

PROBABLE TROMBOSIS DE STENT, RESISTENCIA AL CLOPIDOGREL Y FIBRINÓLISIS EXITOSA

Probable stent thrombosis, clopidogrel resistance and successful fibrinolysis

Señor editor:

He leído con detenimiento el reporte de caso 'Probable trombosis de *stent*, resistencia al clopidogrel y fibrinólisis exitosa' sobre el cual me gustaría hacer algunas precisiones importantes¹:

1. Existen a nivel internacional sistemas de acreditación formal para centros donde se realizan procedimientos de cardiología intervencionista y para sus médicos.^{2,3} Desafortunadamente, en Perú, al no existir procesos de acreditación formal, se correría el riesgo de que algunos procedimientos no se realizaran en los lugares adecuados, por profesionales correctamente entrenados y con los dispositivos apropiados (angiógrafos digitales, catéteres coronarios, *stents*, entre otros).
2. El caso reportado correspondería a una trombosis de *stent* (TS) temprana. Desde el punto de vista del procedimiento, ello podría estar relacionado con una sobrexposición del *stent*, la elección inapropiada del tamaño del *stent*, una fijación incompleta del mismo, disección de la íntima durante el procedimiento, obstrucción al flujo de entrada o de salida, así como prolapso tisular. Desde el punto de vista clínico (no comentado en la descripción del paciente con excepción de que poseía el factor de riesgo de tabaquismo), la presencia de diabetes *mellitus*, insuficiencia renal, o neoplasias podrían asociarse a una mayor probabilidad de TS.⁴
3. Es completamente falso que el ticagrelor disminuya el porcentaje de TS en comparación con el clopidogrel con la cita de los resultados del estudio PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*).

El estudio PLATO aleatorizó 18 624 pacientes con SICAs para recibir ticagrelor (180 mg dosis de carga más dosis de mantenimiento de 90 mg cada 12 horas) en comparación con clopidogrel (dosis de carga de 300 a 600 mg más dosis de mantenimiento de 75 mg) asociados a aspirina. Los resultados generales mostraron una reducción significativa en el punto final primario compuesto: muerte por causas vasculares, infarto de miocardio o *stroke*, entre ticagrelor y clopidogrel, 9,8 % versus 11,7 %, HR 0,84 (0,77-0,92), $p < 0,001$.

Adicionalmente, se publicó que en los pacientes que fueron sometidos a ICP, el ticagrelor redujo el riesgo de trombosis definitiva del *stent* (1,3 % versus 1,9 %, HR 0,67, IC 0,50-0,91, $p = 0,009$). Sin embargo, este punto del estudio ha sido muy criticado pues los resultados relacionados con TS son no concluyentes y son muy discutibles por las siguientes razones:⁵

- Existió una enmienda al protocolo original, se agregó casos de TS por adjudicación en un análisis exploratorio, lo cual requirió una evaluación retrospectiva y prospectiva de los casos de TS.
- Los casos sospechosos de TS fueron identificados por adjudicación de los eventos definidos como muerte, infarto de miocardio, isquemia grave recurrente e isquemia recurrente con lo cual si el ticagrelor reducía las frecuencias de infarto de miocardio y de la mortalidad en general se esperaría que en una revisión retrospectiva, existirían menos casos con ticagrelor por un sesgo de muestreo/de asignación.
- Los evaluadores solo revisaron los reportes de la angiografía, lo cual invalida los casos de trombosis definitiva del *stent*, pues para ello se requería una confirmación angiográfica o de anatomía-patológica.

Aún más, se han encontrado discrepancias entre la publicación original de este estudio en el NEJM (2009) y en las revisiones secundarias de la FDA (2010, 2011). Se concluyó que no existe una disminución estadísticamente significativa en los casos de TS con ticagrelor en comparación con los casos con clopidogrel ($p = 0,2784$).⁶

Es por ello que el ticagrelor, no tiene una indicación oficial, aprobada por la FDA, para reducir la frecuencia de TS en pacientes sometidos a ICP, comparado con el clopidogrel, a pesar de lo que puede promocionarse desde el punto de vista de un no-ético marketing farmacéutico.⁴

Para los clínicos es importante conocer que se han reportado tasas de discontinuación para ticagrelor de 16,7% durante el primer mes del procedimiento de intervencionismo coronario. La causa principal (55,6%) fue la presencia de disnea inducida por el medicamento, no observada con otras tienopiridinas. Se desconoce la causa de la disnea, pero podría deberse a un incremento en los niveles de adenosina, la sobreexpresión de receptores P2Y12 en neuronas sensoriales o a un síndrome similar al ocurrido durante las transfusiones (*transfusion-related-acute-lung injury*).⁷



- Lo recomendable es realizar pruebas de función plaquetaria con la intención de que el médico clínico elija la terapia más apropiada para su paciente y no cometa errores como considerar equivocadamente que una terapia será útil en todos los casos. En Perú no se realizan rutinariamente estas pruebas en los pacientes sometidos a intervencionismo coronario. Sin embargo, con las evidencias actuales, debería crearse una corriente médica que impulse su uso.⁸
- En el país existen 33 genéricos de clopidogrel y solo las moléculas originales de prasugrel y ticagrelor. Dado que las moléculas no originales no han probado sus beneficios clínicos, ni un efecto similar en su potencia de antiagregación plaquetaria, ni aspectos básicos como bioequivalencia en comparación con las originales, las comparaciones entre las moléculas originales y sus copias no son correctas.^{1,9}

