

Artículo original

Incidencia anual de trombosis del *stent* confirmadas y factores clínicos predictores en pacientes con SCA tratados con ticagrelor o prasugrel



Sergio Raposeiras-Roubín^a, Emad Abu-Assi^{a,*}, Fabrizio D'Ascenzo^b, Saleta Fernández-Barbeira^a, Tim Kinnaird^c, Albert Ariza-Solé^d, Sergio Manzano-Fernández^e, Christian Templin^f, Lazar Velicki^{g,h}, Ioanna Xanthopoulouⁱ, Enrico Cerrato^j, Giorgio Quadri^k, Andrea Rognoni^l, Giacomo Boccuzzi^m, Andrea Montabone^m, Salma Tahaⁿ, Alessandro Durante^o, Sebastiano Gili^f, Giulia Magnani^f, Michele Autelli^b, Alberto Grosso^b, Pedro Flores Blanco^e, Alberto Garay^d, Ferdinando Varbella^k, Francesco Tommassini^k, Berenice Caneiro Queija^a, Rafael Cobas Paz^a, María Cespón Fernández^a, Isabel Muñoz Pousa^a, Diego Gallo^p, Umberto Morbiducci^p, Alberto Domínguez-Rodríguez^q, José Antonio Baz-Alonso^a, Mariano Valdés^e, Ángel Cequier^d, Fiorenzo Gaita^b, Dimitrios Alexopoulosⁱ y Andrés Íñiguez-Romo^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^b Department of Cardiology, Department of Medical Sciences, University of Torino, Turín, Italia

^c Cardiology Department, University Hospital of Wales, Cardiff, Gales, Reino Unido

^d Servicio de Cardiología, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^f Department of Cardiology, University Heart Center, University Hospital Zurich, Zürich, Suiza

^g Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

^h Institute of Cardiovascular Diseases Voivodina, Sremska Kamenica, Serbia

ⁱ University Patras Hospital, Atenas, Rion, Patras, Grecia

^j Department of Cardiology, San Luigi Gonzaga Hospital, Orbassano, Turín, Italia

^k Department of Cardiology, Infermi Hospital, Rivoli, Italia

^l Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory, A.O.U. Maggiore della Carità, Novara, Italia

^m Department of Cardiology, S.G. Bosco Hospital, Turín, Italia

ⁿ Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Assiut University, Assiut, Egipto

^o Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Valduce, Como, Italia

^p PolitoBIOMed Lab, Department of Mechanical and Aerospace Engineering, Politecnico di Torino, Turín, Italia

^q Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

Historia del artículo:

Recibido el 27 de agosto de 2017

Aceptado el 28 de febrero de 2018

On-line el 5 de mayo de 2018

Palabras clave:

Ticagrelor

Prasugrel

Trombosis del *stent*

Síndrome coronario agudo

RESUMEN

Introducción y objetivos: Hay muy poca evidencia sobre las tasas de trombosis del *stent* (TS) en pacientes que reciben tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con ticagrelor o prasugrel. El objetivo de este estudio es analizar la incidencia y predictores de la TS tras un síndrome coronario agudo en pacientes que reciben TAPD con ticagrelor frente a prasugrel.

Métodos: Se utilizaron datos del registro RENAMI (*REgistry of New Antiplatelet therapy in patients with acute Myocardial Infarction*), y se analizó en total a 4.123 pacientes con síndrome coronario agudo dados de alta con TAPD con ticagrelor o prasugrel en 11 centros de 6 países europeos. Se consideró como evento la TS confirmada en el primer año. Se realizó un análisis de riesgos competitivos mediante un modelo de regresión de Fine y Gray, siendo la muerte el evento competitivo.

Resultados: Recibieron TAPD con ticagrelor 2.604 pacientes y con prasugrel, 1.519; 41 pacientes (1,10%) presentaron TS, con incidencias acumuladas similares entre ticagrelor (1,21%) y prasugrel (0,90%). Los predictores independientes de la TS fueron: la edad (sHR = 1,03; IC95%, 1,01-1,06), la elevación del segmento ST (sHR = 2,24; IC95%, 1,22-4,14), el antecedente de infarto de miocardio (sHR = 2,56; IC95%, 1,19-5,49) y la creatinina sérica (sHR = 1,29; IC95%, 1,08-1,54).

Conclusiones: La TS es infrecuente en pacientes que reciben TAPD con ticagrelor y prasugrel. La edad avanzada, la elevación del segmento ST, el antecedente de infarto y la creatinina sérica son las variables que se asocian con mayor riesgo de TS.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Clara Campoamor 341, 36212 Vigo, Pontevedra, España. Correo electrónico: eabuassi@gmail.com (E. Abu-Assi).

Annual Incidence of Confirmed Stent Thrombosis and Clinical Predictors in Patients With ACS Treated With Ticagrelor or Prasugrel

ABSTRACT

Keywords:

Ticagrelor
Prasugrel
Stent thrombosis
Acute coronary syndrome

Introduction and objectives: There is little evidence on rates of stent thrombosis (ST) in patients receiving dual antiplatelet therapy (DAPT) with ticagrelor or prasugrel. The aim of this study was to analyze the incidence and predictors of ST after an acute coronary syndrome among patients receiving DAPT with ticagrelor vs prasugrel.

