

Lo mejor del Congreso de la AHA 2014

Dras. Agustina Bonino¹, Fabiana Narbondo²

El Congreso de la American Heart Association (AHA) 2014 tuvo lugar en la ciudad de Chicago entre el 15 y 19 de noviembre, con más de 17.000 asistentes, representantes de más de 100 países y la participación masiva de profesionales médicos en forma virtual en conferencias y debates. Las Sesiones Científicas incluyeron cinco días de formación integral a través de más de 5.000 presentaciones, con 1.000 profesores invitados, 4.000 resúmenes y más de 200 exposiciones acerca de lo último en tecnología cardiovascular y recursos.⁽¹⁾

Realizaremos un breve resumen de algunos de los principales trabajos científicos presentados durante este evento que sin duda tendrán una influencia importante en el futuro próximo de la cardiología mundial.

1. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors. Presentado por el Dr. Kazuyuki Shimada. Tochigi, Japón.
2. Cardiothoracic Surgical Trials Network: Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. Presentado por la Dra. Annetine Gelijns. Nueva York, Estados Unidos.
3. IMPROVE-IT: IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial. Presentado por el Dr. Christofer Cannon. Massachusetts, Estados Unidos.
4. The Incidence of Infective Endocarditis in England is Increasing - An Assessment of the Impact of Cessation of Antibiotic Prophylaxis Using Population Statistics. Presentado por el Dr. Mark J. Dayer. Taunton, Inglaterra.
5. ISAR-SAFE: Safety and Efficacy of Six Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (DES). Presentado por la Dra. Stefanie Schüpke. Múnich, Alemania.
6. ITALIC: Is There A LIfe for DES after discontinuation of Clopidogrel. Presentado por la Dra. Martine Gilard. Brest, Francia.
7. DAPT: Dual Antiplatelet Therapy. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. Presentado por los Dres. Laura Mauri y Dean J. Kereiakes. Massachusetts, Estados Unidos.
8. TL-PAS: TAXUS Liberte post aprobación. Presentado por el Dr. Kirk Garratt. Nueva York, Estados Unidos.

Los datos fueron obtenidos en parte de las presentaciones verbales o de revistas científicas en formato electrónico dado que algunos de los ensayos no se han publicado aún en su versión final.

1. Editora Adjunta, Revista Uruguaya de Cardiología.

2. Pasante, Consejo Editorial, Revista Uruguaya de Cardiología.

Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors.

Estudio diseñado con el objetivo de evaluar si la prevención primaria con aspirina a bajas dosis (100 mg/día) podría reducir el riesgo combinado de muerte por causas cardiovasculares, accidente cerebrovascular (ACV) no mortal e infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal en pacientes japoneses (edad ≥ 60 años) con hipertensión, dislipemia o diabetes mellitus (DM) ⁽²⁾.

Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos que se llevó a cabo en 1.007 clínicas de Japón que ofrecen atención ambulatoria rutinariamente a pacientes hipertensos, dislipémicos o diabéticos. Fue interrumpido precozmente dada la baja tasa de eventos registrada, después de una mediana de seguimiento de 5,02 años. Hasta ese momento fueron aleatorizados un total de 14.658 sujetos en una relación 1:1 a recibir aspirina 100 mg/día o a no recibirla, además del tratamiento habitual de dichos factores de riesgo ^(2,3).

Las características de la población fueron similares entre ambos brazos de tratamiento. Cerca de 55% de los sujetos eran mayores de 70 años de edad, aproximadamente 85% eran hipertensos, 34% DM y 72% dislipémicos. Los tres factores de riesgo estaban presentes en el 20% de los casos. Cerca de 13% eran fumadores y 27% presentaban antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (CV) prematura ⁽³⁾.

El objetivo primario fue un compuesto de muerte por causas cardiovasculares (IAM, ACV y otras), ACV no fatal (isquémico o hemorrágico, incluyendo eventos cerebrovasculares no definidos), e IAM no fatal. El objetivo secundario principal fue también un compuesto que incluyó los eventos del objetivo primario asociados a: accidente isquémico transitorio (AIT), ángor y enfermedad aterosclerótica que requiere cirugía o intervención. Los demás objetivos secundarios incluyeron los puntos finales individuales ⁽²⁾.

El objetivo primario fue similar entre el grupo aspirina versus el grupo sin aspirina (2,8% versus 3,0%, hazard ratio [HR] 0,94; 95% intervalo de confianza [IC] 0,77-1,15, $p = 0,54$). La muerte CV (0,86% versus 0,78%, $p = 0,89$) y la enfermedad cerebrovascular no fatal (1,65% versus 1,64%, $p = 0,78$) fueron similares; mientras que el IAM no fatal (0,3% versus 0,6%, $p = 0,019$) y el AIT (0,26% versus 0,49%, $p = 0,044$) fueron menores en el grupo aspirina. La hemorragia extracraneal grave fue mayor en el grupo de aspirina (0,86% versus 0,51%, HR 1,85; IC 95%: 1,22 a 2,81; $p = 0,004$). Las tasas de hemorragia intracraneal fueron similares (0,07%

frente a 0,07%). Numerosos efectos secundarios gastrointestinales incluyendo malestar abdominal, acidez estomacal, úlceras, esofagitis por reflujo, hemorragia gastrointestinal y gastritis erosiva fueron todos, en forma individual, mayores en el grupo de pacientes tratados con aspirina ($p < 0,05$ para todos) ^(2,3).

Cuando se añadieron AIT, ángor y enfermedad aterosclerótica al objetivo primario, ambos brazos de tratamiento se mantuvieron sin diferencias significativas. Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos para la mortalidad por cualquier causa, la muerte por enfermedad CV, la muerte por causas distintas a la enfermedad CV, enfermedad cerebrovascular no fatal (isquémico o hemorrágico), ángor y las enfermedades ateroscleróticas que requieren cirugía o intervención. Sin embargo, la aspirina redujo significativamente el riesgo de IAM no fatal (0,30% [IC 95% 0,19%-0,47%] de la aspirina versus 0,58% [IC 95% 0,42%-0,81%] sin aspirina; HR 0,53 [IC 95% 0,31-0,91]; $p = 0,02$) y AIT (0,26% [IC 95% 0,16%-0,42%] de la aspirina versus 0,49% [IC 95% 0,35%-0,69%] sin aspirina; HR 0,57 [IC 95% 0,32-0,99]; $p = 0,04$) ^(2,3).

