

TRABAJO FIN DE MÁSTER

RESULTADOS A MEDIO PLAZO DEL INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO EN PACIENTES OCTOGENARIOS



AUTOR:

Rubén Martínez Abellán

DIRECTORES:

Dr. Ramón López Palop

Dra. María Pilar Carrillo Sáez

TUTOR DEL TRABAJO DE FIN DE MASTER:

Dr. Vicente Bertomeu González

Universidad Miguel Hernández

Departamento de Medicina

Máster Universitario en Investigación en Medicina Clínica

Curso académico 2014-2015

Alicante, a 12 de marzo de 2015

ÍNDICE:

Aspectos preliminares:

- RESUMEN / PALABRAS CLAVE 3
- ABSTRACT / KEYWORDS 4
- INTRODUCCIÓN: ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN 5
- OBJETIVOS 6
- METODOLOGÍA 7
 - Diseño del estudio 7
 - Variables analizadas 7
 - Seguimiento 12
 - Tratamiento estadístico 13
- PLAN DE TRABAJO 14
- ASPECTOS ÉTICOS 15
- PRESUPUESTO 16

Bibliografía: 16

RESUMEN:

Introducción: La población envejece progresivamente y la prevención cardiovascular va mejorando e incrementándose en los países occidentales. Así, en los próximos años la edad de presentación de pacientes que requieran revascularización probablemente se incremente en las próximas décadas. En pacientes ancianos, el resultado después de la revascularización, especialmente después del síndrome agudo coronario, es peor que en la gente más joven, pero los primeros son también los que en menor número la reciben^{1 2}. Los cardiólogos son a menudo los que vacilan en solicitar angioplastias en pacientes muy ancianos, incluso si éstos son candidatos, debido a una percepción pobre en cuanto a resultados de procedimiento, con altas tasas de complicación relacionadas con el mismo, y un alto predominio de comorbilidades en este subgrupo de pacientes^{3 4}. Además, hay falta de datos sobre la seguridad y la eficacia de la revascularización en pacientes muy ancianos, especialmente con stents farmacoactivos⁵. Por lo tanto, existe una necesidad importante de investigar acerca de la revascularización y resultados en este subgrupo en el mundo real.

Métodos: Estudio retrospectivo observacional de una cohorte de pacientes octogenarios revascularizados mediante implante de stent convencional o farmacoactivo (SFA) entre 2006 y 2015 en el hospital San Juan de Alicante.

Objetivo: Analizar las características clínicas y angiográficas, así como el pronóstico a medio plazo de pacientes octogenarios sometidos a angioplastia con SFA, comparando su evolución con la de los pacientes revascularizados con stents convencionales.

PALABRAS CLAVE: Stent; octogenarios; pronóstico; revascularización, farmacoactivo.

ABSTRACT:

Background: The population is progressively aging and cardiovascular prevention is improving in Western countries. Thus, the age of patients requiring revascularization is expected to rise in the next decades. In elderly patients outcomes after revascularization, especially after acute coronary syndrome, are worse than in younger patients, and they are less likely to receive reperfusion therapies. Cardiologists are often hesitant in indicating revascularization to elderly patients, even if they are eligible for invasive reperfusion, because of a perception of poor results, high procedure-related complication rates, and a high prevalence of comorbidities in this subgroup. Moreover, there is paucity of evidence-based data about safety and efficacy of coronary intervention in very elderly patients due to their exclusion and underrepresentation in clinical trials, specially with drug-eluting stents (DES). Therefore, it is important to investigate invasive treatment modalities and outcomes in this subgroup in the real world.

Methods: Observational retrospective study of a cohort of octogenarians patients revascularized by implantation of conventional (BMS) or drug-eluting stents (DES) between 2006 and 2015 in the San Juan Hospital of Alicante.

Aim: Analyze the clinical and angiographical characteristics, as well as outcomes octogenarians who underwent coronary revascularization with DES, comparing their evolution with patients who underwent with bare metal stents.