Methods: We used data from the RENAMI registry (REgistry of New Antiplatelet therapy in patients with acute Myocardial Infarction), analyzing a total of 4123 acute coronary syndrome patients discharged with DAPT with ticagrelor or prasugrel in 11 centers in 6 European countries. The endpoint was definite ST within the first year. A competitive risk analysis was carried out using a Fine and Gray regression model, with death being the competitive event.

Results: A total of 2604 patients received DAPT with ticagrelor and 1519 with prasugrel; ST occurred in 41 patients (1.10%), with a similar cumulative incidence between ticagrelor (1.21%) and prasugrel (0.90%). The independent predictors of ST were age (sHR, 1.03; 95%CI, 1.01-1.06), ST segment elevation (sHR, 2.24; 95%CI, 1.22-4.14), previous myocardial infarction (sHR, 2.56; 95%CI, 1.19-5.49), and serum creatinine (sHR, 1.29; 95%CI, 1.08-1.54).

Conclusions: Stent thrombosis is infrequent in patients receiving DAPT with ticagrelor or prasugrel. The variables associated with an increased risk of ST were advanced age, ST segment elevation, previous myocardial infarction, and serum creatinine.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

IAM: infarto agudo de miocardio
ICP: intervención coronaria percutánea
SCA: síndrome coronario agudo
SFA: *stent* farmacológico
TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
TS: trombosis del *stent*

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) hay un exceso de activación plaquetaria. En estos pacientes, la terapia antiplaquetaria es vital para prevenir nuevos eventos isquémicos¹. En los últimos años se han desarrollado nuevos agentes antiplaquetarios como el prasugrel y el ticagrelor. Ambos fármacos mostraron mayor eficacia en la reducción de la trombosis del *stent* (TS) en comparación con el clopidogrel^{2,3}. Sin embargo, los datos disponibles sobre el impacto del uso de prasugrel y ticagrelor en la reducción de la TS proceden principalmente de resultados de ensayos clínicos, y es escasa la información de pacientes de la práctica clínica. Por otro lado, muy pocos estudios han comparado el beneficio terapéutico, en términos de reducción de la TS, de prasugrel frente a ticagrelor⁴⁻⁷.

El objetivo de este estudio es evaluar, desde un punto de vista descriptivo-analítico, la incidencia y los predictores de la TS en pacientes con SCA que reciben tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con ácido acetilsalicílico más prasugrel o ticagrelor empleando datos de un registro internacional de pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea.

MÉTODOS

Población de estudio

El RENAMI (REgistry of New Antiplatelet therapy in patients with acute Myocardial Infarction) es un registro retrospectivo,

observacional, multicéntrico e internacional, en el que participaron voluntariamente 11 centros de 6 países europeos (España, Italia, Suiza, Grecia, Serbia y Reino Unido). Se trata de un registro no financiado cuyo objetivo era profundizar en el conocimiento sobre las complicaciones isquémicas y hemorrágicas de los pacientes con SCA tratados con TAPD con prasugrel o ticagrelor. Todos los centros participantes son hospitales universitarios de tercer nivel que disponían de sala de hemodinámica las 24 h, con registros clínicos internos sobre SCA. En cada uno de los centros participantes se incluyó a pacientes con SCA y estenosis coronarias $\geq 50\%$ en el tronco de la coronaria izquierda y $\geq 70\%$ en el resto del árbol coronario) sometidos consecutivamente a intervención coronaria percutánea (ICP) a los que se dio el alta con TAPD de ácido acetilsalicílico (100 mg/24 h) más prasugrel (10 mg/24 h) o con ácido acetilsalicílico (100 mg/24 h) más ticagrelor (90 mg/12 h), en cualquier momento entre enero de 2012 y enero de 2016. El diseño del registro RENAMI y los criterios de inclusión y exclusión se describen en detalle en el [material suplementario](#). Las variables incluidas en el RENAMI se listan en la [tabla 1 del material suplementario](#) y los centros participantes, en la [tabla 2 del material suplementario](#). Los SCA se clasificaron en infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST y angina inestable, según las definiciones aceptadas en las guías de práctica clínica⁸⁻¹⁰. Los diagnósticos de IAM se basaron en la definición universal de IAM¹¹. El diagnóstico de angina inestable se estableció en presencia de síntomas que lo indicaran o evidencia objetiva de isquemia miocárdica en la prueba de estrés, junto con la detección de una lesión culpable en la coronariografía.

Para el propósito del RENAMI, se diseñó una base de datos que incluyó retrospectivamente información acerca de variables clínicas, analíticas y angiográficas, así como datos relativos a mortalidad y eventos isquémicos y hemorrágicos. Los análisis del registro RENAMI corrieron a cargo de 2 investigadores del centro de coordinación (E. Abu-Assi y S. Raposeiras-Roubín). Todo ello se realizó según lo establecido en la Declaración de Helsinki y con la aprobación de los comités de ética locales.