Los resultados de este ensayo indican que la aspirina con cubierta entérica a dosis bajas no es superior a la ausencia de tratamiento con aspirina en la reducción de eventos cardiovasculares como estrategia de prevención primaria en sujetos japoneses de edad avanzada. Se registraron reducciones en el riesgo de IAM no fatal y AIT, pero este resultado fue opacado por un aumento de la hemorragia extracraneal incluyendo sangrado gastrointestinal y otros numerosos efectos secundarios gastrointestinales. Los resultados de este estudio son más o menos acordes con los datos de prevención primaria con aspirina en otras poblaciones. Parece haber una reducción modesta en IAM/ACV isquémico, pero con un mayor riesgo de sangrado en la mayoría de los estudios ⁽³⁾.

Una limitación de este estudio a tener en cuenta es la disminución del nivel de adherencia con bajas dosis de aspirina diarias en el grupo de aspirina (cayendo a 76% en el quinto año) y el aumento en su administración diaria en el grupo sin tratamiento con aspirina (alcanzando 10% en el quinto año). Además, debido a que los participantes no fueron cegados, es posible que los pacientes que recibieron aspirina tuvieran más probabilidades de reportar eventos adversos que se cree que están relacionados con el tratamiento con aspirina, en relación con los que no recibieron tratamiento ⁽²⁾.

Los autores tienen planes de realizar más análisis para establecer si la aspirina tiene efectos beneficiosos en determinados subgrupos de pacientes. Existe la posibilidad de que la reducción no significativa en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares obtenida se asocie a un inadecuado poder estadístico alcanzado, en lugar de una ausencia de efecto beneficioso de la aspirina. Sin embargo, si el resultado se hubiese convertido en estadísticamente significativo a través de la prolon-

gación del estudio, la importancia clínica de la aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares habría sido menor a la prevista originalmente⁽²⁾.

Otros estudios de prevención primaria con aspirina, como ASCEND, Aspree y ACCEPT-D, están en curso, incluyendo poblaciones predominantemente occidentales⁽²⁾. Debemos esperar estos resultados para determinar cuál será la conducta más adecuada para cada paciente.

Cardiothoracic Surgical Trials Network: Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation

Si bien la insuficiencia mitral (IM) isquémica está asociada a un aumento de la morbimortalidad en los pacientes intervenidos quirúrgicamente con IM moderada, los beneficios de añadir reparación de la válvula mitral (RVM) a la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) son inciertos^(4,5). Con el objetivo de dilucidar este problema, y con la hipótesis de que la CRM combinada a la RVM es superior a la CRM aislada, se diseñó el Cardiothoracic Surgical Trials Network, el cual fue presentado por la Dra. Annetine Gelijns y de forma simultánea publicado en el *New England Journal of Medicine* (NEJM)⁽⁴⁾.

Se asignó de manera aleatoria a 301 pacientes con enfermedad arterial coronaria multivazo e IM isquémica moderada a CRM aislada (n=151) o CRM asociada a RVM (n=150), con un seguimiento de 12 meses. Las características basales de la población fueron similares en ambos grupos. Edad media 65 años, 32% mujeres, 32% insuficiencia cardíaca (IC) CF III/IV, 45% DM, 3% antecedentes de CRM, 16% antecedentes de intervención coronaria percutánea (ICP), y 8% ACV. El volumen telesistólico del ventrículo izquierdo indexado (VTSVI) medio preoperatorio fue aproximadamente de 57 ml/m², con una fracción de eyección (FE) media de 40%. La fibrilación auricular (FA) fue más común en pacientes sometidos a CRM aislada (23,3% versus 12,8%, p = 0,02), pero las tasa de procedimientos de Maze fue aproximadamente de 8% en ambos brazos. El número medio de puentes coronarios por paciente fue de 3,2. La duración del clampeo aórtico fue de 75 versus 117 min, p < 0,001, y el tiempo de circulación extracorpórea (CEC) 107 versus 163 min, p < 0,001, siendo ambos significativamente menores en el brazo CRM aislada^(4,6).

El objetivo primario fue el grado de remodelado inverso del ventrículo izquierdo (VI) al año, medido según los cambios en el VTSVI. Este objetivo se analizó utilizando el test de Wilcoxon rank en el que las muertes se clasificaron como el rango VTSVI

más bajo. Los objetivos secundarios fueron los eventos adversos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores (MACE), mortalidad por todas las causas, IM residual, eventos adversos serios, reingresos y calidad de vida⁽⁴⁾.

Los resultados mostraron que a los 12 meses, el VTSVI medio entre los pacientes supervivientes fue de 46,1 ± 22,4 ml/m² en el grupo de CRM aislada y de 49,6 ± 31,5 ml/m² en el grupo del procedimiento combinado (cambio medio desde la inclusión -9,4 y -9,3 ml/m², respectivamente). El análisis basado en rango del VTSVI al año (incorporando las muertes) no demostró diferencias significativas entre los grupos (z score: 0,50; p = 0,61)⁽⁴⁾.

De acuerdo a los objetivos secundarios, la mortalidad por todas las causas fue similar a los 30 días (2,7% CRM aislada versus 1,3% CRM/RVM, p = 0,68) y al año (7,3% versus 6,7% respectivamente, HR para RVM: 0,90; [IC 95% 0,38-2,12]; p = 0,81). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a eventos adversos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores al año (25,2% versus 25,3%; HR, 0,99; [IC95%, 0,62-1,59]; p = 0,97), ACV (1,3% versus 4,0%, p = 0,17) o reingresos por IC (13,2% versus 14,7%, p = 0,72)⁽⁴⁾.

