Fundació
La Marató de TV3
21º SIMPOSIUM
Enfermedades del corazón

SEGURIDAD, EFECTIVIDAD, COSTE-EFECTIVIDAD A MEDIO Y LARGO PLAZO DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON LEVANTAMIENTO DEL SEGMENTO ST EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Ignacio Ferreira González
Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron

1. Resumen

La duración del tratamiento doble antiagregante (DAG: aspirina + antiagregante oral de la clase de las tienopiridinas) en los pacientes que después de un síndrome coronario agudo han sido sometidos a revascularización percutánea es un tema controvertido. Esto se debe a la coexistencia de dos riesgos contrapuestos: el riesgo de un evento isquémico (que el tratamiento pretende prevenir) y el riesgo de un evento hemorrágico (que ocasionalmente el tratamiento puede provocar). En la mayoría de los casos, excepto si hay un riesgo hemorrágico evidente (por ejemplo, pacientes que toman también un fármaco anticoagulante), la duración recomendada del tratamiento es de 12 meses, pero algunos estudios recientes han mostrado que una duración de 6 meses podría ser suficiente y que esta depende del tipo de stent implantado en los individuos tratados (liberadores de fármacos *vs.* convencionales). Sin embargo, algunos ensayos clínicos y estudios observacionales sugieren que en pacientes sin riesgo hemorrágico sería efectivo prolongar la doble antiagregación incluso más allá de los 12 meses. En definitiva, en estos momentos hay confusión sobre cuál es la estrategia más efectiva y segura para el paciente respecto a la duración de la doble antiagregación.

En Cataluña disponemos de fuentes de información a nivel poblacional que facilitan enormemente el estudio de los resultados de atención sanitaria a pacientes que sufren un infarto: el registro del Código IAM, que funciona desde el año 2010 y recoge datos de la fase aguda de todos los episodios de IAM que se producen en el territorio, y el programa PADRIS, que permite relacionar los datos de salud de toda la población procedentes de diferentes fuentes.

Utilizando estas dos fuentes, el proyecto VESA ha permitido ampliar la información recogida en el registro del Código IAM y vincular los episodios de infarto acaecidos entre los años 2010 y 2017 con los datos de episodios hospitalarios relacionados con eventos isquémicos (infarto, ictus, nueva revascularización coronaria) o hemorrágicos (ictus hemorrágico, hemorragia digestiva u otras hemorragias que requieren ingreso hospitalario) y con los datos de dispensación farmacéutica de fármacos antiagregantes y anticoagulantes y otros fármacos de prevención secundaria del IAM.

Así, hemos podido responder a dos peguntas de investigación principales:

1. ¿Cuál es la efectividad (fuera del contexto de los ensayos clínicos controlados) en términos de incidencia de eventos cardiovasculares y la seguridad en términos de incidencia de eventos hemorrágicos de diferentes duraciones de DAG en un escenario clínico real? Queremos responder a esta pregunta globalmente y también por determinados subgrupos de pacientes: en función del tipo de stent que lleven los pacientes (liberadores de fármacos y convencionales), y en función de si, además del tratamiento antiagregante, el paciente necesita tratamiento crónico con anticoagulantes.

2. ¿Cómo ha evolucionado a lo largo de los años la persistencia con DAG de los pacientes incluidos en el registro del Código IAM y cómo ha variado después de la difusión de las guías europeas de práctica clínica que recomiendan una duración del tratamiento de 12 meses?

Efectividad y seguridad en vida real de diferentes duraciones de DAG

Se analizaron los datos de 12.153 pacientes con indicación de DAG (excluyendo los que tenían contraindicación por alto riesgo hemorrágico y los que tuvieron un evento en el primer mes después del episodio índice), atendidos en los 10 centros de referencia del Código IAM entre los años 2010 y 2017.

Los pacientes se clasificaron y describieron en función de la duración, en meses, del tratamiento DAG (exposición): entre 0 y 3, entre 4 y 9, entre 10 y 14, y más de 14 meses. Se definió la variable de resultado principal compuesta como la aparición de un nuevo infarto de miocardio, un ictus isquémico o la muerte por cualquier causa.
El efecto de la exposición (tiempo de DAG) sobre la tasa de eventos se evaluó mediante el uso de modelos estructurales marginales basados en regresión de Cox. Estos modelos permiten incorporar efectos dependientes del tiempo y con ajuste mediante un modelo de propensión por el efecto de características basales, características que varían con el tiempo y la probabilidad de censura. Así pues, en vez de considerar la exposición a DAG como una variable constante (presente por definición en el 100% de los casos inicialmente), podemos modelizar el tiempo de exposición porque la unidad de análisis es el mes con tratamiento DAG y cada paciente

aporta información en el grupo "expuesto" mientras está en DAG y en el grupo de comparación cuando deja el tratamiento.