Referencias bibliográficas

- Gallegos-Cazorla A. Probable thrombosis de stent, Resistencia al clopidogrel y fibrinólisis exitosa. *Rev Soc Peru Med Interna* 2014;27(2):89-92.
- Palisaitis Donald, Love Michael, Zimmerman Rod, Radhakrishnan Sam, Welsh Rob, Saw Jacqueline, Renner Suzzane, Kells Cathy, Schampaert Erick. 2010 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiologists Guidelines for Training and Maintenance of Competency in Adult Interventional Cardiology. *Canadian Journal of Cardiology* 2011;27:865-867.
- ACC Training Statement. American College of Cardiology Training Statement on Recommendations for the Structure of an Optimal Adult Interventional Cardiology Training Program. *JACC* 1999;34(7):2141-2147.
- Windecker Stephan, O'Sullivan Crochan J. Mitigating the risk of Early Stent Thrombosis. *JACC* 2014;63:2521-2524.
- DiNicolantonio James J, Biondi-Zoccai Giuseppe. Challenging TICAGRELOR's claimed reduction in the rate of definite stent thrombosis versus clopidogrel: Insights from the FDA reports. *International Journal of Cardiology* 2013;168:633-635.
- Serebruany Victor L. Discrepancies in the primary PLATO trial publication and the FDA reviews. *International Journal of Cardiology* 2014;172:8-10
- Gaubert M, Laine M, Richard T, et al. Effect of TICAGRELOR-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients. *Int J Cardiol* 2014;173:120-1.
- Franchi Francesco, Rollini Fabiana, Rae Cho Jung, Ferrante Elisabetta, Angiolillo Dominick J. Platelet function testing in contemporary clinical and interventional practice. *Curr Treat Options Cardio Med* 2014;16:300.
- Número de fármacos registrados en el Perú que contienen el principio activo clopidogrel, prasugrel o TICAGRELOR. URL disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp> (fecha de acceso 19 de Agosto del 2014)
- Marcucci Rosella, Paniccia Rita, Gori Anna María, Gensini Gian Franco, Abbate Rosanna. Bioequivalence in the RealWorld is a Complex Challenge: the Case of Clopidogrel. *JACC* 2013;61(5): 594-595.

Germán Valenzuela-Rodríguez
Médico Especialista en Medicina Interna y Cardiología

Respuesta

Señor editor:

La carta del doctor Germán Valenzuela-Rodríguez me permite anotar lo siguiente:

- Coincido con Valenzuela-Rodríguez en la inexistencia de un sistema de acreditación nacional para la realización de angioplastias y colocación de stents, lo cual es válido para todos los centros terciarios u hospitales públicos del Minsa que realizan estos procedimientos. Por lo tanto, no existe el sesgo de selección en el presente caso y no se puede concluir a priori que por no existir una certificación el procedimiento fue deficientemente realizado.
- En mi artículo se señala claramente que...”los mecanismos subyacentes a la trombosis de stent son multifactoriales e incluyen factores relacionados con el paciente, el procedimiento (incluida la elección del *stent*) y el posprocedimiento (que incluyen la duración y el tipo de anti agregación plaquetaria)...”¹⁻³ El paciente no presentó diabetes mellitus, insuficiencia renal o neoplasia alguna como antecedente.
- En el estudio PLATO de los 18624 pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo, 11 289 (61 %) tuvieron por lo menos un stent intracoronario. La reducción de la trombosis definitiva del stent fue consistente independientemente del tipo de síndrome coronario agudo, de la presencia de diabetes mellitus, tipo de *stent* (*drug-eluting* o *bare metal stent*), estatus genético CYP2C19, dosis de carga de aspirina y dosis de clopidogrel antes de la aleatorización. La reducción en la trombosis de stent fue numéricamente mayor para la tardía (> 30 días; HR, 0,48; IC 95%, 0,24-0,96) y subaguda (4 horas-30 días; HR, 0,60; IC 95%, 0,39-0,93) comparada con la aguda (< 24 horas; HR, 0,94; IC 95%, 0,43-2,05) o para los pacientes que cumplieron el tratamiento (que tomaban la terapia ciega ≥ 80% de las veces) comparada con los pacientes de menor cumplimiento. La aleatorización al ticagrelor fue un fuerte predictor inverso independiente, de trombosis de stent definitivo (HR, 0,65; IC 95%, 0,48-0,88).⁴

La *Academic Research Consortium* ha definido como trombosis de stent definitiva a la que requiere una confirmación angiográfica o patológica; sin embargo, debido a que ambas a menudo no están disponibles, el consorcio creó términos más amplios como probable y posible trombosis de stent. Las trombosis de stent en el PLATO fueron adjudicadas de acuerdo a estas definiciones y categorías. En el estudio, cuando se dispuso de la información angiográfica, esta fue evaluada por el comité de adjudicación de eventos que se mantuvo ciego a la