KEYWORDS: Stent; Geriatrics; Prognosis; Revascularization, drug-eluting.

INTRODUCCIÓN:

Los pacientes ancianos, especialmente los mayores de 80 años, en general han sido excluidos de los grandes ensayos clínicos, bien por el propio diseño de los estudios, bien por una baja tasa de inclusión. Este hecho impide extraer conclusiones acerca de la mejoría sintomática o del pronóstico tras realización de intervencionismo coronario percutáneo. En el caso concreto de la revascularización coronaria, el número de pacientes ancianos que son remitidos al laboratorio de hemodinámica para coronariografía es cada vez mayor como consecuencia del envejecimiento de la población y el progresivo abandono de criterios de decisión únicamente basados en la edad. A pesar de ello, la edad avanzada se sigue asociando a una menor utilización de recursos diagnósticos y terapéuticos^{6 7 8}.

Por otra parte, los stents farmacoactivos (SFA) han demostrado importantes beneficios en la disminución de la reestenosis y la necesidad de nuevas intervenciones^{9 10 11 12}. Sin embargo, el conocimiento de la posibilidad de trombosis tardías, la necesidad de prolongar la doble antiagregación para disminuir su incidencia y el mayor coste han hecho que se reevalúen de forma general sus indicaciones.

Aunque actualmente no existen argumentos para sospechar una menor eficacia en los ancianos de los SFA en términos de reestenosis¹³, su mayor comorbilidad sí podría hacerles susceptibles a más complicaciones debidas tanto a la doble antiagregación prolongada como a una mayor frecuencia de interrupciones de este tratamiento. Estas dudas sobre su seguridad pueden haber motivado la menor utilización de los SFA observada en estos pacientes.

Se desconoce si el probable beneficio de evitar nuevas revascularizaciones en estos pacientes puede compensar la supuesta mayor tasa de complicaciones derivada de la necesidad de mantener el tratamiento antiagregante.

El objetivo del presente estudio es analizar las características clínicas y angiográficas, así como el pronóstico a medio plazo de pacientes octogenarios

sometidos a angioplastia con SFA, comparando su evolución con la de los pacientes revascularizados con stents convencionales.

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

Hipótesis nula: Los pacientes octogenarios tratados con stents farmacoactivos presentan una evolución similar a aquellos revascularizados mediante stents convencionales.

Hipótesis alternativa: En la población de pacientes octogenarios se mantiene el beneficio clínico de los SFA frente a los convencionales, al igual que en poblaciones de menor edad ampliamente estudiadas en los ensayos aleatorizados.

OBJETIVOS:

PRIMARIO:

1. Describir el pronóstico a medio plazo en términos de eficacia (eventos cardiovasculares mayores) y seguridad (trombosis del stent y hemorragia) de la implantación de stents farmacoactivos.

SECUNDARIOS:

1. Analizar las características clínicas y angiográficas de los pacientes octogenarios revascularizados con stents farmacoactivos en la práctica clínica habitual.
2. Identificar las variables clínicas y angiográficas que se asocian al pronóstico a medio plazo de estos pacientes.
3. Evaluar el pronóstico de pacientes ancianos a medio plazo en función del tipo de stent farmacoactivo empleado, según se trate de stents de primera generación o sucesivas.

4. Evaluar el pronóstico de pacientes octogenarios sometidos a angioplastia con implante de stent farmacoactivo en función de la forma de manifestación de la enfermedad coronaria (enfermedad coronaria estable o síndrome coronario agudo).

MATERIAL Y MÉTODOS:

1. Diseño del estudio:

Estudio retrospectivo observacional de una cohorte de pacientes octogenarios revascularizados mediante implante de stent convencional o farmacoactivo (SFA) entre 2006 y 2015.