Persistencia con DAG tras revascularización percutánea en el paciente con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

Se analizaron los datos de 10.711 pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST atendidos en los 10 hospitales de referencia de la red del Código IAM de Cataluña entre los años 2010 y 2015 y que recibieron tratamiento de revascularización coronaria. Se determinó el tratamiento farmacológico prescrito durante los 12 meses posteriores al episodio índice y se definió como variable de resultado principal la dispensación de dos fármacos antiagregantes (aspirina + antiagregante oral de la clase de las tienopiridinas) hasta al menos el mes 11 a partir del mes correspondiente al episodio índice. Se consideró no persistencia cuando se producía un vacío en la dispensación de DAG de al menos 2 meses.

Se describieron las características de los pacientes en función de si persistían o no en DAG durante 12 meses y en función del año del episodio índice y se describió la proporción de pacientes "persistentes" en función del año del episodio.

Esta evolución de la persistencia se analizó mediante un modelo de series temporales interrumpidas basado en regresión logística, con ajuste por las características basales de los pacientes. Este modelo permite evaluar los factores asociados con la persistencia y con su evolución y determinar si un evento ocurrido en un punto en el tiempo (publicación de las guías europeas de práctica clínica en 2013) ha influido en esta evolución.

2. Resultados obtenidos

Efectividad y seguridad en vida real de diferentes duraciones de DAG

En la tabla puede observarse el efecto protector de la DAG sobre la incidencia de evento (infarto, ictus o muerte por cualquier causa) y la importancia de este efecto cuando el tratamiento se sigue durante un período entre 4 y 9 meses (respecto a un período inferior), aunque luego la magnitud del efecto se va perdiendo, hasta que ya

no se observa efecto beneficioso del tratamiento DAG por un período de 14 meses o más.

	Efecto crudo		**Efecto ajustado**	
	HR (IC95%)	**p-valor**	**HR (IC95%)**	**p-valor**
Exposición (ref = ≤3m)				
4-9 m	0,50 (0,38 – 0,66)	<0,001	0,33 (0,25-0,44)	<0,001
10-14 m	0,77 (0,54 – 1,10)	0,146	0,56 (0,39-0,82)	0,003
>14m	1,60 (1,25 – 2,05)	<0,001	1,22 (0,92-1,61)	0,162

Tabla. Efecto crudo y ajustado del tratamiento con DAG durante diferentes períodos sobre la aparición de eventos isquémicos (infarto o ictus) o muerte por cualquier causa.

Un resultado similar se observa tanto en el subgrupo de pacientes con stent liberador de fármacos como en los que incorporan un stent metálico convencional.

Persistencia con DAG tras revascularización percutánea en el paciente con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

La proporción de pacientes en DAG a los 12 meses del episodio índice creció significativamente desde el 58% en 2010 hasta el 73% en 2015. El mayor crecimiento se observó entre 2014 y 2015, dos años después de la publicación de las guías europeas de práctica clínica (figura).

Por otro lado, observamos que, aparte de la tendencia temporal que empezó en 2014, existían otros factores relacionados con una mayor persistencia: ser portador de un stent liberador de fármacos respecto a un stent convencional (OR = 1,90, IC95%: 1,50-2,40), llevar un mayor número de stents (1,22; 1,13-1,32), tener una prescripción al alta de Prasugrel en vez de Clopidogrel (1,59; 1, 36-1,86), tener una recomendación explícita de administración DAG durante 12 meses al alta de la fase aguda (5,76; 3,26-10,2), manifestar hipercolesterolemia (1,19; 1,08-1,31), antecedente de bypass (1,85; 1,09-3,14) y tener dos o más vasos tratados (1,21; 1,10-1,33). También se observó gran variabilidad en la persistencia según el centro de referencia de la red del Código IAM donde los pacientes eran atendidos, variabilidad que fue reduciéndose a lo largo del tiempo después de la publicación de las guías.

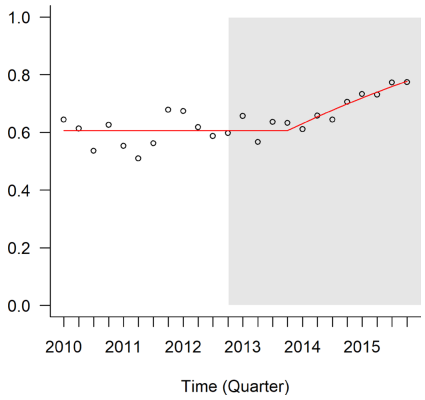

Figura. Proporción observada de pacientes que persisten con DAG durante 12 meses en cada trimestre y estimación según el modelo de serie temporal interrumpida definiendo un período de latencia de un año desde 2013 (publicación de la guía europea de práctica clínica).

