

## Editorial

Trombosis del *stent* tras la ICP por SCA: ¿la adherencia al tratamiento antiagregante implica más que su intensidad?

## Stent Thrombosis After ACS-PCI: Does Adherence to Antiplatelet Therapy Involve More Than Its Intensity?

Zuzana Motovska\*

Cardiocentre, Third Faculty of Medicine, Charles University, Praga, República Checa

## ALCANCE DEL PROBLEMA

Como consecuencia de la creciente prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, la enfermedad coronaria (EC) se ha convertido en la principal causa mundial de muerte de personas de 60 o más años. Se calcula que la carga mundial de EC alcanzará en 2020 los 82 millones de años de vida ajustados por discapacidad<sup>1</sup>.

Se ha observado un sustancial descenso lineal de las tasas de cirugía de revascularización aortoconaria durante las últimas 2 décadas. Este declive se ha acompañado del correspondiente aumento de los procedimientos de revascularización coronaria percutánea, de tal modo que la mayoría de las lesiones de la arteria coronaria que precisan intervención se suelen tratar mediante implante de *stent*<sup>2</sup>. En este sentido, se prevé que el número total de procedimientos de intervención coronaria percutánea (ICP) que se realizarán en Europa aumente a una tasa anual del 3,5% en los próximos 5 años. En cuanto a las previsiones del mercado internacional respecto a los *stents* intracoronarios, se prevé un crecimiento del 2,9% entre 2016 y 2020<sup>3</sup>.

La trombosis del *stent* (TS) es una complicación de la ICP poco frecuente con una inhibición eficaz de la reactivación plaquetaria mediante ácido acetilsalicílico y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub><sup>4</sup>. Sin embargo, preocupa la tasa de eventos graves asociados con la TS: como resultado, casi todos los pacientes sufren un infarto de miocardio (IM) y fallece 1/4 pacientes con TS. Además, el tratamiento de la TS exige una nueva revascularización coronaria urgente, aunque la perfusión óptima se logra únicamente en 2/3 pacientes. A pesar de que el riesgo de un episodio de TS recurrente es alto (incidencia a 5 años, 24%)<sup>5</sup>, los pacientes con TS precoz son los que se encuentran expuestos a un mayor riesgo de muerte.

Debido al aumento de la población de pacientes con *stent* implantado, la TS contribuye al porcentaje creciente de pacientes con un IM con elevación del segmento ST. Un estudio que incluyó a todos los pacientes tratados con *stents* intracoronarios demostró que más del 60% de los pacientes reingresados por IM con elevación del segmento ST en el transcurso del seguimiento a 5 tenía TS definitiva<sup>6</sup>.

Teniendo en cuenta todos estos factores y la tendencia actual hacia una estructura demográfica que envejece, la demanda de revascularización percutánea se consolida y la cuestión de la TS y su prevención cobra más importancia.

\* Autor para correspondencia: Cardiocentre, Third Faculty of Medicine, Charles University, Ruská 87, 100 00 Praga 10, República Checa.

Correo electrónico: [motovska.zuzana@gmail.com](mailto:motovska.zuzana@gmail.com)

On-line el 16 de enero de 2019

## PREVENCIÓN

## Identificación de los factores de riesgo

Diversos factores se han asociado con el riesgo de TS, y se clasifican en relacionados con el perfil del paciente, con las características del procedimiento y con la eficacia del tratamiento antiplaquetario (tabla 1). Se ha confirmado que el riesgo trombótico es más alto para los pacientes cuando concurren el síndrome coronario agudo (SCA) como indicación para la ICP y diabetes mellitus, nefropatía crónica, tabaquismo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y otras enfermedades protrombóticas concomitantes, como el cáncer o la trombocitopatía. El tipo de lesión y los factores relacionados con el procedimiento también influyen en la resistencia vascular en los *stents*. Además, el riesgo de TS aumenta ante todo procedimiento intervencionista que se lleve a cabo en EC difusa y en presencia de microangiopatía, y sobre todo cuando implique lesiones con complejidad anatómica, presencia de un trombo, lesiones ostiales/bifurcadas y en los casos con resultados deficientes (p. ej., insuficiente expansión del *stent*, infradimensionamiento del *stent*, disección residual o *struts* fracturados).

