

Bibliografía Comentada y Resumida sobre:

Dual antiplatelet therapy after carotid artery stenting: trends and outcomes in a large national database

Eric Sussman ¹, Michael Jin ¹, Arjun Pendharkar ¹, Benjamin Pulli ², Austin Feng ¹, Jeremy Heit ³, Nicholas Telischak ².

¹ Neurosurgery, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA.

² Radiology, Stanford University, School of Medicine, Stanford, California, USA.

³ Radiology, Neuroradiology and Neurointervention Division, Stanford University, Stanford, California, USA.

Para ver el artículo en su versión original haga [click aquí](#).

Terapia antiplaquetaria dual después del stent de la arteria carótida: tendencias y resultados en una gran base de datos nacional.

Dr. Gustavo Persi - **Buenos Aires, Argentina**

ABSTRACT

Background While dual antiplatelet therapy (dAPT) is standard of care following carotid artery stenting (CAS), the optimal dAPT regimen and duration has not been established.

Methods We canvassed a large national database (IBM MarketScan) to identify patients receiving carotid endarterectomy (CEA) or CAS for treatment of ischemic stroke or carotid artery stenosis from 2007 to 2016.

We performed univariable and multivariable regression methods to evaluate the impact of covariates on post-CAS stroke-free survival, including post-discharge antiplatelet therapy.

Results A total of 79 084 patients diagnosed with ischemic stroke or carotid stenosis received CEA (71

178; 90.0%) or CAS (7906; 10.0%). After adjusting for covariates, <180 days prescribed post-CAS

P2Y12-inhibition was associated with increased risk for stroke (<90 prescribed days HR=1.421, 95% CI 1.038 to 1.946; 90–179 prescribed days HR=1.484, 95% CI 1.045 to 2.106). The incidence of hemorrhagic complications was higher during the period of prescribed P2Y12-inhibition (1.16% per person-month vs 0.49% per person-month after discontinuation, P<0.001). The rate of extracranial hemorrhage was nearly six-fold higher while on dAPT (6.50% per patient-month vs 1.16% per patient-month, P<0.001), and there was a trend towards higher rate of intracranial hemorrhage that

did not reach statistical significance (5.09% per patient-month vs 3.69% per patient-month, $P=0.0556$). Later hemorrhagic events beyond 30 days post-CAS were significantly more likely to be extracranial ($P=0.028$).

Conclusions Increased duration of post-CAS dAPT is associated with lower rates of readmissions for stroke, and with increased risk of hemorrhagic complications, particularly extracranial hemorrhage. The potential benefit of prolonging dAPT with regard to ischemic complications must be balanced with the corresponding increased risk of predominantly extracranial hemorrhagic complications.

RESUMEN

Antecedentes

Si bien la terapia antiplaquetaria dual (dAPT) es la atención estándar después de la colocación de *stent* en la arteria carótida (CAS), no se ha establecido el régimen y la duración óptimos de dAPT.

Métodos

Se consultó una extensa base de datos nacional (IBM MarketScan) para identificar a los pacientes que reciben endarterectomía carotídea (CEA) o CAS para el tratamiento de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o estenosis de la arteria carótida de 2007 a 2016. Realizamos métodos de regresión univariable y multivariable para evaluar el impacto de las covariables en supervivencia libre de ACV posterior al CAS, incluida la terapia antiplaquetaria posterior al alta.

Resultados

Un total de 79084 pacientes diagnosticados con ACV isquémico o estenosis carotídea recibieron CEA (71178; 90,0%) o CAS (7906; 10,0%). Después de ajustar por covariables, la prescripción por <180 días de inhibidores P2Y12 después de CAS se asoció con un mayor riesgo de ACV (<90 días prescritos HR = 1,421, IC del 95%: 1,038 a 1,946; 90-179 días recetados HR = 1,484, IC del 95% 1.045 a 2.106). La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue mayor durante el período de prescripción de inhibidores P2Y12 (1,16% por paciente/mes frente a 0,49% por paciente/mes después de la interrupción, $P < 0,001$). La tasa de hemorragia extracraneal fue casi seis veces mayor mientras estaba en dAPT (6.50% por paciente/mes frente a 1.16% por paciente/mes, $p < 0.001$), y hubo una tendencia a una mayor tasa de hemorragia intracraneal que no alcanzó significancia estadística (5.09% por paciente/mes vs 3.69% por paciente/mes, $P = 0.0556$). Los eventos hemorrágicos posteriores más allá de los 30 días posteriores a la CAS fueron significativamente más propensos a ser extracraneales ($P = 0.028$).