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

El hallazgo principal del estudio es que en vida real, en general, no se observa un efecto beneficioso de la DAG en un régimen de tratamiento de 14 meses o más, reforzándose por tanto la idea de que alargar la terapia más allá de un año no aporta ningún beneficio y solo se asocia al riesgo inherente de hemorragia que conlleva el tratamiento en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y han sido sometidos a un procedimiento de revascularización percutánea con implantación de stent. Este resultado, obtenido sobre una cohorte exhaustiva y no seleccionada de más de 10.000 pacientes sin riesgo hemorrágico importante, aporta una información relevante que debe servir para matizar algunas de las recomendaciones de las guías de práctica clínica y de consensos que abogan por la prolongación más allá del año de la DAG. Creemos que esta estrategia, a partir de los resultados del presente estudio, debe considerarse de forma cuidadosa y únicamente en pacientes seleccionados. Así pues, los resultados del presente estudio pueden contribuir a la reducción del tiempo efectivo de DAG a partir del año de infarto con elevación del ST. De ahí se derivarán dos impactos reseñables:

1. En seguridad. La guía de práctica clínica de 2017 recomienda alargar la DAG en pacientes de bajo riesgo hemorrágico y de alto riesgo isquémico (unos 950 pacientes estarían en esta categoría cada año en Cataluña). En un escenario conservador, si la tasa de hemorragia esperable en esta población atribuible a la DAG es de 3,6/1.000

pacientes al año, una reducción de 6 meses de DAG podría redundar en un ahorro de 1,8 hemorragias mayores cada año.

2. Económico. En el mismo escenario, considerando que el precio del Ticagrelor es de 89,61 €/mes, una reducción de 6 meses de DAG en este mismo grupo de pacientes redundaría en un ahorro para el sistema de salud y/o para el paciente (dependiendo del nivel de copago farmacéutico) de unos 500.000 € anuales.
En el futuro se prevé analizar con mayor detalle el impacto económico, así como en términos de salud, los cambios en el régimen de DAG en el contexto de la sanidad pública catalana.

A pesar del efecto beneficioso demostrado de la DAG hasta 12 meses, confirmado en vida real en el presente estudio, hemos estimado una tasa de persistencia con el tratamiento DAG que no es óptima (73% en 2015). Esto indica que hay un período de latencia antes de observarse una reacción por parte del sistema de salud a este tipo de recomendaciones y que se precisa un período aún más largo para alcanzar niveles de cumplimiento razonables. En nuestro estudio hemos observado que una acción que mejora la persistencia consiste simplemente en recomendar una pauta adecuada de tratamiento al alta del hospital de agudos. Los resultados indican que muy probablemente los médicos que prescriben los fármacos en la comunidad después de la fase aguda confían y reproducen la recomendación efectuada por el especialista.

Un objetivo operativo del proyecto, más allá de su relevancia para el conocimiento y la práctica clínica, es el de facilitar y promover el uso de datos clínicos y administrativos de base poblacional en investigación cardiovascular y en investigación sobre terapia farmacológica. El proyecto ha contribuido a ello gracias a las siguientes actividades:

- La presentación del estudio en una reunión científica de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), cuyo fin era la optimización de la investigación en vida real sobre síndrome coronario agudo, derivando en la incorporación de los datos del estudio en un metarregistro promovido por la SEC que analizará conjuntamente datos de diferentes registros de diferentes comunidades autónomas.

- Gracias en parte a la incorporación, en el equipo investigador, de personas implicadas en la gestión del sistema de salud y responsables del registro del Código IAM, el

proyecto ha contribuido a la mejora de dicho registro, una de las herramientas fundamentales para la evaluación y la mejora continua del proceso asistencial del IAM. En concreto, durante el curso del estudio se observó la necesidad de incorporar nuevas variables al registro, definidas en el proyecto VESA, sobre antecedentes y sobre el tipo de tratamiento recibido, porque tenían un impacto sobre el régimen farmacológico en el postinfarto y en el pronóstico de los pacientes.

- Los propios conocimiento y experiencia nos han permitido diseñar un nuevo proyecto que utilizará también datos del registro del Código IAM y del PADRIS: análisis del impacto del nivel socioeconómico en la atención aguda y postaguda, el cumplimiento terapéutico y el resultado clínico del IAM, a partir del cual seguiremos evaluando la calidad y el resultado de la asistencia del IAM en Cataluña. El proyecto fue seleccionado en convocatoria competitiva de proyectos de investigación 2019 del Comité Científico del Código IAM.

4. Bibliografía científica generada

Ribera A, Ferreira-González I, Marsal JR, Oristrell G, Faixedas MT, Rosas A, Tizón-Marcos H, Rojas S, Labata C, Cardenas M, Homs S, Tomas-Querol C, Garcia-Picart J, Gomez-Hospital JA, Pijoan JI, Masotti M, Mauri J Garcia-Dorado D on behalf of the VESA Study and Codi IAM Investigators.
Persitence with dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute coronary syndrome: a population-based cohort study in Catalonia (Spain).
BMJ Open 2019; 9 e028114. doi:10.1136/bmjopen-2018-028114

Dos artículos en fase de redacción del manuscrito:

Effectiveness of different dual antiplatelet duration regimens □lter percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment-elevation acute myocardial infarction.

Validity of DAPT score to predict late ischemic and hemorrhagic events in patients with ST-segment-elevation acute coronary syndrome.