La incorporación de la RVM se asoció a un mayor tiempo de CEC (p < 0,001), mayor estancia hospitalaria tras la cirugía (9,4 versus 11,3 días, p = 0,002), y a mayores eventos neurológicos (3,1% versus 9,6%, p = 0,03). La IM moderada o severa residual fue menor en el grupo de procedimiento combinado que en el de CRM aislada (11,2% versus 31,0%; p < 0,001). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la medida de la percepción de calidad de vida de acuerdo al cuestionario de Minnesota de IC⁽⁵⁾.

Los autores concluyen que en pacientes con IM isquémica moderada, la adición de RVM a la CRM no resultó en un mayor grado de remodelado inverso del VI. La reparación de la válvula mitral se asoció a una reducción en la prevalencia de IM modera-

da o severa, pero con un aumento del número de eventos inapropiados. Por tanto, a un año, este estudio no demostró una ventaja clínica significativa en añadir la reparación de la válvula mitral a la CRM⁽⁴⁾.

Una limitación importante de este estudio es que el objetivo primario no incluye un criterio de valoración clínica. Un punto final de mortalidad requeriría varios miles de pacientes y varios años de seguimiento. Además los datos presentados corresponden a los resultados al año. La Dra. Annetine Gelijns agrega durante su presentación que “el seguimiento se está prolongando hasta un total de dos años, período tras el cual se evaluarán parámetros clínicos y de persistencia en la mejora observada en la IM residual a un año”⁽⁷⁾.

En el mismo número del NEJM, donde fue publicado el trabajo, el Dr. Thoralf M. Sundt, del Departamento de Cirugía del Hospital General de Massachusetts, agregó en un comentario editorial: “Este estudio es una contribución notable. Existen

escasos trabajos prospectivos y aleatorizados acerca de enfermedad valvular de cualquier tipo y menos aun que involucren técnicas quirúrgicas. The Cardiothoracic Surgical Trials Network fue realizado para salvar esta deficiencia y ha dado muestra de ello”, y agregó “si bien es cierto que el resultado negativo es decepcionante para el cirujano que tiene la esperanza de arreglar el problema directamente, y a pesar que va en contra de la intervención quirúrgica en la patología valvular, no puede decirse que es totalmente inesperado, dada una serie de estudios observacionales publicados hace años con los mismos resultados”. Y para finalizar se pregunta: “¿Este resultado sin diferencias significativas entre las dos estrategias de tratamiento quirúrgico pone fin al debate? Desafortunadamente, pienso que no”⁽⁸⁾.

En el momento actual, con evidencia escasa y contradictoria, este trabajo supone un aporte importante en la materia. Son escasos los ensayos clínicos aleatorizados acerca de este tema, y en este encontramos un diseño cuidadoso y riguroso.

IMPROVE-IT: IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

Este trabajo ha sido una de las estrellas del congreso, muy esperado por su relevancia clínica, y vuelve a poner el foco en el tratamiento para la reducción del colesterol LDL (c-LDL) con un fármaco ya conocido.

Si bien es sabido que la reducción del c-LDL con la terapia con estatinas ha demostrado mejorar los resultados cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria, al iniciarse durante la fase crónica y estable o en el momento del síndrome coronario agudo (SCA), otros fármacos hipolipemiantes no han demostrado eficacia comparable. Con el fin de probar la hipótesis de que la adición de ezetimibe a las estatinas pudiera ser superior a la simvastatina aislada en reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con SCA reciente, se diseñó este estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego^(9,10).

Se incluyeron 18.444 pacientes (1.158 centros, en 39 países), tras un SCA y se aleatorizaron en una relación 1:1 a recibir ezetimibe 10 mg + simvastatina 40 mg (n=9.067) o simvastatina 40 mg sola (n=9.077). Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: un ingreso hospitalario por infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMcEST), infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMsEST), angina inestable (AI) menos de diez días antes de su aleatorización, mayores de 50 años y una de las siguientes condiciones: nueva alteración del segmento ST, troponinas positivas, DM, IAM previo, enfermedad arterial

periférica, o cerebrovascular, CRM más de tres años atrás, y enfermedad coronaria multivasa, con un c-LDL entre 50 mg/dl y 125 mg/dl (o 50-100 mg/dl si previamente estaban bajo tratamiento hipolipemiente). Los principales criterios de exclusión fueron: CRM para el tratamiento del SCA índice, tratamiento con estatinas más potentes que simvastatina 40 mg/día, aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min o hepatopatía activa. Los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de dos años y medio, y el estudio debía ser finalizado si más de 5.000 pacientes experimentaban un evento del objetivo primario^(9,11).

El objetivo principal del estudio fue un compuesto de muerte cardiovascular, IAM no fatal, rehospitalización por ángor inestable (AI), revascularización coronaria (≥ 30 días posrandomización) o ACV, según un comité de eventos clínicos ciego. Los objetivos secundarios fueron: 1) un compuesto de mortalidad por todas las causas, IAM, AI, revascularización coronaria y ACV; 2) un compuesto de revascularización coronaria urgente, IAM y muerte por cardiopatía isquémica, y 3) un compuesto de muerte CV, IAM, AI, todas las revascularizaciones (coronarias y no coronarias) y ACV. Además se consideró entre los objetivos la evaluación de la seguridad de ezetimibe^(9,12).

El seguimiento medio fue de 57 meses, consiguiéndose un seguimiento para el objetivo primario en 91% de pacientes, y de 97% para la superviven-

cia. El 42% de los pacientes abandonaron el tratamiento prematuramente en ambos grupos. Estaba previsto que si a lo largo del seguimiento los pacientes presentaban dos controles de LDL mayores a 79 mg/dl se duplicaría la dosis de simvastatina (80 mg) y esto ocurrió en 27% del brazo de simvastatina y en 6% del brazo combinado^(9,12).

Las características basales fueron similares en ambos grupos, edad media 64 años, 25% mujeres, 27% DM, 21% antecedentes de IAM. El 29% se presentaron con un IAMcEST, 47% IAMsEST, siendo la AI 24%. En 88% se realizó diagnóstico angiográfico y en 70% se realizó angioplastia coronaria^(9,12).

