery in patients with a low surgical risk, we analyzed mid term results in young patients.

**Methods:** It was a retrospective and observational study. All patients younger than 65 years, submitted to coronary artery bypass grafting (CABG) during 2009 and 2010 were included. Patients were classified in On-pump and Off-pump revascularization. Long term clinical follow-up was conducted. The primary objective of the study was to analyze the composite end-point of hospital readmission due to acute coronary syndrome (ACS), new revascularization, stroke and death of cardiovascular origin.

**Results:** The study included 200 patients; 105 (52.5%) On-pump and 95 (47.5%) Off-pump. Mean logistic Euroscore was 2.43% (Standard deviation 3.85%), with a mean age of 57.26 years (Standard deviation 5.96 years). Mean follow-up was 29 months (18-41 months). Off-pump patients had significantly less adverse events (4.2% Off-pump; 17.1% On-pump;  $P=0.004$ ), with a significant decrease in hospital

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: jose.lm78@icloud.com (J. López).



---

## **ANEXO 2. TRABAJOS ACEPTADOS COMO COMUNICACIÓN ORAL RELATIVOS AL PRESENTE TRABAJO**

1. Páginas 185-187: Jose López Menéndez, Francisco Callejo Magaz, Carlos Morales Pérez y Juan Carlos Llosa Cortina. Efecto a largo plazo de la insuficiencia renal crónica en la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes intervenidos de revascularización coronaria aislada. Congreso de la SEC. Valencia. Octubre 2013.

2. Páginas 189-193: José López Menéndez, Carlos Morales Pérez, Francisco Gosalbez Jorda, Francisco Callejo Magaz, Ana Barral Varela, Juan Carlos Llosa Cortina. ¿Está justificada la cirugía sin bomba en pacientes de bajo riesgo? Comparación de los resultados a largo plazo de la cirugía coronaria con bomba frente a sin bomba en pacientes jóvenes. XXII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Santiago 2014. **TRABAJO PREMIADO COMO MEJOR COMUNICACIÓN ORAL EN CIRUGÍA CORONARIA.**



## EFECTO A LARGO PLAZO DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN LA APARICIÓN DE NUEVOS EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES INTERVENIDOS DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA AISLADA

**Introducción:** La insuficiencia renal (IR) se asocia a una mayor mortalidad tras cirugía de revascularización coronaria. Su influencia en la aparición a largo plazo de eventos cardiovasculares en los pacientes intervenidos es menos conocida.

**Material y métodos:** Análisis retrospectivo de todos los pacientes con IR intervenidos de cirugía de revascularización coronaria aislada durante los años 2009 y 2010. El aclaramiento de creatinina se calculó empleando la fórmula de Cockcroft-Gault. Se realizó un seguimiento clínico a través de entrevista telefónica, analizando la aparición de eventos cardiovasculares mayores (reingreso por síndrome coronario agudo, nueva revascularización, infarto o muerte de origen cardiovascular).