En este estudio, de los 4.424 pacientes del registro RENAMI, se excluyó a los que no tenían disponible información sobre el tipo de *stent* implantado (n = 297) y a los que se implantó un *stent*

farmacoactivo (SFA) de primera generación (n = 4). De modo que la cohorte final de estudio se compuso de 4.123 pacientes.

Objetivo, definición y seguimiento

El objetivo del estudio fue la TS en pacientes que recibían TAPD con ticagrelor o prasugrel, considerando como tal la trombosis confirmada según la definición del *Academic Research Consortium* (confirmación angiográfica o anatomopatológica)¹². Las TS se clasificaron en precoces (las que ocurrían en el primer mes tras la ICP) y tardía (las que ocurrían entre 1 y 12 meses tras la ICP). Asimismo las TS precoces se subdividieron en agudas (primeras 24 h) y subagudas (entre los días 1 y 30). Las TS que tuvieron lugar en fase aguda antes de la administración de prasugrel o ticagrelor (caso de pacientes tratados inicialmente con TAPD con clopidogrel) se excluyeron de los eventos, ya que el objetivo era estudiar las TS de los pacientes en TAPD con ticagrelor o prasugrel. El tiempo de seguimiento se dio por finalizado en caso de que ocurrieran TS (n = 41), muerte (n = 72), suspensión/retirada de la TAPD antes del primer año tras la ICP (n = 382) o haber alcanzado los 12 meses de seguimiento.

En la [tabla 3 del material suplementario](#) se presenta el análisis de un objetivo combinado de muerte y/o TS. Dicho análisis secundario se realizó debido al reducido número de eventos registrados en forma de TS.

Los datos sobre el estado vital (vivo o muerto) y el evento (TS) se obtuvieron de los registros de datos clínicos hospitalarios, así como de registros administrativos (registros de estadísticas vitales, datos de alta hospitalaria y datos del departamento de urgencias), y se recurrió al contacto telefónico con los pacientes o sus familiares y los médicos de atención primaria en casos particulares de los que no se disponía de información.

Según el informe de la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Europea de ICP¹³, se consideró SFA de nueva generación a todos los que surgieron después de los *stents* de primera generación, entendiéndose como *stent* de primera generación el CYPHER de sirolimus, el TAXUS de paclitaxel y el Endeavor de zotarolimus. Así, por SFA de nueva generación se entiende el XIENCE V (Abbott Vascular; Illinois, Estados Unidos) o Promus (Boston-Scientific; Massachusetts, Estados Unidos) con everolimus; el Resolute (Medtronic; Minnesota, Estados Unidos) con zotarolimus, el Yukon DES (Translumina GmbH; Hechingen, Alemania) con sirolimus y Nobori (Terumo, Japón) y Biomatrix (Biosensors, Singapore) con biolimus. También se consideraron SFA de nueva generación los *stents* bioabsorbibles.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan en forma de media \pm desviación estándar. Las variables discretas se expresan en porcentajes. Las variables continuas se compararon con la prueba de la t de Student y las discretas, con la prueba de la χ^2 o la exacta de Fischer, según fuera necesario.

Para el estudio de los factores predictores de TS, se desarrolló un modelo de regresión de Fine y Gray para riesgos competitivos¹⁴, siendo la muerte el evento competitivo. Todas las variables que se asociaron (p < 0,10) con TS en el análisis univariable se incluyeron en un modelo multivariable. No hubo evidencia de incumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales, comprobado mediante el estudio de la interacción de las covariables en los modelos con el tiempo: en ausencia de significación estadística (p > 0,05), se deduce que no se vulnera la hipótesis de riesgos proporcionales. Para dar cuenta de la potencial heterogeneidad que surge de la inclusión de centros de diferentes países de Europa, se incluyó un término de interacción en el modelo final a través de un análisis de

Tabla 1

Características basales de la población de estudio, dividida según tomara doble antiagregación con ticagrelor o con prasugrel

Variables	Ticagrelor (n = 2.604)	Prasugrel (n = 1.519)	p
Edad (años)	62,3 \pm 11,9	59,0 \pm 10,6	< 0,001
Mujeres	24,2	16,3	< 0,001
IMC	27,1 \pm 4,2	28,1 \pm 3,9	< 0,001
Hipertensión arterial	56,5	50,3	< 0,001
Diabetes mellitus	31,8	27,8	0,008
Dislipemia	55,2	51,6	0,029
Tabaquismo activo	21,9	37,0	< 0,001
Antecedente de IAM	18,5	14,3	< 0,001
Angina inestable	10,9	7,7	0,001
IAMCEST	48,5	70,7	< 0,001
Killip \geq II	7,3	14,7	< 0,001
FEVI < 40%	7,4	10,9	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)	14,2 \pm 1,2	14,1 \pm 1,3	< 0,001
Creatinina sérica (mg/dl)	1,0 \pm 0,5	0,9 \pm 0,4	0,080
Enfermedad multivaso	47,4	42,6	0,011
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	16,2	25,1	< 0,001

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST; infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IMC: índice de masa corporal.