2. Selección de la muestra:

Del registro de pacientes de la Unidad de Hemodinámica del Hospital San Juan de Alicante se seleccionarán, consecutivamente, todos los pacientes mayores de 80 años que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

a. Criterios de inclusión:

- Ser mayor de 80 años.
- Implante de uno o más stents coronarios.

b. Criterios de exclusión:

- Para la serie general: ninguno.
- Para el seguimiento: imposibilidad, a priori, para la realización del seguimiento por tratarse de extranjeros o transeúntes sin domicilio fijo en nuestro país.

3. Variables analizadas:

Se recogerán a partir de la historia clínica electrónica de cada paciente, del registro de procedimientos de la Unidad de Hemodinámica del Hospital Universitario San Juan de Alicante, de las grabaciones angiográficas de los procedimientos y del seguimiento en consultas o telefónico por parte de una

enfermera especializada. Todas las variables serán recogidas por un equipo de cardiólogos y residentes en cardiología.

a. Variables demográficas: Número de paciente anonimizado, sexo, peso, talla y fecha de nacimiento.

b. Antecedentes personales:

o Factores de riesgo cardiovascular:

- Hipertensión arterial (definida como aquella en la cual figuraba como antecedente en su historia clínica o si el paciente tomaba medicación previamente).
- Hipercolesterolemia (cifra de colesterol total superior a 200 mg/dl o figurar en su historia clínica).
- Tabaquismo (activo, exfumador o no fumador).
- Diabetes mellitus (definida en función de historia clínica previa o si tomaba medicación para la misma, especificando si es insulín o no-insulín dependiente).
- Obesidad, establecida por el Índice de Masa Corporal (según criterio de la OMS).

o Historia familiar de cardiopatía isquémica (familiar de primer grado muerto de IAM o muerte súbita).

o Infarto previo y su localización.

o Revascularización coronaria previa (especificando de si se trata de percutánea o quirúrgica).

o Historia de insuficiencia cardiaca.

o Enfermedad arterial periférica.

o Función renal (dada por el filtrado glomerular [FG]).

o Accidente cerebrovascular previo (ACV).

o Otros antecedentes de interés (arritmias, valvulopatías, neoplasia maligna, patología pulmonar...).

c. Enfermedad actual:

o Motivo de solicitud de la coronariografía: enfermedad coronaria estable o síndrome coronario agudo (clasificado a su vez en

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST [SCASEST] o con elevación del segmento ST [SCACEST]).

- Grado Killip en el momento del procedimiento.
- Datos ecocardiográficos:
 - Función ventricular izquierda (en categorías: normal, leve, moderada o severamente deprimida).
- Tratamiento farmacológico de acción cardiovascular antes del procedimiento.

d. Características angiográficas basales:

- Dominancia coronaria (derecha o izquierda).
- Localización de la enfermedad significativa (definida como estenosis visual mayor del 70% en un vaso de diámetro mayor de 2 mm, o >50% en el tronco común izquierdo, o $FFR \leq 0.80$ con cualquier grado de estenosis):
 - Tronco Común Izquierdo (TCI).
 - Arteria Descendente Anterior (DA).
 - Arteria Circunfleja (Cx).
 - Arteria Coronaria Derecha (CD).
 - Injerto.
- Tipo de lesión: de novo, restenosis, restenosis intrastent.
- Extensión angiográfica de la enfermedad coronaria (número de vasos afectados). *Se considerará en esta variable una estenosis en el $TCI > 50\%$ como afectación de DA y CX.
- Grado de estenosis, longitud y flujo TIMI en cada una de las lesiones coronarias tratadas.
- Características particulares de la lesión:
 - Calcificación severa.
 - Bifurcación.
 - Localización ostial.
 - Presencia de trombo.
- Puntuación de la escala SYNTAX.