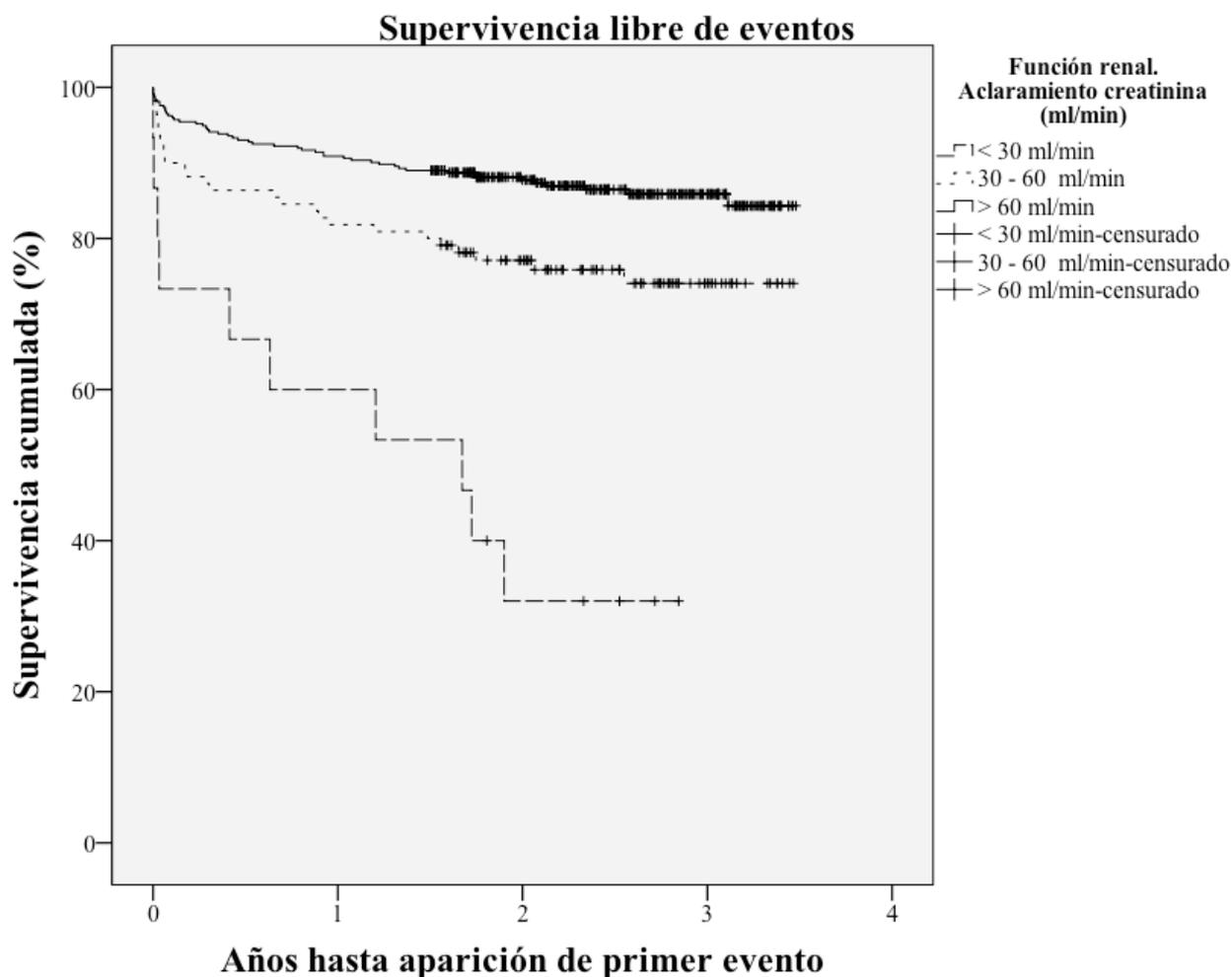
**Resultados:** Fueron intervenidos 125 pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min, con una mortalidad precoz del 9,6% (mortalidad 2,9% en pacientes sin IR;  $p < 0,0001$ ). Fueron dados de alta hospitalaria 113 pacientes.

La duración media del seguimiento desde la intervención fue de 29,97 meses (desviación estándar 6,01 meses), contactando con el 92,9% de los pacientes. Los pacientes con IR presentaron una tasa de eventos significativamente mayor (figura 1) que los pacientes con función renal normal (22,1% frente al 10,8%;  $p = 0,002$ ). Tuvieron una tasa significativamente mayor de nuevas revascularizaciones (9,7% frente a 3,3 %;  $p = 0,006$ ) y muerte de origen cardiovascular (8,0% frente a 2,8%;  $p = 0,014$ ).

En el análisis multivariante mediante regresión de Cox (tabla 1), la IR fue un factor independiente asociado con una mayor tasa de aparición de eventos (hazard ratio 1,828;  $p = 0,05$ ). Los factores asociados con una mejor evolución de los pacientes con IR fueron el uso de arteria mamaria izquierda (hazard ratio 0,516;  $p = 0,038$ ), la

revascularización completa (hazard ratio 0,562;  $p=0,029$ ), el uso postoperatorio de betabloqueantes (hazard ratio 0,525;  $p=0,012$ ) y la doble antiagregación mantenida durante el primer año postoperatorio (hazard ratio 0,489;  $p=0,021$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con IR presentan una evolución significativamente peor que aquellos con función renal conservada. En pacientes con IR, se asocian a una menor aparición de eventos el uso de arteria mamaria izquierda, la revascularización completa, el uso postoperatorio de betabloqueantes y doble antiagregación mantenida el primer año postoperatorio.