Desde el inicio del uso del *stent* como estrategia terapéutica de la EC, se considera inadmisibles una actuación terapéutica que no prevenga el riesgo de TS mediante una correcta inhibición de la actividad plaquetaria. Así, se debe mantener el tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) durante al menos 6 meses

Tabla 1

Factores que influyen en la trombosis del *stent*

Relacionados con el paciente	Síndrome coronario agudo
	Tabaquismo habitual
	Diabetes mellitus insulínodépendiente
	Nefropatía crónica
	Adhesión al tratamiento antiagregante
Relacionados con el procedimiento	Características de la lesión
	Tipo de <i>stent</i>
	Diámetro del <i>stent</i>
	Longitud total del <i>stent</i>
	Resultados del procedimiento
Relacionados con el tratamiento combinado de antiagregantes plaquetarios	Ineficacia

tras una ICP en el caso de la EC estable y al menos durante 12 meses tras el implante de *stent* por SCA<sup>7</sup>. Una suspensión del TAPD más temprana de lo recomendado, motivada especialmente por el incumplimiento terapéutico del paciente, se ha asociado con un incremento del riesgo de TS<sup>8</sup>.

Por todo lo anterior, es especialmente importante tomar en consideración tanto el poder predictivo de estos factores como su frecuencia de aparición, ya que los factores predictivos menos potentes se tornan más significativos si se producen con cierta frecuencia. Un análisis de 153.350 pacientes y 2.495 casos de TS demostró que uno de los predictores de TS más habitual y frecuente es la interrupción precoz del tratamiento antiagregante, junto con la extensión de la EC y el número/longitud de los *stents*<sup>9</sup>. Así, los factores que se asocian con la TS difieren según el momento de su aparición, sobre todo en las ocurridas antes de 30 días tras la ICP (TS aguda o subaguda), puesto que los factores más potentes están directamente relacionados con el procedimiento de implante del *stent*.

### Escala de predicción de riesgo de TS

La naturaleza multifactorial de la TS facilita la predicción del riesgo de que se produzca. En este sentido, se aconseja estimar el riesgo de TS al término del procedimiento y, a partir de entonces, utilizar la estimación como referencia para controlar los factores de riesgo clínicos e individualizar el tratamiento antitrombótico combinado.

Los análisis de 2 amplios ensayos clínicos aleatorizados que abarcaban toda la esfera del SCA dieron lugar al desarrollo y la validación de una escala de riesgo que engloba 10 variables de fácil evaluación<sup>10</sup>. Esta escala de riesgo no solo predice la aparición de TS durante el primer año, sino también las complicaciones muy tardías de la TS.

### Técnicas de imagen para evitar la TS

Las técnicas de imagen intracoronaria, es decir, la ecografía intravascular y la tomografía de coherencia óptica, ayudan a

comprender los mecanismos patogénicos de la TS. Esta técnica se emplea en la práctica clínica principalmente para mejorar la colocación del *stent* y, de este modo, reducir los eventos adversos asociados con el implante de *stent*, como la TS. El uso de las técnicas de imagen intravascular para guiar la ICP disminuye en más del 50% el riesgo de TS<sup>11</sup>, aunque cabe prever que la mayor utilidad terapéutica de las técnicas de imagen periprotésica redunde en las lesiones complejas de alto riesgo. El segundo instrumento de prevención de la TS mediante técnicas de imagen intracoronaria es la identificación de factores de riesgo relacionados con el mecanismo patogénico de la TS tras el implante.

### Tecnología endoprotésica

Los últimos avances de la tecnología endoprotésica y las mejoras realizadas en la liberación de fármacos y el diseño de los *stents* han propiciado una mayor reducción de la tasa de TS<sup>2</sup>.

### ANTITROMBÓTICOS

El refuerzo del TAPD, al incorporar inhibidores potentes del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> en combinación con ácido acetilsalicílico, disminuye de manera significativa la incidencia de TS tras la ICP por SCA (tabla 2). Además de ello, para los pacientes con EC estable pero con alto riesgo de TS, se considera igualmente la opción de pautar prasugrel o ticagrelor tras el implante de *stent*. Con el objeto de identificar a los pacientes con TS de riesgo alto, se suelen emplear escalas validadas, como la SYNTAX, o específicas para la predicción de TS. En el caso de los pacientes que ya han sufrido una TS, es obligado adaptar el TAPD de manera individualizada a una inhibición más intensiva de la reactivación plaquetaria.

El inicio prehospitalario de ticagrelor para los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y una estrategia terapéutica de ICP primaria ayudan a reducir la incidencia de la TS precoz (tabla 2).