Conclusiones

La mayor duración de la dAPT post-CAS se asocia con tasas más bajas de reingresos por ACV y con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, particularmente hemorragia extracraneal. El beneficio potencial de prolongar la dAPT con respecto a las complicaciones isquémicas debe equilibrarse con el correspondiente aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas predominantemente extracraneales.

COMENTARIO

La doble antiagregación con aspirina y clopidogrel se ha convertido en un estándar para el manejo de los pacientes tratados mediante colocación de *stent* en la arteria carótida (CAS). Los estudios realizados hace aproximadamente 15 años ^(1,2) mostraron mejor evolución con 30 días de la terapia combinada. Sin embargo, en la práctica cotidiana, la duración de ese tratamiento dual es motivo de controversias y no se basa en datos provenientes de estudios. El trabajo de Eric Sussman y cols. ⁽³⁾ busca arrojar luz sobre la duración adecuada de la terapia antiagregante dual. En su estudio se consultó una base de datos que contiene registros de más de 245 millones de sujetos inscriptos en planes privados de atención médica, así como de pacientes cubiertos por programas federales y estatales (Medicaid y Medicare) en los Estados Unidos de América (USA) desde enero de 2007 hasta diciembre de 2016.

La medida primaria de resultado, para este estudio, fue el reingreso por accidente cerebrovascular (ACV) después del alta tras la realización de CAS. Las medidas secundarias de resultado incluyeron, reingresos por hemorragia intracraneal o extracraneal y trastornos neuromusculares y cognitivos post infarto u otras secuelas post isquémicas comunes.

Un punto importante es que dado que la aspirina es un medicamento de venta libre en USA, que no requiere receta médica, los patrones de uso de la aspirina no estaban disponibles a través de las bases de datos utilizada. Por tanto, se consideró que todos los pacientes tomaban aspirina durante el período de 6 meses posterior a la CAS, aunque no haya una constatación individual de ello. Los demás antiplaquetarios recetados (dipiridamol, clopidogrel, prasugrel, ticlopidina y ticagrelor) pudieron ser identificados correctamente.

En la base de datos hallaron 79084 pacientes diagnosticados con isquemia cerebral y/o estenosis carotídea que fueron tratados con CEA o CAS. De estos 7906 sujetos (aproximadamente el 10%) fueron tratados con CAS. De estos, 5168 (65.4%) tuvieron al menos 6 meses de seguimiento continuo posterior al procedimiento y recibieron una receta, posterior al alta, para un inhibidor P2Y12.

Los pacientes fueron agrupados en función del número de días prescritos de terapia antiplaquetaria, encontrándose una variabilidad significativa en la duración de la misma; post-CAS, a 47,4% de los pacientes se les prescribió ≥ 180 días, a 31,8% por 90-179 días y un 20,8% fue < 90 días.

El clopidogrel fue el antiplaquetario prescrito en la gran mayoría (97,3%) de los pacientes; sin embargo, hubo un aumento estadísticamente significativo del uso de ticagrelor, particularmente entre 2014 y 2016 ($p < 0,01$)

Durante los 6 meses de seguimiento post-CAS, un total de 212 pacientes (4,1%) fueron readmitidos por ACV isquémico. La incidencia de ACV post-CAS en pacientes con prescripción de inhibidores P2Y12 por ≥ 180 , 90-179 y < 90 días, fue de 3.1%, 4.9% y 5.1%, respectivamente ($p < 0,01$).

Después de ajustar por otras variables, < 180 días de inhibidores P2Y12 post-CAS se asoció a mayor riesgo de ACV (< 90 días HR=1,42, IC95%: 1,04-1,95; 90-179 días HR=1,48, IC95% 1.05-2.11). El HR para ACV post-CAS en < 90 días de prescripción

de inhibidores P2Y12 fue 1.63 respecto a ≥ 180 días ($p < 0.01$) en el análisis univariado y 1.48 en el multivariado ($p < 0.03$).