Los resultados fueron presentados por el Dr. Christopher P. Cannon, quien mostró cómo descendieron los niveles basales de c-LDL (desde 95 mg/dl en ambos brazos) a una media de 53,7 mg/dl en el grupo de tratamiento combinado versus 69,5 mg/dl en el brazo simvastatina (reducción mayor a 15 mg/dl), y cómo este descenso se observó ya al mes de tratamiento y se mantuvo durante el seguimiento. Al año, los triglicéridos también bajaron 16,7 mg/dl en el brazo combinado, mientras que el HDL aumentó 0,6 mg/dl^(9,12).

El objetivo principal fue significativamente menor en el brazo combinado en comparación con el brazo de simvastatina durante el seguimiento (32,7% versus 34,7%, HR 0,94, [IC 95% 0,89-0,99]; p = 0,016). Esto se corresponde a un número necesario a tratar de 50 pacientes para prevenir un evento. Los objetivos secundarios también fueron significativamente menores en el brazo combinado; el primer objetivo secundario se redujo 1,6% (reducción relativa de 5,2%, p = 0,034). El segundo se redujo 1,4%, que representa una reducción relativa de 8,8% (p = 0,016). El tercer objetivo secundario mostró una reducción absoluta del riesgo de 1,7% (reducción relativa de 5,5%, p = 0,035)^(9,11,12).

Analizando los objetivos individualmente, incluyendo IAM (13,1% versus 14,8%, p = 0,002), ACV (4,2% versus 4,8%, p = 0,05), ACV isquémico (3,4% versus 4,1%, p = 0,008), y muerte CV/IAM/ACV (20,4% versus 22,2%, p = 0,003), todos fueron significativamente menores en el brazo ezetimibe/simvastatina; sin embargo, no se encontraron diferencias en la muerte por cualquier causa (15,4% versus 15,3%, p = 0,78), muerte CV (6,9% versus 6,8%, p = 0,99) y necesidad de revascularización coronaria (21,8% versus 23,4%, p = 0,11). En

un análisis de subgrupos se destaca que los pacientes con DM obtuvieron mayores beneficios con ezetimibe/simvastatina (HR = 0,86; p = 0,023)^(9,13).

En cuanto al objetivo de seguridad, los efectos secundarios no mostraron diferencias significativas en ambos grupos (litiasis, alteraciones hepáticas, cáncer, rabdomiólisis, mialgias).

Al finalizar su exposición, el Dr. Cannon enfatizó: “IMPROVE-IT es el primer estudio en demostrar que la adición de otro fármaco no estatina a una estatina puede ayudar a mejorar los niveles de colesterol en los pacientes con problemas cardíacos. Ahora tenemos evidencia sólida de que niveles más bajos de c-LDL son buenos, e incluso que valores inferiores pueden ser aún mejores”, añadió⁽¹⁴⁾.

Luego de la presentación, el Dr. Patrick T. O’Gara, presidente de la American College of Cardiology, felicitó a los colegas que llevaron adelante este estudio y a los más de 18.000 pacientes que participaron en él, y añadió: “Este es el primer estudio en demostrar que la adición de un medicamento no estatina (ezetimibe) a una estatina (simvastatina) puede reducir los eventos cardiovasculares, especialmente el IAM y el ACV isquémico”, enfatizando que “es un estudio en pacientes de alto riesgo, ingresados por un SCA y, por lo tanto, en prevención secundaria; pero en la práctica no sabemos si esta combinación es mejor en cuanto a reducción de eventos que aquella recomendada actualmente tras un SCA (atorvastatina 80 mg/rosuvastatina 40 mg), ya que no fue diseñado para contestar esta pregunta. Si bien esta nueva información debería ser tomada en cuenta por el comité de redacción de las guías de directrices, las recientes guías ya ofrecen a los médicos la flexibilidad para considerar el uso de ezetimibe en algunos pacientes”. Y concluyó: “Los resultados de este ensayo no deben extrapolarse a pacientes de bajo riesgo ni en prevención primaria”⁽¹⁵⁾.

Como conclusión, el estudio IMPROVE-IT es el primero en esta última década que demuestra un beneficio clínico al añadir un hipolipemiante no estatina a una estatina, y contesta varias preguntas importantes. En primer lugar, bajar los niveles de c-LDL con un fármaco no estatina reduce los episodios cardiovasculares; en segundo lugar, bajar aún más el c-LDL (de 65 mg/dl a 50 mg/dl) aporta beneficio pronóstico, y, en tercer lugar, se confirma que ezetimibe tiene un perfil seguro.

The Incidence of Infective Endocarditis in England is Increasing - An Assessment of the Impact of Cessation of Antibiotic Prophylaxis Using Population Statistics

La profilaxis antibiótica (PA) durante procedimientos invasivos en pacientes con riesgo de desarrollar endocarditis infecciosa (EI) ha sido históricamente el enfoque de la prevención por más de 50 años, a pesar de no contar con evidencia sobre su eficacia. Los recientes cambios en las pautas de prevención han reducido en más de 80% el número de quienes recomiendan PA en Estados Unidos y Europa. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendó el cese completo de la PA en el Reino Unido en marzo de 2008. La American Heart Association en 2007 y la Sociedad Europea de Cardiología en 2009 realizaron recomendaciones similares, pero con cambios menos drásticas (interrupción de la PA en pacientes de riesgo moderado, pero continuaron recomendando profilaxis de EI en pacientes de alto riesgo)^(16,17).

Estos cambios pueden tener un impacto significativo en la incidencia de EI. Este estudio se diseñó con el objetivo de analizar el cambio en la prescripción de PA y describir la incidencia de EI en Inglaterra antes y después de la implementación de estas nuevas directrices⁽¹⁸⁾.