**Tabla 2**  
Incidencia de la trombosis del *stent*

	Año de publicación	Indicación	n	Fármaco	Aparición de TS 12-15 meses tras la ICP
<i>Estudios aleatorizados</i>					
TRITON <sup>12</sup>	2007	ICP primaria	1.188	Clopidogrel	Definitiva, ND Definitiva/probable, 2,7%
PLATO <sup>13</sup>	2009	ICP primaria	2.486	Clopidogrel	Definitiva, 2,3% Definitiva/probable, 2,7%
TRITON <sup>12</sup>	2007	ICP primaria	1.152	Prasugrel	Definitiva, ND Definitiva/probable, 1,5%
PLATO <sup>13</sup>	2009	ICP primaria	2.463	Pretratamiento con ticagrelor ± clopidogrel	Definitiva, 1,4% Definitiva/probable, 2,3%
ATLANTIC <sup>14</sup>	2014	ICP primaria	953 909	Ticagrelor hospitalario Ticagrelor prehospitalario	Definitiva, 1,2% (a 30 días) Definitiva, 0,2% (a 30 días)
PRAGUE-18 <sup>15</sup>	2017	ICP primaria	596	Ticagrelor ± cambio selectivo a clopidogrel	Definitiva, 1,5% Definitiva/probable, ND
			634	Prasugrel ± cambio selectivo a clopidogrel	Definitiva, 1,2% Definitiva/probable, ND
<i>Registros (sin ajuste por diferencias basales)</i>					
Sheffield, Reino Unido <sup>16</sup>	2017	ICP primaria	1.654 1.136	Ticagrelor Prasugrel	Definitiva, 1,0% Definitiva, 1,6%
SWEDHEART <sup>17</sup>	2018	ICP primaria	1.995 5.438	Ticagrelor hospitalario Pretratamiento con ticagrelor	Definitiva, 0,4% (a 30 días) Definitiva, 0,5% (a 30 días)
RENAMY <sup>4</sup>	2018	ICP por SCA	2.604	Ticagrelor	Definitiva, 1,2%
			1.519	Prasugrel	Definitiva, 0,9%

ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; TS: trombosis del *stent*.

En tratamiento triple con ácido acetilsalicílico, clopidogrel y dosis bajas de un anticoagulante oral directo redujo de manera significativa el riesgo de TS<sup>18</sup>. En los pacientes con *stent* y SCA tratados con TAPD, la toma de rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día se asoció con una reducción de las TS y la mortalidad. El beneficio del rivaroxabán se constató precozmente y se mantuvo. Otro estudio en un contexto semejante con el anticoagulante oral apixabán, que se suspendió anticipadamente, demostró una reducción similar de la TS. Por su parte, los inhibidores del factor Xa interfieren en la cascada de la coagulación inhibiendo la generación de trombina al tiempo que inhiben la agregación de plaquetas, ya que la trombina es un potente estimulador de la reactivación plaquetaria. Sin embargo, los beneficios obtenidos en la reducción de la TS se ven contrarrestados, al menos en parte, por el aumento del riesgo de hemorragias mayores. Así pues, el tratamiento triple se reserva únicamente para los pacientes con alto riesgo de TS y bajo riesgo hemorrágico.

La adherencia al TAPD, que incluye el cumplimiento de la duración recomendada, es la medida preventiva más asequible y, en general, la más eficaz contra la TS<sup>9</sup>. El abandono prematuro del TAPD debido al incumplimiento terapéutico del paciente, en especial durante la fase temprana tras el implante del *stent*, aumenta el riesgo de TS y mortalidad<sup>8,19</sup>. Aparte de acortar la duración del TAPD, no ajustarse a las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre el uso de inhibidores del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> más recientes se considera también incumplimiento del tratamiento antiagregante plaquetario recomendado (en ausencia de un riesgo hemorrágico alto). La adherencia del paciente al tratamiento inhibidor del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> disminuyó tras la introducción de medicamentos más modernos y costosos. El prasugrel y el ticagrelor, cuyo alto precio implica un mayor desembolso para el paciente, contribuyen significativamente a unas menores tasas de cumplimiento terapéutico respecto al clopidogrel<sup>20</sup>. De esta manera, una reducción escalonada y selectiva del clopidogrel para los pacientes con bajo riesgo isquémico es una oportunidad real de garantizar la continuidad del TAPD. El copago por el paciente actualmente forma parte de la estrategia personalizada del TAPD tras una ICP por SCA<sup>21</sup>.

## RELEVANCIA DE OTROS MEDICAMENTOS

El tratamiento intensivo con estatinas previene el retardo de los procesos de reparación vascular y la inflamación vascular crónica, que son factores predisponentes a la TS muy tardía tras el implante de *stents* farmacoadsorbidos. Los beneficios de las estatinas se deben no solo a su capacidad de reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, sino también de mejorar la función endotelial, disminuir la inflamación vascular y reducir la adhesión plaquetaria y la formación de trombos.