Los valores expresan porcentaje o media \pm desviación estándar.

agrupamiento no jerárquico por grupo (país). La capacidad predictiva del modelo final se calculó mediante el índice c, usando la función *c-index* de la extensión «pec» para R. Los resultados de expresaron como *subhazard ratio* (sHR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Las curvas de la función de incidencia acumulada se representaron gráficamente para ticagrelor y prasugrel, tras estimarse la curva de la función de incidencia acumulada mediante un modelo paramétrico flexible para riesgos competitivos¹⁵, ajustado por las variables que se asociaron (p < 0,10) con mayor incidencia de TS en el análisis univariable ([tabla 1](#)) y fueron: la edad, el antecedente de infarto de miocardio, la presentación como IAMCEST, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40% y la creatinina sérica.

El análisis combinado de muerte y TS ([figura del material suplementario](#)) se ha realizado mediante un modelo de Cox; se compararon las curvas de ticagrelor y prasugrel mediante test de *log rank* y el método del tiempo medio de supervivencia restringido¹⁶.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con Stata 13.1 y R versión 3.3.1. Se consideró resultado estadísticamente significativo si p < 0,05.

RESULTADOS

Características de la población de estudio

En la [tabla 1](#) se muestran las características clínicas de la población de estudio, comparada por uso de ticagrelor y prasugrel. Como se puede apreciar, hay diferencias muy marcadas entre los patrones de prescripción de ambos fármacos.

En relación con la TAPD, el 63,2% (n = 2.604) recibieron ticagrelor y el 36,8% (n = 1.519), prasugrel. La media del tiempo de seguimiento fue 10,9 \pm 2,9 meses. El 82,9% de los pacientes completaron los 12 meses de seguimiento con TAPD (el 94,4% > 6 meses; el 88,4% > 9 meses).

En relación con el tipo de *stent*, los metálicos se emplearon en el 29,2% de los pacientes (n = 1.205) y los SFA de nueva generación, en

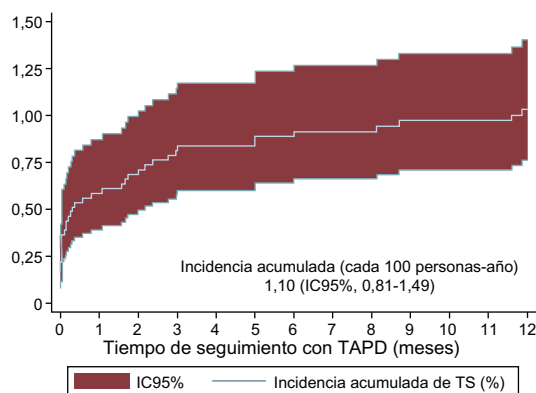


Figura 1. Incidencia acumulada de TS en el primer año en pacientes tras un síndrome coronario agudo en TAPD con ácido acetilsalicílico más prasugrel o ticagrelor. IC95%: intervalo de confianza del 95%; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TS: trombosis del stent.

el 70,8% restante ($n = 2.918$). Dentro del grupo de pacientes tratados con SFA, solamente el 4,0% recibió *stents* bioabsorbibles ($n = 117$). El 24,8% recibió *stents* recubiertos de zotarolimus; el 24,4%, de everolimus; el 12,8%, de biolimus y el 3,1%, de sirolimus. Del 30,9% restante, se sabe que recibió SFA de nueva generación (no bioabsorbibles) sin especificarse el tipo de *stent*.

Incidencia de trombosis del stent

Del total de 4.123 pacientes con SCA tratados con TAPD con ticagrelor y/o prasugrel, 41 presentaron una TS en el primer año (1,10/100 personas-año; IC95%, 0,81-1,49) (figura 1). El 58,6% del total de TS fueron precoces al ocurrir en el primer mes (el 36,6% en las primeras 24 h y el 22,0% entre el primer día y el primer mes). El 41,5% de las TS ocurrieron de forma tardía, entre el primer mes y el primer año.

En cuanto al tipo de *stent*, no hubo diferencias significativas entre las incidencias acumuladas de TS con los *stents* metálicos (0,83%; IC95%, 0,43-1,60) y con los SFA de nueva generación (1,20%; IC95%, 0,85-1,70). Respecto a los *stents* bioabsorbibles, los recibieron 127 pacientes, de los que solo 1 tuvo TS en el primer año.

Tabla 2

Análisis univariable de las trombosis del stent en el primer año y en el primer mes

Variables	TS en el primer año			TS en el primer mes		
	sHR	IC95%	p	sHR	IC95%	p
Edad	1,04	1,01-1,06	0,002	1,05	1,01-1,08	0,009
Sexo femenino	1,20	0,64-2,24	0,564	0,97	0,67-1,42	0,882
Hipertensión arterial	1,32	0,53-3,25	0,548	0,84	0,51-1,41	0,515
Diabetes mellitus	1,05	0,49-2,27	0,890	1,15	0,33-4,01	0,827
Dislipemia	1,48	0,74-2,96	0,269	1,01	0,53-1,93	0,968
Tabaquismo activo	1,21	0,81-1,48	0,351	0,97	0,68-1,39	0,877
Antecedente de IAM	2,84	1,25-6,44	0,013	2,02	1,02-4,02	0,044
IAMCEST	1,86	1,02-3,39	0,042	1,86	1,02-3,29	0,033
FEVI < 40%	3,04	1,15-8,02	0,025	2,48	0,98-6,25	0,054
Hemoglobina	1,01	0,87-1,18	0,862	1,01	0,77-1,32	0,959
Creatinina	1,33	1,17-1,52	< 0,001	1,41	1,25-1,59	< 0,001
Enfermedad multivaso	0,61	0,32-1,17	0,137	0,59	0,25-1,43	0,247
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	1,61	0,63-4,11	0,315	0,98	0,44-2,19	0,967
Ticagrelor frente a prasugrel	1,28	0,67-2,45	0,445	1,76	0,98-3,16	0,061
SFA de nueva generación frente a SM	1,48	0,23-9,57	0,678	2,89	0,40-20,98	0,293