Se trata de un estudio retrospectivo, analizado como una serie de tiempo interrumpido para investigar el efecto de la PA versus ninguna profilaxis en la incidencia de EI en Inglaterra. Se analizaron los datos de prescripción de PA del 1º de enero de 2004 al 31 de marzo de 2013, y las altas hospitalarias de pacientes con diagnóstico primario de EI del 1º de enero del año 2000 al 31 de marzo de 2013. Se comparó la incidencia de EI antes y después de la introducción de las directrices NICE utilizando un análisis de regresión segmentada de las series de tiempo interrumpido⁽¹⁹⁾.

Se incluyeron un total de 19.804 casos, la indicación médica de PA para la prevención de EI disminuyó considerablemente después de la introducción de la guía NICE (media 10.900 [1º de enero de 2004

al 31 de marzo de 2008] versus 2.236 prescripciones por mes [1º de abril de 2008 al 31 marzo de 2013], $p < 0,0001$). A partir de marzo de 2008, el número de casos de EI aumentó significativamente por encima de la tendencia histórica proyectada, 0,11 casos por cada 10 millones de personas por mes (IC 95% 0,05-0,16, $p < 0,0001$). Para marzo de 2013, se reportaron 35 casos más al mes. Este aumento en la incidencia de EI fue significativo tanto para los individuos con alto riesgo de EI como para los de menor riesgo^(17,19).

En conclusión, luego de cinco años de implementación de la normativa NICE, se produjo una caída grande y significativa en la prescripción PA y un aumento significativo en la incidencia de EI, incluyendo personas de mayor y menor riesgo. A pesar de existir una asociación temporal, no se puede concluir que existe una relación causa-efecto⁽¹⁷⁾.

El Dr. Paul D. Thompson (Jefe de Cardiología del Hospital Hartford, Estados Unidos) en sus comentarios destacó que estos resultados no “prueban” que las directrices NICE son las culpables, pero sin duda dejan la sospecha de que este tipo de cambios tiene su papel, recalando la importancia de vigilar los resultados cuando se indican cambios de terapia: “...También debería recordarnos que las directrices no son infalibles y que en última instancia es responsabilidad del médico conocer al paciente y decidir si aplica o no las directrices en cada paciente individual”⁽¹⁷⁾.

Tal como se presentan, estos datos son insuficientes para alterar el peso de la evidencia en que se basan las pautas de profilaxis actuales y no deben determinar cambios en las prácticas de prescripción en este momento. Se requieren estudios prospectivos controlados y aleatorizados que apoyen esta evidencia y permitan pensar en un cambio de las directrices de profilaxis de EI⁽¹⁷⁾.

Antiagregación

Con un destacado lugar en estas Sesiones Científicas de la AHA, el tema de la antiagregación acaparó la atención a lo largo del primer día en los Late Breaking Trials. Se presentaron cuatro trabajos principales, con resultados controversiales.

ISAR-SAFE: Safety and Efficacy of Six Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (DES)

Las guías actuales recomiendan la doble terapia antiplaquetaria (DAPT) como mínimo durante 12 meses tras el implante de un stent liberador de drogas (DES). Pero la duración óptima de la misma aún es un tema controversial. Para intentar poner luz a esta cuestión se planteó la hipótesis de que en pacientes tras el implante de un DES, una duración de seis meses de DAPT con aspirina y clopidogrel no es inferior a una duración de 12 meses en términos de resultados clínicos⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

ISAR-SAFE es un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, con un total de 4.005 pacientes que fueron reclutados a los seis meses tras el implante de un DES y fueron aleatoriamente asignados a seis meses adicionales de tratamiento con clopidogrel (n=2.007) o placebo (n=1.997). Fue interrumpido precozmente dada la baja tasa de eventos registrada. Las características basales fueron similares en los dos grupos de tratamiento. Edad media 67 años, 19% mujeres, 25% FEVI reducida, 24% DM, 15% tabaquismo. La indicación de la intervención coronaria percutánea (ICP) fue por ángor estable (AE) en 48% de los casos, IAMcEST en 8% y IAMsEST en 32%. La enfermedad multivaso se observó en 62% de los pacientes, con la arteria descendente anterior (ADA) como vaso culpable en 40% y la arteria coronaria derecha (ACD) en 33%. El número medio de lesiones tratadas fue de 1,7, aproximadamente 1,45 stents/paciente. Solo el 10% tenía stent de primera generación^(19,20).

Como criterios de exclusión se consideraron: síntomas o signos de isquemia y/o lesiones angiográficas que requirieran revascularización, sangrado activo, diátesis hemorrágica, antecedente de sangrado intracraneal, IAMcEST y IAMsEST durante los seis meses tras el implante de DES, antecedente de trombosis intrasent, implante de DES en tronco coronario izquierdo en la intervención índice, anticoagulación oral, CRM planeada en los próximos seis meses con necesidad de interrumpir la terapia antiplaquetaria^(19,20).

El objetivo primario fue un compuesto de muerte, IAM, trombosis del stent, ACV y hemorragia mayor a los nueve meses después de la aleatorización (15 meses después del implante del DES). Los objetivos secundarios fueron estas mismas variables consideradas individualmente también a los nueve meses de la aleatorización (15 meses después del implante de DES)⁽¹⁹⁾.

Los resultados presentados por la Dra. Stefanie Schüpke mostraron que el objetivo primario fue similar en los dos brazos de tratamiento (1,5% versus 1,6%, p para no inferioridad < 0,001). El compuesto de muerte, IAM, ACV y trombosis del stent fue también similar (1,3% versus 1,5%, p = 0,59), al igual que los objetivos evaluados individualmente, concluyendo que el tratamiento con DAPT a seis meses mostró no inferioridad frente a 12 meses⁽¹⁹⁻²¹⁾.