## CONCLUSIONES

La TS es una complicación grave aunque relativamente infrecuente. Sin embargo, debido a la creciente población de pacientes con *stent* implantado, este acontecimiento merece cierta atención. La estrategia terapéutica más importante de abordaje de la TS tras una ICP por SCA es su prevención. En lo que respecta a su etiopatogenia multifactorial, los esfuerzos puestos en la prevención de la TS se dirigen a mejorar la expansión del *stent*, emplear *stents* de última generación y potenciar la adherencia a un tratamiento antiagregante plaquetario eficaz.

## CONFLICTO DE INTERESES

Z. Motovska ha recibido de AstraZeneca honorarios por conferencias, sin relación con el trabajo aquí presentado. También es miembro de los comités asesores de AstraZeneca, Bayer y Boehringer Ingelheim.

## BIBLIOGRAFÍA

- Aggarwal A, Srivastava S, Velmurugan M. Newer perspectives of coronary artery disease in young. World Health Organization. *World J Cardiol*. 2016;8:728–734.
- Bhatt DL. Percutaneous Coronary Intervention in 2018. *JAMA*. 2018;319:2127–2128.
- Lee JH, Kim ED, Jun EJ, et al. Analysis of trends and prospects regarding stents for human blood vessels. *Biomater Res*. 2018;22:8.
- Raposeiras-Roubin S, Emad Abu-Assi E, Fabrizio D'Ascenzo F, et al. Annual Incidence of Confirmed Stent Thrombosis and Clinical Predictors in Patients With ACS Treated With Ticagrelor or Prasugrel. *Rev Esp Cardiol*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2018.05.021>.
- Armstrong EJ, Sab S, Singh GD, et al. Predictors and outcomes of recurrent stent thrombosis: results from a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2014;7:1105–1113.
- Kristensen SL, Galløe AM, Thuesen L, et al. Stent Thrombosis is the Primary Cause of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction following Coronary Stent Implantation: A Five Year Follow-Up of the SORT OUT II Study. *PLoS ONE*. 2014;9:e113399.
- Motovska Z, Bhatt DL. 12 months of DAPT after acute coronary syndrome still beats 6 months. *Lancet*. 2018;391:1240–1242.
- Koskinas KC, Zanchin T, Klingenberg R, et al. Incidence, Predictors, and Clinical Impact of Early Prasugrel Cessation in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008085.
- D'Ascenzo F, Bollati M, Clementi F, et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol*. 2013;167:575–584.
- Dangas GD, Claessen BE, Mehran R, et al. Development and validation of a stent thrombosis risk score in patients with acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003272.
- Buccheri S, Franchina G, Romano S, et al. Clinical Outcomes Following Intravascular Imaging-Guided Versus Coronary Angiography-Guided Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of 31 Studies and 17,882 Patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:2488–2498.
- Udell JA, Braunwald E, Antman EM, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to timing of percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 subgroup analysis (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:604–612.
- Velders MA, Abtan J, Angiolillo DJ, et al. PLATO Investigators. Safety and efficacy of ticagrelor and clopidogrel in primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2016;102:617–625.
- Montalescot G, van't Hof AW, Lapostolle F, et al. ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1016–1027.
- Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Study Group. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:371–381.
- Gosling R, Yazdani M, Parviz Y, et al. Comparison of P2Y<sub>12</sub> inhibitors for mortality and stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes: Single center study of 10 793 consecutive 'real-world' patients. *Platelets*. 2017;28:767–773.
- Koul S, Smith JG, Götzberg M, et al. No Benefit of Ticagrelor Pretreatment Compared With Treatment During Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e005528.
- Gibson CM, Chakraborti AK, Mega J, et al. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:286–290.
- Sorrentino S, Giustino G, Baber U, et al. Dual Antiplatelet Therapy Cessation and Adverse Events After Drug-Eluting Stent Implantation in Patients at High Risk for Atherothrombosis (from the PARIS Registry). *Am J Cardiol*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.07.041>.
- Dayoub EJ, Seigerman M, Tuteja S, et al. Trends in Platelet Adenosine Diphosphate P2Y<sub>12</sub> Receptor Inhibitor Use and Adherence Among Antiplatelet-Naïve Patients After Percutaneous Coronary Intervention, 2008–2016. *JAMA Intern Med*. 2018;178:943–950.
- Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P. Reply: Cost of Therapies in Acute Coronary Syndromes: A Relevant Factor Not Reflected in the Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2711–2712.