La Sociedad Española de Cardiología certifica que:

la Comunicación Mini Oral titulada

**Efecto a largo plazo de la insuficiencia renal crónica en la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes intervenidos de revascularización coronaria aislada**

firmada por los siguientes autores

José López Menéndez(1), Francisco Callejo Magaz(1), Carlos Morales Pérez(1) y Juan Carlos Llosa Cortina(1) del (1)Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias)

ha sido presentada en SEC 2013 - El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares, celebrado en Valencia del 24 al 26 de octubre de 2013

Valencia, a 26 de octubre de 2013

Vicente Bertomeu Martínez  
Presidente de la SEC



**¿Está justificada la cirugía coronaria sin bomba en pacientes de bajo riesgo? Comparación de los resultados a largo plazo de la cirugía con bomba frente a sin bomba en pacientes jóvenes.**

**Objetivo:** La revascularización coronaria sin empleo de circulación extracorpórea (CEC) reduce la morbimortalidad postoperatoria en pacientes de alto riesgo, pero publicaciones recientes han señalado una mayor aparición tardía de eventos adversos. Para evaluar la seguridad de la técnica en pacientes de bajo riesgo, analizamos los resultados a medio-largo plazo en pacientes jóvenes.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, incluyendo todos los pacientes menores de 65 años, intervenidos de revascularización coronaria aislada durante el 2009 y 2010. Se agruparon en revascularización con o sin CEC. Se realizó seguimiento clínico a largo plazo. El objetivo primario consistió en el evento combinado de reingreso hospitalario por síndrome coronario agudo (SCA), nueva revascularización, accidente cerebrovascular o muerte de origen cardiovascular.

**Resultados:** El estudio incluyó 200 pacientes, 105 (52,5%) con bomba y 95 (47,5%) sin CEC. El Euroscore logístico medio fue 2,43% (Desviación estándar 3,85%), con una edad media de 57,26 años (Desviación estándar 5,96 años). El seguimiento medio fue de 29 meses (18 - 41 meses). Los pacientes intervenidos sin CEC presentaron significativamente menos eventos (4,2% frente a 17,1%,  $p=0,004$ ), con descenso significativo de reingresos por SCA (1,1% frente a 7,6%,  $p=0,037$ ) y muerte de origen cardiovascular (1,1% frente a 6,7%,  $p=0,043$ ).

En el análisis de supervivencia, la cirugía sin CEC fue un factor significativamente asociado a un mejor pronóstico (Hazard ratio 0,246;  $p=0,011$ ).

**Conclusión:** La cirugía de revascularización coronaria sin CEC no se asocia a peores resultados a largo plazo que la revascularización con CEC en pacientes menores de 65 años.





**XXII Congreso Nacional**  
de la Sociedad Española de Cirugía  
TORÁCICA-CARDIOVASCULAR



SANTIAGO | 18 AL 20 JUNIO  
de COMPOSTELA | 2014

## CERTIFICADO

La comunicación titulada:

**¿ESTÁ JUSTIFICADA LA CIRUGÍA SIN BOMBA EN PACIENTES DE BAJO RIESGO? COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO DE LA CIRUGÍA CORONARIA CON BOMBA FRENTE A SIN BOMBA EN PACIENTES JÓVENES.**

de la que son autores:

**López Menéndez J., Morales Pérez C., Gosalbez Jorda F., Callejo Magaz F., Barral Varela A., Llosa Cortina J.C.**

ha sido presentada de forma **ORAL** en el **XXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular**, celebrado en Santiago de Compostela del 18 al 20 de junio de 2014

Dr. D. Angel L. Fernández González  
Presidente SECTCV

Secretaría técnica:





**XXII Congreso Nacional**  
de la Sociedad Española de Cirugía  
TORÁCICA-CARDIOVASCULAR



## PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN DE CIRUGÍA CORONARIA

Patrocinado por



Lupas quirúrgicas valoradas en 3.000 Euros

**¿ESTÁ JUSTIFICADA LA CIRUGÍA SIN BOMBA EN PACIENTES DE BAJO RIESGO ?**

**COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO DE LA CIRUGÍA CORONARIA CON BOMBA FRENTE SIN BOMBA EN PACIENTES JÓVENES**

del que son autores:

**JOSÉ LÓPEZ MENÉNDEZ**

Dr. D. Ángel Fernández González  
Presidente SECTCV

**SANTIAGO** | 18 AL 20 JUNIO  
de COMPOSTELA | **2014**