ITALIC: Is There A Life for DES after discontinuation of Clopidogrel

Este estudio europeo, doble ciego, multicéntrico y aleatorizado, presentado por la Dra. Martine Gilard, y simultáneamente publicado en el Journal of the American College of Cardiology, fue diseñado para evaluar si una DAPT corta de seis meses es no inferior a 24 meses de tratamiento tras el implante de un DES de nueva generación (everolimus) en pacientes que no fueran resistentes al ácido acetilsalicílico (AAS). Tras el monitoreo inicial, 131 pacientes fueron clasificados como resistentes al AAS y, por lo tanto, no aleatorizados. Los 1.850 pacientes que no fueron resistentes al AAS se aleatorizaron en una relación 1:1 a recibir seis meses (n=926) o 24 meses (n=924) de DAPT. También fue

interrumpido precozmente dada la baja tasa de eventos registrada⁽²²⁾.

Ambas ramas de tratamiento tuvieron características similares: edad media 62 años, 20% mujeres, 54% FEVI >50%, 30% DM, 25% antecedente de ICP o CRM, 41% AE, 23% IAMsEST. El vaso culpable fue ADA en 73% y ACD en 53% de los casos⁽²²⁾.

Como criterios de exclusión se consideraron: ICP por IAM, ICP en tronco coronario izquierdo, uso de abciximab durante la ICP índice, antecedente de plaquetopenia <100.000/μl o diátesis hemorrágica, anticoagulación oral, contraindicación al AAS o clopidogrel (prasugrel o ticagrelor), antecedente de sangrado

gastrointestinal o urogenital, insuficiencia hepática severa, implante de DES el año previo^(22,23).

El objetivo primario fue un compuesto de muerte, IAM, nueva revascularización del vaso culpable (RVC) urgente, ACV o sangrado mayor según el score TIMI a los 12 meses. Los objetivos secundarios fueron: 1) un compuesto de muerte, IAM, RVC urgente, o sangrado TIMI a los 24 meses; 2) un compuesto de muerte, IAM, RVC urgente, o sangrado mayor a los 36 meses; 3) sangrado mayor a los 12 meses; 4) sangrado menor a los 12 meses⁽²³⁾.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento de acuerdo al objetivo primario (1,5% versus 1,6% $p = 0,85$), incluso en el subgrupo con SCA⁽²²⁾.

El estudio demostró la no inferioridad a seis meses de DAPT versus 24 meses con una diferencia absoluta de riesgo de 0,11% (p para no inferioridad = 0,0002) en pacientes sometidos a implante de un

DES de segunda generación. Además, tampoco mostró diferencia significativa en cuanto a trombosis del stent o sangrado. Si bien no se demostró un aumento del sangrado en el brazo de tratamiento prolongado, sí se redujo el objetivo secundario compuesto en este grupo^(23,24).

Los autores aclaran que este estudio se terminó tempranamente, por lo que los resultados no tienen el suficiente poder para demostrar la no inferioridad, más aún, si bien la aleatorización inicial era de 24 meses, se presentaron los resultados a 12 meses, por lo que en efecto representan la comparación de 6 versus 12 meses de DAPT^(23,24).

Como conclusión, los autores recomiendan “seguir las directrices actuales (12 meses de DAPT tras el implante de un DES), sabiendo que si pacientes portadores de un DES de segunda generación y de bajo riesgo necesitan una interrupción más temprana, la evolución no será muy diferente a aquellos con tratamiento de un año”^(23,24).

DAPT: Dual Antiplatelet Therapy. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents

Siguiendo la misma premisa en cuanto a que la duración óptima de la DAPT sigue sin estar clara, este estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego fue diseñado para determinar los riesgos y beneficios de continuar dicho tratamiento más allá de un año después del implante de un stent coronario⁽²⁵⁾.

Presentado por los Dres. Laura Mauri y Dean J. Kereiakes y publicado simultáneamente en NEJM, es uno de los estudios más importantes diseñados para valorar esta terapia y uno de los más comentados.

Se incluyeron un total de 9.961 pacientes a las 72 horas del implante de un DES que recibieron tratamiento con aspirina y una tienopiridina (clopidogrel o prasugrel) por 12 meses según las guías actuales. Aquellos pacientes sin complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares mayores, o sangrado moderado o severo y con adherencia al tratamiento, fueron asignados aleatoriamente a los 12 meses en una relación 1:1 a recibir 18 meses adicionales de DAPT ($n=5.020$) o placebo ($n=4.941$); todos los pacientes siguieron con aspirina^(25,26).

Las características basales fueron similares en ambos grupos, edad media 62 años, mujeres 25%, DM 30%, antecedente de ICP 30%, antecedente de CRM 11%, IAMcEST 10%, IAMsEST 16%, AI 17%, AE 40%, factores de riesgo de trombosis del stent 50%⁽²⁵⁾.

El objetivo coprimario de eficacia fue la incidencia acumulada de trombosis del stent (probable o definitiva) y eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores (un compuesto de muer-

te, IAM, o ACV) durante el período comprendido entre los 12 y 30 meses. El objetivo primario de seguridad fue la incidencia de sangrado moderado o importante durante el mismo período⁽²⁵⁾.

Los resultados mostraron que respecto al objetivo primario de eficacia, el tratamiento continuado con tienopiridinas, comparado con placebo, tuvo un número significativamente menor de incidencia acumulada de trombosis del stent (0,4% versus 1,4%; HR 0,29 [IC95% 0,17-0,48]; $p < 0,001$) y eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores (4,3% versus 5,9%; HR, 0,71 [IC95% 0,59-0,85]; $p < 0,001$). La incidencia de IAM fue inferior con tratamiento tienopiridínico que con placebo (2,1% versus 4,1%; HR, 0,47 [IC95% 0,37-0,61]; $p < 0,001$); el IAM no relacionado con trombosis del stent (1,8% versus 2,9%; HR, 0,59; $p < 0,001$) representó el 55% del beneficio del tratamiento. La incidencia de muerte por cualquier causa, si bien no significativa, fue mayor en el grupo que siguió tratamiento tienopiridínico que en el grupo placebo (2,0% versus 1,5%; HR, 1,36 [IC 95%, 1,00-1,85]; $p = 0,05$). Cuando se analizaron individualmente las causas de muerte, ambos grupos tuvieron tasas similares de muerte de causa cardiovascular (0,9% versus 1,0%, respectivamente; $p = 0,98$), muerte de causa vascular (0,1% en cada grupo, $p = 0,98$), pero hubo un aumento de la mortalidad de causa no cardiovascular (1,1% versus 0,6%; HR, 1,80; $p = 0,01$)⁽²⁵⁾.