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC95%: intervalo de confianza del 95%; SFA: *stent* farmacológico; sHR: subhazard ratio; SM: *stent* metálico; TS: trombosis del stent.

Predictores de la trombosis del stent

La tabla 2 muestra la asociación existente entre las variables clínicas analizadas y la mayor incidencia de TS en el primer año en el análisis univariable. Tras el análisis multivariable, resultaron predictores independientes de TS en el primer año la edad, el IAMCEST, el antecedente de IAM y la creatinina sérica (tabla 3). La capacidad discriminativa del modelo final fue buena, con un *c-index* de 0,70. Si nos limitamos a la TS en el primer mes, en el análisis univariable resultaron significativas las mismas variables (tabla 2). Sin embargo, tras el ajuste multivariable, únicamente resultaron predictores independientes de la TS precoz la edad, el IAMCEST y la creatinina sérica (tabla 3).

Relación entre la trombosis del stent y el tipo de antiagregante

La incidencia acumulada de la TS observada en el primer año con ticagrelor fue del 1,21% (IC95%, 0,53-1,56) y con prasugrel, del 0,90% (IC95%, 0,84-1,76). No hubo diferencias estadísticas entre ambos fármacos en lo que respecta al riesgo de TS en el primer año (ticagrelor frente a prasugrel, sHR = 1,29; IC95%, 0,67-2,45; $p = 0,445$). En la figura 2 se muestran las curvas ajustadas de la incidencia acumulada de TS estimada con ticagrelor y prasugrel en el primer año. En cuanto a las TS en el primer mes, tampoco hubo diferencias significativas entre ticagrelor y prasugrel (el 0,7 frente al 0,4%; $p = 0,144$).

No se encontró asociación alguna del riesgo de TS con ticagrelor frente a prasugrel ni con los pacientes tratados con *stents* metálicos (ticagrelor frente a prasugrel, sHR = 1,40; IC95%, 0,35-5,56; $p = 0,635$) ni con los tratados con SFA de nueva generación (sHR = 1,23; IC95%, 0,58-2,58; $p = 0,587$).

DISCUSIÓN

Los hallazgos más interesantes de este estudio se pueden resumir en 4 puntos: a) la incidencia de TS en los pacientes con SCA que recibieron TAPD con ticagrelor o prasugrel es baja, y el mayor riesgo se da en el primer mes; b) la edad, el antecedente de infarto, la presentación como IAMCEST y la función renal son los

Tabla 3

Análisis multivariable para la predicción de la trombosis del *stent* en el primer año y particularmente en el primer mes

VARIABLES	sHR	IC95%	p
Trombosis del <i>stent</i> en el primer año			
Edad, por cada 1 año de incremento	1,03	1,01-1,06	0,009
Antecedente de IAM	2,56	1,19-5,49	0,016
IAMCEST	2,24	1,22-4,14	0,010
FEVI < 40%	2,07	0,92-4,65	0,079
Creatinina, por cada 1 mg/dl de incremento	1,29	1,08-1,54	0,005
Ticagrelor frente a prasugrel	1,12	0,60-2,10	0,729
Trombosis del <i>stent</i> en el primer mes			
Edad, por cada 1 año de incremento	1,04	1,00-1,08	0,028
Antecedente de IAM	1,74	0,85-3,54	0,130
IAMCEST	2,42	1,48-3,95	< 0,001
FEVI < 40%	1,20	0,74-3,42	0,232
Creatinina, por cada 1 mg/dl de incremento	1,42	1,21-1,65	< 0,001
Ticagrelor frente a prasugrel	1,53	0,86-2,72	0,144

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC95%: intervalo de confianza del 95%; sHR: subhazard ratio.

principales predictores de TS en los pacientes tratados con ticagrelor y prasugrel; c) en los pacientes que recibieron TAPD con ticagrelor y prasugrel, no se encontraron diferencias de riesgo de TS entre los *stents* metálicos y los SFA de nueva generación, y d) en general no hubo diferencias entre prasugrel y ticagrelor en cuanto al riesgo de TS en el primer año, aunque son necesarios estudios de mayor potencia para comparar con precisión ambos fármacos en este sentido.

