

Trombosis del stent

D. Martí Sánchez, N. Dedieu, L. Salido Tahoces, J. L. Mestre Barceló y J. Pey Illera
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

La trombosis del stent (TS) es una complicación infrecuente pero potencialmente letal de las endoprótesis coronarias. Los ensayos clínicos no han demostrado diferencias en la incidencia de trombosis temprana y tardía entre stents convencionales (SC) y stents liberadores de fármacos antiproliferativos (SLF). La trombosis muy tardía ocurre pasado un año de la implantación del stent y es más específica de los SLF.

En la etiopatogenia de la trombosis del stent intervienen factores relacionados con el paciente, el stent, la lesión y la técnica de implante. El principal factor de riesgo para la TS es la suspensión prematura de los fármacos antiplaquetarios. Actualmente los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico y una tienopiridina por lo menos durante un mes tras el implante de un SC y durante 12 meses tras el implante de un SLF, manteniendo posteriormente un antiplaquetario de forma indefinida.

Martí Sánchez D, Dedieu N, Salido Tahoces L, Mestre Barceló JL, Pey Illera J. Trombosis del stent. *Rev Clin Esp.* 2008; 208(1):29-32.

Stent thrombosis

Stent thrombosis (ST) is an uncommon but potentially lethal complication of coronary endoprosthesis. Clinical trials have not shown differences in the incidence of early and late thrombosis among bare-metal stents and drug-eluting stents. Very late stent thrombosis occurs more than a year after stent implantation and is more specific of drug-eluting stents.

Factors related to the patient, the stent, the coronary lesion and the technique are involved in the pathogenesis of ST. The main risk factor ST is the premature discontinuation of antiplatelet therapy. Currently, patients must receive aspirin and a thienopyridine for at least one month after the implantation of a bare-metal stent and 12 months after the implantation of a drug-eluting stent, then maintaining one antiplatelet agent indefinitely.

Introducción

Los stents coronarios¹ son la técnica de revascularización miocárdica más empleada en nuestro medio ya que presentan mayor éxito primario y menos complicaciones que otras formas de intervencionismo percutáneo. Sus principales problemas son la reestenosis y la trombosis.

La reestenosis se produce por proliferación neointimal exagerada en respuesta al daño del endotelio vascular por el inflado del balón o la expansión del stent. Es un fenómeno progresivo que se manifiesta de forma silente o con angina de esfuerzo, aunque en ocasiones produce un síndrome coronario agudo. Su incidencia global es del 30-50% con angioplastia con balón, del 10-20% con stents convencionales (SC) y menor del 10% con stents liberadores de fármacos antiproliferativos (SLF). Estos últimos liberan drogas

inhibidoras de la proliferación neointimal, por lo que son los dispositivos de elección para la prevención y el tratamiento de la reestenosis; los más utilizados actualmente son los stents recubiertos de sirolimus (SLS, Cypher®) y de paclitaxel (SLP, Taxus®).

La trombosis es una complicación característica de los stents coronarios²⁻⁵. Se debe a adhesión y agregación plaquetarias en presencia de material extraño intracoronario. Se desencadena súbitamente causando un síndrome coronario agudo, con una incidencia aproximada de muerte del 20% y de muerte/infarto agudo de miocardio (IAM) del 70% durante el primer mes⁴. Con el perfeccionamiento de la técnica de implante y la administración sistemática de fármacos antiplaquetarios la incidencia durante el primer año es del 0,5-1%. Recientemente se ha sugerido mayor incidencia de trombosis muy tardía (pasado 1 año del implante) con SLF, lo que ha generado gran alarma social y sanitaria.

Esta revisión analiza las evidencias existentes hasta la fecha en las distintas formas de trombosis del stent (TS), sus mecanismos patogénicos y los medios para su prevención.

Con el fin de estandarizar la nomenclatura, el *Academic Research Consortium* propuso en 2006 los criterios de TS (tabla 1).