Respecto al objetivo primario de seguridad, la incidencia de sangrado moderado o severo fue significativamente mayor en el grupo que continuó el tratamiento tienopiridínico (2,5% versus 1,6%, HR 1,61 [IC95%, 1,21-2,16]; $p = 0,001$). Se observó un riesgo elevado de trombosis del stent y de IAM en ambos grupos durante los tres meses posteriores a la discontinuación del tratamiento tienopiridínico⁽²⁵⁾.

Los autores concluyen que el tratamiento antiplaquetario doble posterior a un año tras el implante de un DES reduce de forma significativa el riesgo de trombosis del stent y los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores en comparación con el tratamiento con aspirina aislado, pero a costa de un aumento del riesgo de sangrado. Otro punto preocupante es el exceso de mortalidad, pero, de acuerdo a los autores, parece ser “una combinación de muerte relacionada con el cáncer y la mortalidad relacionados con el sangrado”⁽²⁵⁾.

En el mismo número de la NEJM en que fue publicado el trabajo, los Dres. A. Colombo y A. Chieffo escribieron un editorial destacando que “la contradicción que surge actualmente, por un lado, del acuerdo

reciente de la comunidad intervencionista de que el tratamiento por seis meses e incluso por tres meses es seguro, al menos en pacientes seleccionados, y, por otro, el beneficio reportado en la prolongación de la terapia más allá del primer año de acuerdo al estudio DAPT, pueden ser explicados por un período inicial de tratamiento que es ‘mandatorio’ y un período prolongado que puede ser ‘beneficioso’”, concluyendo que “el tiempo óptimo persiste incierto y debe ser individualizado de acuerdo al riesgo de trombosis y sangrado”⁽²⁷⁾.

Por otro lado, el Dr. Valentin Fuster felicitó a los autores del estudio, pero admitió que estos resultados no cambiarán mucho su práctica clínica, dado que “yo creí en los datos similares que fueron aportados por un subgrupo de pacientes del estudio CHARISMA, y actúo en consecuencia”. El problema mayor, destacó Fuster, fue que este estudio no incluyó el sangrado en el objetivo coprimario compuesto, y que de haberlo hecho, los resultados no hubieran sido significativos. Para finalizar, agregó: “I am not going to change my practice with the data that came today”⁽²⁸⁾.

TL-PAS: TAXUS Liberte post aprobación

El estudio TAXUS Liberte post aprobación (TL-PAS), subestudio del DAPT, incluyó a 2.191 pacientes que fueron tratados con el stent TAXUS Liberte (liberador de paclitaxel) y prasugrel. Fueron aleatorizados, tras 12 meses de DAPT, a continuar el tratamiento doble con prasugrel y AAS, o solo AAS por 30 meses. El objetivo coprimario fue el mismo que en DAPT (combinado de muerte, IAM, o ACV y trombosis del stent)^(29,30).

Los resultados presentados por el Dr. Kirk Garratt mostraron que el objetivo coprimario fue menor en aquellos pacientes tratados con prasugrel durante 30 meses en comparación con los tratados durante 12 meses (3,7% versus 8,8%; HR 0,41, IC95% 0,28-0,59, $p < 0,001$). Las tasas de muerte y ACV fueron similares entre los grupos, pero el IAM se redujo significativamente con el tratamiento prolongado con prasugrel (1,9% frente a 7,1%; HR, 0,255; $p < 0,001$). El otro criterio de valoración coprimario del DAPT, la trombosis del stent, también fue menor con el tratamiento más largo (0,2% frente a 2,9%; HR, 0,063; $p < 0,001$). Tanto el IAM relacionado con la trombosis de stent (0% frente a 2,6%; $p < 0,001$) como el que se presenta de forma espontánea (1,9% frente a 4,5%; HR, 0,407; $p = 0,007$) fueron menores con el tratamiento prolongado con prasugrel. Las tasas de IAM aumentaron dentro de los 90 días posteriores al cese de prasugrel, tanto

con el tratamiento a 12 meses como a 30 meses. Con el tratamiento prolongado, los sangrados GUSTO moderados o severos se incrementaron modestamente (2,4% frente a 1,7%; HR, 1,438; $p = 0,234$), pero las hemorragias graves no fueron más frecuentes (0,3% frente a 0,5%; HR, 0,549; $p = 0,471$)⁽²⁹⁾.

Los autores concluyen que el tratamiento con prasugrel y aspirina continuado durante 30 meses redujo los episodios isquémicos en el grupo de pacientes del TL-PAS incluidos en el DAPT, fundamentalmente a expensas de reducciones en IAM y trombosis del stent. La retirada de prasugrel se asoció a un aumento del IAM tanto en el tratamiento a 12 como a 30 meses. La duración óptima de la terapia antiplaquetaria dual con prasugrel después del implante de un TAXUS Liberte sigue siendo desconocida, pero parece ser superior a 30 meses^(29,30).

Como resumen de lo aportado por estos cuatro nuevos trabajos sobre antiagregación, podríamos decir que parece haber una primera etapa de tratamiento en la cual la DAPT es *necesaria para prevenir la trombosis del stent* y que existe una segunda etapa de tratamiento, más prolongado, en la cual *prevenimos nuevos eventos isquémicos*. Y parece ser que el tiempo de duración de esta segunda etapa debería ser *individualizado*, valorando el *riesgo clínico neto* (riesgo isquémico versus riesgo hemorrágico).