La incidencia anual de TS es muy variable y muy dependiente de la interacción de diferentes factores, como el tipo de población de estudio (con o sin SCA), el tipo de antiagregante empleado (clopidogrel o los nuevos inhibidores del P2Y₁₂) y el tipo de *stent* (*stents* metálicos, SFA de primera generación, SFA de nueva generación, SFA bioabsorbibles)¹⁷⁻¹⁹. Así, oscila entre el 0,5 y el 1,5% en el primer año y un 50-70% ocurre en el primer mes^{20,21}, datos similares a los nuestros. El presente estudio se centra en una población contemporánea de pacientes con SCA (más del 50% con IAMCEST) todos ellos tratados con TAPD con ticagrelor (63,2%) o prasugrel (36,8%) y recibieron *stent* metálico (29,2%) o SFA de nueva generación (70,8%). En este contexto poblacional, se indican

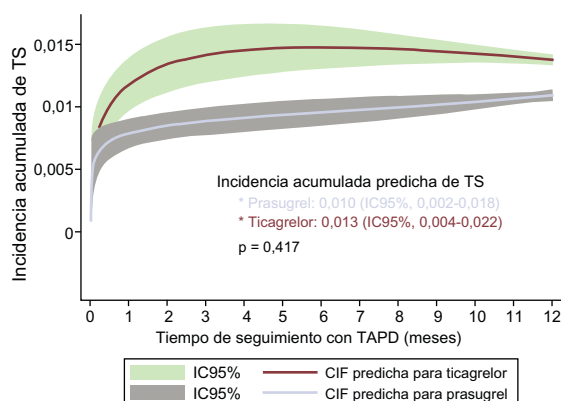


Figura 2. Incidencia acumulada de TS estimada según el tipo de antiagregante, tras ajuste por edad, antecedente de infarto de miocardio, presentación como infarto de miocardio con elevación del segmento ST, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40% y creatinina sérica. CIF: curva de la función de la incidencia acumulada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TS: trombosis del *stent*.

las incidencias de TS en pacientes con TAPD en curso (ya que el fin de esta era motivo de censura en el seguimiento, como se explica en «Métodos»), lo cual es uno de los puntos fuertes de este estudio. Esto es realmente interesante, pues se presenta un escenario ideal para mitigar la TS: tratamiento con *stents* que no sean SFA de primera generación y TAPD con los nuevos y más potentes inhibidores del P2Y₁₂. En este grupo poblacional se presenta una incidencia acumulada de TS en el primer año del 1,1% (del 0,6% en el primer mes), pese a tratarse de pacientes que reciben TAPD con ticagrelor o prasugrel. Esto traduce la complejidad de la TS en cuanto a su fisiopatología, ya que intervienen múltiples factores interrelacionados, aparte de la TAPD. Así, en el registro PESTO (*Morphological Parameters Explaining Stent Thrombosis*), se observó mediante tomografía de coherencia óptica una anomalía mecánica del *stent* implantado en el 97% de los pacientes con TS²². Recientemente, un estudio de Cuesta et al.²³ también demostró mediante tomografía de coherencia óptica que el mecanismo predominante en el 39% de las TS precoces es la malaposición del *stent*.

En cuanto a la predicción del riesgo de TS, resultaron predictores independientes de TS en pacientes en tratamiento con TAPD con ticagrelor o prasugrel la elevación persistente del segmento ST, el antecedente de IAM y la insuficiencia renal. Estos factores son comunes a otros estudios y traducen situaciones de mayor trombogenicidad (IAMCEST, IAM recurrente, disfunción ventricular) y coagulopatías (edad, insuficiencia renal)²⁴⁻²⁷.

Respecto al tipo de antiagregante, tanto del ticagrelor como del prasugrel, se demostró en sus ensayos clínicos pivotaes una marcada reducción de las TS en comparación con el clopidogrel. En el estudio PLATO se observó una reducción de la incidencia a 1 año de TS confirmada del 33% con ticagrelor respecto a clopidogrel (el 1,93 frente al 1,37%; *hazard ratio* [HR] = 0,67; IC95%, 0,50-0,90; p = 0,009)², que se confirmó después en el SWEDEHEART²⁸. En el estudio TRITON, la incidencia a 15 meses de TS confirmada pasó del 2,2% en el grupo de clopidogrel al 1,1% en el de prasugrel³. Sobre población de la «vida real», es decir, más allá de la incluida en los ensayos clínicos, hasta ahora se dispone de datos indirectos procedentes de muy pocos registros⁴⁻⁷. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos (ticagrelor y prasugrel) en la incidencia acumulada de TS al año (el 1,2% con ticagrelor, el 0,9% con prasugrel) ni a los 30 días (el 0,7% con ticagrelor, el 0,4% con prasugrel). Aunque hasta la fecha había poca evidencia sobre la verdadera incidencia de TS con prasugrel y ticagrelor en el contexto de un SCA, los datos obtenidos concuerdan con los publicados de los estudios más recientes. En el estudio PRAGUE⁶, en el contexto del IAMCEST, la incidencia de TS confirmada a 1 mes fue del 0,9% con ticagrelor y el 0,5% con prasugrel, que tampoco es significativa estadísticamente, limitada por el pequeño tamaño muestral (634 pacientes con prasugrel y 596 con ticagrelor). Previamente, Larmore et al.⁵ publicaron datos de un registro estadounidense de pacientes con SCA, con un tamaño muestral considerable (13.134 pacientes con prasugrel y 2.964 con ticagrelor). Esos autores observaron tasas de TS a 30 días del 0,7% con ticagrelor y el 0,3% con prasugrel, con asociación estadísticamente significativa a favor de prasugrel en el análisis univariable, aunque tras el emparejamiento por puntuación de propensión ese beneficio se diluyó (riesgo relativo = 0,56; IC95%, 0,26-1,20; p = 0,131). Así pues, dada la concordancia de los datos entre los diferentes estudios, parece razonable plantear si la ausencia de significación estadística entre ticagrelor y prasugrel para la TS se debe a un problema de potencia de los diferentes estudios (para que una diferencia como la obtenida fuese significativa con una incidencia de TS similar a la que nosotros indicamos, con IC95% y potencia del 80%, el tamaño