Así a quienes se prescribió inhibidores P2Y12 ≥ 180 días tuvieron tasas de reingreso algo más bajas a los 6 meses por ACV (3.2% frente a 4.8%, $p < 0.01$). Sin embargo, el riesgo de hemorragia intracraneal fue mayor en la cohorte de pacientes prescritos ≥ 180 días en comparación con < 180 días (2.8% vs. 1.6%, $p < 0.01$).

En la cohorte general, las hemorragias fueron significativamente más comunes durante la prescripción de inhibidores P2Y12 (1.16% vs. 0.49% por paciente/mes, $p < 0.0001$); siendo la localización extracraneal significativamente más común (6.50% vs. 1.16% por paciente/mes, $p < 0.0001$), con una tendencia no significativa para una mayor tasa de hemorragia intracraneal (5.09% vs. 3.69% por paciente/mes, $p > 0.05$). Durante los 6 meses de seguimiento post-CAS, las tasas de hemorragia intracraneal y extracraneal fueron similares durante los primeros 30 días; sin embargo, entre 30 y 180 días la hemorragia extracraneal ocurrió a una tasa significativamente más alta (0.38% por paciente/mes) que la hemorragia intracraneal (0.07% por paciente/mes).

Finalmente, se calculó una tasa de ACV compuesta, que incluyó complicaciones intracraneales tanto isquémicas como hemorrágicas. El riesgo de este criterio fue de 0,84% por paciente/mes durante la prescripción de inhibidores P2Y12 contra 0,48% por paciente/mes después de completar la dicha prescripción ($p < 0.001$). Esta diferencia se debió principalmente a complicaciones hemorrágicas intracraneales, ya que solo el 1.7% se produjo después de completar la prescripción de inhibidores P2Y12.

Es importante destacar que el riesgo de hemorragia intracraneal se estabilizó después de los primeros 30 días, mientras que el riesgo de hemorragia extracraneal continuó aumentando en forma aproximadamente lineal durante la duración de la prescripción de inhibidores P2Y12.

Por lo tanto, el beneficio potencial de prolongar la prescripción de inhibidores P2Y12 con respecto a las complicaciones isquémicas debe equilibrarse con el correspondiente aumento del riesgo hemorragias predominantemente extracraneales. Es importante tener en cuenta que el la gravedad de los eventos (isquémicos o hemorrágicos) no se puede determinar en este estudio, ya que está limitado por la falta de resultados discretos.

Este estudio, pese a las limitaciones de ser un análisis retrospectivo y no contar con información relevante (cómo la cantidad de sujetos que realmente estaban con aspirina o medición del impacto de las complicaciones isquémicas o hemorrágicas), es importante a la hora de recabar información sobre los beneficios y riesgos de mantener la doble antiagregación por períodos relativamente largos. Claramente se observa que hay un beneficio que puede ser bloqueado significativamente por los riesgos, lo que vuelve necesario un estudio prospectivo aleatorizado y doble ciego que evalúe la terapia dual durante 30 días contra períodos más largos. Otro estudio similar (no citado por Sussman y col.) realizado en Taiwan ⁽⁴⁾ no mostró beneficios significativos entre 30-41 y ≥ 42 días de aspirina más clopidogrel. Es importante aclarar que la principal utilidad de la terapia dual es prevenir la trombosis intra-*stent*, la cual es rara pasados los 30 días.

Queda claro que no debe olvidarse la necesidad de probar los diferentes esquemas terapéuticos y la utilidad que tienen las bases de datos de pacientes, para permitir análisis que puedan mostrar esta necesidad y plantear las características que deben tener los estudios a desarrollarse.

En la práctica personal, la duración del tratamiento está muy ligada a las características del paciente, haciéndose énfasis en respetar los 30 primeros días ya que estos son los más complicados por el riesgo de trombosis intra *stent*.

Referencias

1. McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, et al. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:522–7.
2. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, et al. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic Acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:519-21.
3. Eric S Sussman, Michael Jin, Arjun V Pendharkar, Benjamin Pulli, et al. Dual antiplatelet therapy after carotid artery stenting: trends and outcomes in a large national database. *J NeuroIntervent Surg* 2020;0:1–6.
4. Kai-Ming Jhang, Jing-Yang Huang, Oswald Ndi Nfor, et al. Is Extended Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Carotid Stenting Beneficial?, *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1355.