- e. Datos del procedimiento:
- Localización de las lesiones tratadas.
 - Número de stents implantados (por paciente y lesión),
 - Tipo de stent implantado en cada lesión, estableciéndose 6 grupos de pacientes, aquellos con:
 - Solo SFA de 1ª generación.
 - Solo SFA de 2ª generación.
 - SFA de 1ª y 2ª generación.
 - SFA de 1ª generación y convencionales.
 - SFA de 2ª generación y convencionales.
 - SFA de 1ª y 2ª generación y convencionales.
 - Solo stents convencionales.
 - Características del implante (si es stent directo o mediante predilatación con balón).
 - Longitud total del stent/s (por paciente y lesión).
 - Diámetro de stent implantado (en mm).
 - Presión máxima del implante (en atmósferas).
 - Resultado guiado por imagen, especificando si se realizó IVUS (ecografía intracoronaria) u OCT (tomografía de coherencia óptica).
 - Revascularización completa.
 - Éxito del procedimiento.
 - Empleo de:
 - Guía de presión.
 - IVUS u OCT.
 - Aterectomía rotacional.
 - Balón de contrapulsación aórtico.
- f. Complicaciones durante el procedimiento (Oclusión, disección y tipo, pérdida de rama, no reflujo ó perforación).

- g. Tratamiento antiagregante empleado: AAS, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel o inhibidores de GP IIb/IIIa.
- h. Pauta de anticoagulación empleada: Heparina no fraccionada, bivalirudina, fondaparinux u otros.
- i. Evolución durante el ingreso:
 - o Complicaciones durante el ingreso:
 - Reinfarto (definido como recurrencia de los síntomas y/o nuevos cambios electrocardiográficos sumado a nueva elevación enzimática 5 veces superior a la basal).
 - Necesidad de revascularización.
 - CABG urgente.
 - Empleo de:
 - a. Marcapasos transitorio.
 - b. Balón de contrapulsación aórtico.
 - c. Pericardiocentesis.
 - Complicación vascular.
 - ACV complicativo.
 - Hemorragia según escala TIMI (definida como mínima; aquella con descenso de hemoglobina <3 g/dl., menor; descenso entre 3 y 5 g/dl. de Hb., y mayor; hemorragia intracraneal o hemorragia clínicamente manifiesta (incluido por pruebas de imagen) con descenso de Hb. >5 g/dl).
 - Empeoramiento de la función renal, definida como elevación de las cifras basales de creatinina en 0,5mg/dl en las primeras 24–72h tras exposición al contraste yodado.
 - Otras complicaciones asociadas al procedimiento.
 - o Realización de cirugía cardíaca de revascularización.
- j. Desenlace del ingreso:
 - o Éxito.

- Causa del éxitus: cardiaca (especificando si complicación mecánica, insuficiencia cardiaca, muerte súbita u otra) ó no cardiaca.
- Días de ingreso hospitalario.
- Tratamiento farmacológico de acción cardiovascular al alta (AAS, prasugrel, ticagrelor, clopidogrel, betabloqueantes, diuréticos, IECA/ARAI, digoxina, hipolipemiantes).

4. Seguimiento

Se realiza mediante consulta telefónica llevada a cabo al año del procedimiento de revascularización.

En cada entrevista se recogerán las siguientes variables de seguimiento:

a. Variables de eficacia:

- Eventos cardiovasculares mayores asociados al dispositivo:
 - Muerte de origen cardiovascular.
 - IAM del vaso tratado.
 - Revascularización de lesión tratada; clínicamente indicada.
- Eventos cardiovasculares mayores asociados al paciente:
 - Muerte de cualquier causa.
 - IAM.
 - Nueva revascularización de lesiones de novo.
- Reingreso por cualquier causa.
- Reingreso de origen cardiovascular.
- Cirugía no cardiaca.

b. Variables de seguridad:

- Trombosis; diferenciando 4 subtipos:
 - Aguda (en las primeras 2 horas post angioplastia).
 - Subaguda (a partir del primer día hasta los 30 días).
 - Tardía (desde los 30 días hasta 1 año).
 - Muy tardía (a partir del primer año postangioplastia).
- Hemorragia según escala TIMI; definida como mínima, aquella con descenso de hemoglobina <3 g/dl; menor, descenso entre 3 y 5 g/dl. de Hb; y mayor, hemorragia intracraneal o hemorragia clínicamente manifiesta (incluido por pruebas de imagen) con descenso de hemoglobina >5 g/dl).
- Complicación vascular.
- ACV complicativo.
- Empeoramiento de la función renal, definida como incremento de cifras basales de 1mg/dl o el incremento superior al 25% del valor basal de creatinina.