Bibliografía

1. AHA Daily News 2014, Saturday, November 15. Today at Sessions. Dallas 2014. Obtenido de: http://www.nxtbook.com/tristar/aha/day1_2014/#/2 (consulta: 19/11/2014)
2. **Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, et al.** Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(23):2510-20. doi:10.1001/jama.2014.15690.
3. JPPP: Low-dose aspirin for primary prevention of CV events in elderly patients with multiple atherosclerotic risk factors, 2014. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org> (consulta: 17/11/14)
4. **Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, Voicine P, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al.** Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. Peter K. Smith, M.D., y cols. *N Engl J Med* 2014;371(23):2178-88. doi:10.1056/NEJMoa1410490.
5. **Avanzas P.** The Cardiothoracic Surgical Trials Network: El tratamiento quirúrgico de la regurgitación mitral isquémica moderada: estudio clínico aleatorizado [Internet]. Madrid: blog.revespcardiol.org. 2014 Nov-[citado 2014 Nov 20]. Obtenido de: <http://blog.revespcardiol.org/?p=1981&lang=es>
6. Trial Summary CSTN. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org> (consulta: 20/11/14)
7. Cardiothoracic surgical trials network: surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation, 2014. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org> (consulta: 18/11/14)
8. **Sundt TM.** Surgery for Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2014; 371(23):2228-9. doi: 10.1056/NEJMe1412045
9. **Cannon C.** Trial summary IMPROVE-IT [Presentación en diapositiva]. Chicago (IL): American Heart Association; 2014
10. **Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al.** 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129 (25 Suppl 2):S1-45. Fe de erratas en: *Circulation* 2014;129 (25 Suppl2):S46-8
11. **García-Moll FX.** IMPROVE-IT, un punto de inflexión en el tratamiento hipolipemiente [Internet]. Madrid: [blog.secardiologia.es](http://blog.secardiologia.es/multimedia/blog/5776). 2014 Nov-[citado 2014 Nov 19]. Obtenido de: <http://www.secardiologia.es/multimedia/blog/5776>
12. IMPROVE-IT summary [diapositiva], 2014. Obtenido de: http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2014/11/18/16/25/improve-it?w_nav=TI
13. **Avanzas P.** IMPROVE-IT: Ezetimiba/Simvastatina versus Monoterapia con Simvastatina en Resultados Cardiovasculares tras Síndrome Coronario Agudo [Internet]. Madrid: blog.revespcardiol.org. 2014 Nov-[citado 2014 Nov 20]. Obtenido de: <http://blog.revespcardiol.org/?p=1977&lang=es>
14. AHA 2014: IMPROVE-IT. Highlights and expert analysis from AHA [Internet]. Chicago [ciudad]: AHA; 2014. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org/News-Media/In-Depth-Coverage/AHA-2014-Video-Coverage/AHA-Videos/IMPROVE-IT.aspx> (consulta: 20/11/14)
15. **O' Gara P, IMPROVE-IT.** Congratulations, results & need for expert perspectives [Webcast]. Chicago: AHA; 2014. Obtenido de: <http://www.pace-cme.org/d/1209/improve-it-congratulations-results-need-for-expert-perspectives> (consulta: 13/3/15)
16. **Dayer MJ.** The incidence of infective endocarditis in England is increasing. An assessment of the impact of cessation of antibiotic prophylaxis using population statistics [Diapositivas], 2014. Obtenido en: clinicaltrialresults.org (consulta: 20/3/15)
17. **Tompson PD.** Increase incidence of infective endocarditis in England after NICE guidelines, 2014. Obtenido de: <http://www.practiceupdate.com/Content/19363/7/2/1> (consulta: 10/12/14)
18. **Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TK, Holmes DR, et al.** 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;130:e344-e426. doi:10.1161/CIR.000000000000134
19. Trial summary ISAR-SAFE, 2014. Obtenido de: http://www.cardiosource.org/science-and-quality/clinical-trials/i/isar_safe.aspx?w_nav=CSourceNews&w_pub=CSourceMeeting141116&WT.
20. **Schulz-Schüpke S, Byrne RA, ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al.** ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu523>
21. **Avanzas P.** ISAR-SAFE: 6 frente a 12 meses de terapia doble antiplaquetaria tras implante de DES [Internet]. Madrid: blog.revespcardiol.org. 2014 Nov-[citado 2014 Nov 18]. Obtenido de: <http://blog.revespcardiol.org/?p=1963&lang=es>
22. Trial Summary ITALIC, 2014. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org/science-and-quality/clinical-trials/i/italic.aspx>
23. **Gilard M, Barragan P, Al Noryani A, Noor H, Amajwal T, Hovasse T, Castellant P, et al.** Is

- there a life for DES after discontinuation of Clopidogrel [diapositivas], 2014. Obtenido de: clinicaltrialsresults.org
24. ITALIC: Is six month DAT post coronary stenting non inferior to 24 month?, 2014. Obtenido de: <http://www.cardiosource.org/News-Media/Publications/Cardiology-Magazine/2014/11/Italic-Italic-Is-Six-Month-DAT-Post-Coronary-Stenting-Non-Inferior-to-24-Month.aspx> (consulta: 16/11/14)
 25. **Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al.** Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting Stents. *N Eng J Med* 2014;371(23): 2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1409312
 26. Trial Summary DAPT, 2014. Obtenido de: http://www.cardiosource.org/Science-And-Quality/ClinicalTrials/D/DAPTStudy.aspx?w_nav=CSourceNews&w_pub=CSourceNews141121&WT
 27. **Colombo A, Chieffo A.** Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. How Long to Treat? *N Engl J Med* 2014; 371(23):2225-6. doi: 10.1056/NEJMe1413297
 28. One thought on will dapt change my practice? Medpage today [Internet]. Washington DC: blog.acc.org 2014 Nov-[citado 2014 Nov 17]. Obtenido de : blog.acc.org/post/will-dapt-change-practice/
 29. TL PAS DAPT [Diapositivas], 2014. Obtenido de: <http://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=f62fd12174664973b9154e3fcdc890af>
 30. **Avanzas P.** El tratamiento prolongado (> 12 meses) con aspirina y prasugrel tras el implante de un stent TAXUS se asocia a mejor pronóstico [Internet]. Madrid: blog.revespcardiol.org 2014 Nov-[citado 2014 Nov 18]. Obtenido de: <http://blog.revespcardiol.org/?p=1954&lang=es>