muestral necesario sería superior a 14.000 pacientes) o a las diferencias en las características basales entre los pacientes tratados con ticagrelor y con prasugrel. Esto lleva a generar una hipótesis de trabajo interesante para próximos estudios, con vistas a determinar si efectivamente el prasugrel frente al ticagrelor disminuye el riesgo de TS, sobre todo de TS precoz. Aunque esta depende mucho de variables del procedimiento, se sabe que la reactividad plaquetaria residual pese al tratamiento se ha asociado con un marcado aumento del riesgo de TS precoz. De hecho, el factor que por sí solo se asocia con mayor riesgo de TS precoz es la ausencia de inhibición del receptor P2Y₁₂ plaquetario²⁹. Sin embargo, las comparaciones entre ambos fármacos en cuanto a inhibición plaquetaria fueron similares, incluso mejor con ticagrelor^{30–33}, por lo que, desde el punto de vista farmacodinámico, es difícil de entender.

En relación con el tipo de *stent*, en este estudio no se encontraron diferencias entre ticagrelor y prasugrel en las tasas de TS de los pacientes tratados con *stents* metálicos o SFA de nueva generación. La evidencia actual que compara ambos tipos de *stent* muestra resultados equivalentes o incluso favorables a los SFA de nueva generación en cuanto a trombogenicidad^{34,35}, si bien se basa en población que, en su gran mayoría, recibió TAPD con clopidogrel, cuya inhibición plaquetaria es más lenta y variable que la producida por el ticagrelor y el prasugrel. Se ha propuesto que los revestimientos con polímeros más biocompatibles de los nuevos SFA pueden reducir la trombogenicidad asociada con la interacción entre la sangre y el *stent*³⁶, pero poco se sabe de la interacción entre el tipo de *stent* y el tipo de antiagregante plaquetario. En este sentido, el estudio aporta nueva información, al indicar tasas de TS en pacientes que tomaban TAPD con ticagrelor o prasugrel en función del tipo de *stent* (metálico o SFA de nueva generación) que se les implantó. En nuestro registro, no se han encontrado diferencias significativas entre *stent* metálico y SFA de nueva generación, si bien es cierto que el estudio no estaba diseñado para tal fin.

Limitaciones

Las 2 principales limitaciones del estudio radican en su naturaleza retrospectiva y en el tamaño muestral. El hecho de ser un estudio retrospectivo conlleva las limitaciones inherentes a este tipo de estudios. Concretamente las comparaciones realizadas entre el ticagrelor y el prasugrel o entre *stents* metálicos y SFA se deben interpretar con cautela, por la posible interacción de variables de confusión no medidas, ya que no es un estudio aleatorizado y dichos tratamientos están a discreción del médico responsable del paciente. Por ejemplo, en el RENAMI no se aporta información sobre las características angiográficas, que tienen un papel importante sobre todo en la TS precoz del *stent*, como el flujo TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) tras la ICP, el diámetro/longitud del *stent*, la disección coronaria residual no tratada, la alta carga trombótica residual, etc. Tampoco se dispone de información sobre a cuántos pacientes se realizaron pruebas de imagen intracoronaria tras la ICP para comprobar la correcta expansión del *stent*. Por otro lado, el tamaño muestral del estudio, con un total de 4.123 pacientes, es insuficiente para llegar a conclusiones robustas, dada la escasa frecuencia del evento en estudio (TS), como ya se comentó. Sin embargo, dadas la alta letalidad que supone la TS y la escasa evidencia científica disponible sobre dicho evento en pacientes en TAPD con ticagrelor o prasugrel, el presente estudio —aun con un enfoque más descriptivo que analítico— tiene interés científico a la hora de generar hipótesis para estudios científicos posteriores (ensayos clínicos o metanálisis).

CONCLUSIONES

La TS fue infrecuente entre los pacientes que tomaban TAPD con ticagrelor o prasugrel. Se identificaron 4 predictores independientes que se asociaron con mayor riesgo de TS: el antecedente de infarto, la presentación en forma de IAMCEST, la edad y la creatinina sérica. El tipo de antiagregante y el tipo de *stent* no se asociaron con mayor riesgo de TS en el presente estudio. Se necesitan diseños con mayor potencia para realizar estudios comparativos entre el prasugrel y el ticagrelor en referencia a la protección contra la TS.