Se recogerá a su vez la fecha del evento analizado.

Se considerará aceptable un seguimiento clínico del 90%.

5. Tratamiento estadístico

Las variables continuas se mostrarán como media \pm desviación estándar y las cualitativas, como valor absoluto y porcentaje. Las diferencias entre grupos se calcularon por la prueba de la t de Student para las variables continuas y de la χ^2 para las proporciones. Se realizarán los análisis de supervivencia libre de los eventos: muerte de cualquier causa, muerte de causa cardíaca, infarto agudo de miocardio, revascularización coronaria de la arteria tratada y MACE, mediante el método de Kaplan-Meier, y las comparaciones entre ambos grupos, mediante el log-rank test.

Se realizarán dos análisis de Cox: el primero de ellos, con la finalidad de analizar la seguridad de los SFA, incluyendo como variable dependiente el evento combinado de mortalidad de cualquier causa y trombosis confirmada o probable del stent. El segundo, para analizar la eficacia de los SFA con el evento combinado (MACE) como variable dependiente. En ambos modelos se incluirán como variables independientes las conocidas en el momento de la coronariografía que se asociasen de forma significativa en el análisis bivariable a los eventos analizados, junto con las asociadas en la literatura a un peor pronóstico de la enfermedad coronaria. Dadas las diferencias observadas en el tiempo de seguimiento entre los pacientes tratados y los no tratados con SFA, los dos análisis de Cox realizados se circunscribirán a los eventos ocurridos en el primer año tras el intervencionismo. Los modelos de Cox resultantes se ajustarán por un propensity score logístico, obtenido mediante un modelo de regresión logística efectuado con las variables que se pueden asociar a que se emplearan o no SFA. Mediante este modelo se obtendrá la probabilidad individual de recibir o no SFA. Dicha variable se incluirá como independiente en los dos modelos de Cox realizados. En dichos modelos se evaluarán las interacciones de primer nivel entre las variables, manteniendo en ellos las que resulten significativas. El poder predictivo del modelo utilizado para obtener el propensity score se evaluará mediante el cálculo del área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic) elaborada con la probabilidad individual predicha de recibir un SFA frente a haberlo recibido en realidad. Se empleará en los análisis los paquetes estadísticos SPSS (versión 17.0) para Windows.

6. Plan de trabajo y duración del estudio

1. Inicio del proyecto en marzo de 2014 mediante la elaboración del protocolo de investigación.

2. Meses de marzo 2014 a marzo 2015: recogida de datos, completando la base de datos y posterior depuración de la misma, finalizando el seguimiento en ese mismo mes.
3. Meses de abril 2015 a julio 2015: interpretación de los resultados y preparación del manuscrito para su publicación.

Distribución de las tareas:

Investigadores clínicos: Dr. Rubén Martínez Abellán (médico residente en cardiología), se encargará del muestreo, recogida de datos y depuración, y la colaboración en su posterior análisis, así como en la elaboración de comunicaciones y posterior publicación.

Investigadores principales:

Drs. Ramón López Palop^{5 11} y María Pilar Carrillo Sáez⁵ se encargará de dirigir el proyecto de investigación, supervisará la correcta cumplimentación de las bases de datos así como el análisis de los resultados.

Dr. Vicente Bertomeu González se encargará de supervisar el proyecto de investigación para ser presentado como Proyecto de Fin de Master.

Experiencia del equipo investigador:

Drs. Ramón López Palop^{5 11} y María Pilar Carrillo Sáez⁵, cardiólogos intervencionistas especializados en el manejo de pacientes con cardiopatía isquémica y la técnica de revascularización, con especial interés en la población octogenaria.

7. Aspectos éticos

Se solicitará la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica del centro hospitalario San Juan de Alicante.

8. Presupuesto:

Gastos de personal: 0 €

Gastos de ejecución: 0 €

Adquisición de bienes y contratación de Servicios:

- Asistencia a congresos: 0 €
- Gastos de viaje: 0 €

Total: 0 €

BIBLIOGRAFÍA

1. Gharacholou SM, Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Melloni C, Gibler WB, et al. Implications and reasons for the lack of use of reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: findings from the CRUSADE initiative. *Am Heart J.* 2010 May;159(5):757–63.
2. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation.* 2007 May 15;115(19):2549–69.
3. Forman DE, Chen AY, Wiviott SD, Wang TY, Magid DJ, Alexander KP. Comparison of outcomes in patients aged <75, 75 to 84, and \geq 85 years with. *Am J Cardiol.* 2010 Nov 15;106(10):1382–8.
4. Murphy JC, Kozor RA, Figtree G, Hansen PS, Rasmussen HH, Ward MR, et al. Procedural and in-patient outcomes in patients aged 80 years or older undergoing contemporary primary percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2012 Dec 20;8(8):912–9.
5. Lopez-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Cordero A, Nunez D, Toro M, et al. Safety and efficacy of coronary drug-eluting stents in octogenarians. *Rev Esp Cardiol.* 2009 Nov;62(11):1250–9.

6. Bangalore S, Gupta N, Guo Y, Feit F. Trend in the use of drug eluting stents in the United States: insight from over 8.1 million coronary interventions. *Int J Cardiol.* 2014 Jul 15;175(1):108–19.
7. Assali AR, Moustapha A, Sdringola S, Salloum J, Awadalla H, Saikia S, et al. The dilemma of success: percutaneous coronary interventions in patients \geq 75 years of age-successful but associated with higher vascular complications and cardiac mortality. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2003 Jun;59(2):195–9.
8. Costa JRJ, Sousa A, Moreira AC, Costa RA, Maldonado G, Cano MN, et al. Drug-eluting stents in the elderly: long-term ($>$ one year) clinical outcomes of octogenarians in the DESIRE (Drug-Eluting Stents In the REal world) registry. *J Invasive Cardiol.* 2008 Aug;20(8):404–10.
9. Gao L, Hu X, Liu Y-Q, Xue Q, Wang Y. Comparison of coronary DES and BMS in octogenarians: A systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol JGC.* 2013 Dec;10(4):336–43.
10. Badheka AO, Arora S, Panaich SS, Patel NJ, Patel N, Chothani A, et al. Impact on in-hospital outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents (from 665,804 procedures). *Am J Cardiol.* 2014 Dec 1;114(11):1629–37.
11. De Belder A, de la Torre Hernandez JM, Lopez-Palop R, O’Kane P, Hernandez Hernandez F, Strange J, et al. A prospective randomized trial of everolimus-eluting stents versus bare-metal stents in octogenarians: the XIMA Trial (Xience or Vision Stents for the Management of Angina in the Elderly). *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 15;63(14):1371–5.
12. Ielasi A, Brugaletta S, Silvestro A, Cequier A, Iniguez A, Serra A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in elderly (\geq 75 years) versus non-elderly ($<$ 75 years) patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: insights from the examination trial. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 20;179:73–8.
13. Kutcher MA, Brennan JM, Rao SV, Dai D, Anstrom KJ, Mustafa N, et al. Comparative effectiveness of drug-eluting stents on long-term outcomes in elderly patients treated for in-stent restenosis: a report from the National Cardiovascular Data

Registry. Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv. 2014 Feb;83(2):171–81.