CONFLICTO DE INTERESES

E. Abu-Assi es Editor Asociado de *Revista Española de Cardiología*.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La TS es una complicación temida tras la revascularización coronaria percutánea, por su alta letalidad. Sin embargo actualmente, con el empleo de *stents* metálicos y SFA de nueva generación, su incidencia es realmente infrecuente. Por otro lado, se ha demostrado una reducción de la tasa de TS tanto con el ticagrelor como con el prasugrel en comparación con el clopidogrel.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Más allá de los ensayos clínicos (PLATO y TRITON-TIMI), poco se sabe acerca de la incidencia y los predictores de TS en pacientes que reciben TAPD con ticagrelor o prasugrel. Este estudio analiza tanto la incidencia como los predictores de TS tras un SCA en pacientes que tomaban TAPD con ácido acetilsalicílico y ticagrelor o ácido acetilsalicílico y prasugrel tras la revascularización percutánea con *stents* metálicos o SFA de nueva generación.

Appendix A. MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.02.024>.

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Torre Hernandez JM, Oteo Dominguez JF, Hernandez F, et al. Dual Antiplatelet Therapy for 6 Months vs 12 Months After New-generation Drug-eluting Stent Implantation: Matched Analysis of ESTROFA-DAPT and ESTROFA-2. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:838–845.
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.
4. Almendro-Delia M, García-Alcántara A, De la Torre-Prados MV, et al. Safety and Efficacy of Prasugrel and Ticagrelor in Acute Coronary Syndrome. Results of a “Real World” Multicenter Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:952–959.
5. Larmore C, Efron MB, Moline C, et al. Real-world” Comparison of Prasugrel With Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention in the United States. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88:535–544.
6. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary

- Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016;134:1603–1612.
7. Zeymer U, Widimsky P, Danchin N, et al. P2Y₁₂ receptor inhibitors in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome in the real world: use, patient selection, and outcomes from contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2:229–243.
 8. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.
 9. SEC Working Group for the 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-segment Elevation, Expert Reviewers for the 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-segment Elevation, and the SEC Guidelines Committee. Comments on the 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-segment Elevation. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:1039–1045.
 10. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:1125.
 11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020–2035.
 12. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344–2351.
 13. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J*. 2015;36:2608–2620.
 14. Fine J, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496–509.
 15. Lambert PC. A flexible parametric competing-risks model using a direct likelihood approach for the cause-specific cumulative incidence function. *Stata J*. 2017;17:462–489.
 16. Zhao L, Claggett B, Tian L, et al. On the restricted mean survival time curve in survival analysis. *Biometrics*. 2016;72:215–221.
 17. Wiebe J, Hoppmann P, Colleran R, et al. Long-term clinical outcomes of patients treated with everolimus-eluting bioresorbable stents in routine practice: 2-year results of the ISAR-ABSORB Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1222–1229.
 18. Shah R, Ramos-Bondy B, Mizeracki A. Risk of stent thrombosis with bioresorbable vascular scaffolds. *Lancet*. 2016;387:1903.
 19. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36:3320–3331.
 20. Ge J, Yu H, Li J. Acute coronary stent thrombosis in modern era: etiology, treatment, and prognosis. *Cardiology*. 2017;137:246–255.
 21. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2012;33:606–613.
 22. Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, et al. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J*. 2016;37:1208–1216.
 23. Cuesta J, Rivero F, Bastante T, et al. Optical Coherence Tomography Findings in Patients With Stent Thrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:1050–1058.
 24. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, et al. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2011;123:1745–1756.
 25. Malik N, Banning AS, Belger M, et al. A risk scoring system to predict coronary stent thrombosis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:859–867.
 26. Baran KW, Lasala JM, Cox DA, et al. A clinical risk score for prediction of stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2008;102:541–545.
 27. Dangas GD, Claessen BE, Mehran R, et al. Development and validation of a stent thrombosis risk score in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:1097–1105.
 28. Sahlen A, Varenhorst C, Lagerqvist B, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. 2016;37:3335–3342.
 29. Van Werkum JW, Heestermaans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1399–1409.
 30. Lemesle G, Schurtz G, Bauters C, Hamon M. High on-treatment platelet reactivity with ticagrelor versus prasugrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2015;13:931–942.
 31. Bernlochner I, Mayer K, Orban M, et al. Ticagrelor versus prasugrel in patients with high on-clopidogrel treatment platelet reactivity after PCI: The ISAR-ADAPT-PF study. *Platelets*. 2016;27:796–804.
 32. Franchi F, Rollini F, Aggarwal N, et al. Pharmacodynamic comparison of prasugrel versus ticagrelor in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: The OPTIMUS-4 Study. *Circulation*. 2016;134:780–792.
 33. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID primary PCI study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1601–1606.
 34. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:1393–1402.
 35. De la Torre Hernández JM, Alfonso F, Gimeno F, et al. Thrombosis of second-generation drug-eluting stents in real practice results from the multicenter Spanish registry ESTROFA-2. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:911–919.
 36. Sarno G, Lagerqvist B, Nilsson J, et al. Stent thrombosis in new-generation drug-eluting stents in patients with STEMI undergoing primary PCI: a report from SCAAR. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:16–24.