Correspondencia: D. Martí Sánchez.
Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Carretera Colmenar Viejo, km 9,100.
28034 Madrid.
Correo electrónico: doccalca@hotmail.com
Aceptado para su publicación el 8 de agosto de 2007.

TABLA 1
Definiciones del Academic Research Consortium de trombosis del stent

Por su presentación temporal

Aguda	0-24 horas tras el implante
Subaguda	> 24 horas-30 días tras el implante
Tardía	> 30 días-1 año tras el implante
Muy tardía	> 1 año tras el implante

Por su diagnóstico

Definitiva	Síndrome coronario agudo con documentación angiográfica o anatomopatológica de trombosis del stent
Probable	Muerte inexplicada en los primeros 30 días tras el implante Infarto en el territorio del stent sin documentación angiográfica y sin otra causa obvia
Posible	Muerte inexplicada pasados 30 días tras el implante del stent

Evidencias actuales

Trombosis temprana: trombosis aguda y subaguda (primeros 30 días tras el implante)

En la primera serie² con seguimiento angiográfico tras el implante de SC la incidencia de oclusión completa del stent fue del 24%, la mayoría durante las primeras 2 semanas. Esto sirvió de estímulo para numerosos estudios que trataron de encontrar la estrategia más eficaz en la prevención de la oclusión aguda y subaguda del stent. Con la asociación^{3,4} de ácido acetilsalicílico (AAS) y la primera tienopiridina (ticlopidina) la TS temprana disminuyó a menos del 1%. El clopidogrel presenta una eficacia similar en la prevención de eventos cardíacos con menos efectos secundarios, por lo que actualmente es la tienopiridina de elección. Estudios posteriores⁵ han demostrado una incidencia de TS temprana similar para SC y SLF.

Trombosis tardía (> 30 días-1 año tras el implante)

Los SLF inhiben la proliferación neointimal y con ello la endotelización del stent, facilitando su contacto más duradero con el torrente sanguíneo y con ello aumentando el riesgo de trombosis. Por ello los principales ensayos clínicos con stents con fármaco exigieron un periodo de doble antiagregación de hasta 6 meses, frente al mes recomendado para los SC¹. En un metaanálisis⁶ de 10 ensayos clínicos que comparaban SLF con SC, con seguimiento a 1 año y con doble antiagregación correcta, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de trombosis total (0,58% frente a 0,54%, $p = 1,00$) ni en la de trombosis tardía del stent (0,23% frente a 0,25%, $p = 1,00$).

Trombosis muy tardía (> 1 año tras el implante)

Los primeros datos de los posibles riesgos tardíos de los SLF proceden del estudio BASKET LATE⁷ y de dos

metaanálisis^{8,9} presentados en el Congreso Mundial de Cardiología de 2006. En el Registro Berna-Rotterdam¹⁰ se aprecia una incidencia acumulada de TS con SLF del 0,6% al año entre 30 días y 3 años de seguimiento. A raíz de la inquietud despertada por estos hallazgos, en marzo de 2007 se publican en *The New England Journal of Medicine* cuatro metaanálisis¹¹⁻¹⁴ y un registro¹⁵ comparando los resultados entre stents convencionales y recubiertos, con las siguientes conclusiones:

1) En ensayos clínicos con seguimiento a 4 años no hay diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de muerte o infarto entre ambos tipos de stents.

2) La incidencia de trombosis del stent es similar durante el primer año y ligeramente superior para SLF pasado este tiempo, lo que se ve compensado por una reducción significativa de la necesidad de nueva revascularización del vaso con stents recubiertos.

3) El registro sueco¹⁵ es el único estudio que detecta mayor mortalidad con SLF, aunque éstos se utilizaron en pacientes y lesiones de mayor riesgo y el uso de doble antiagregación fue menor al de los ensayos clínicos.

Etiopatogenia

Las causas y mecanismos de la trombosis del stent son multifactoriales, ya que influyen factores relativos al huésped, al stent, a la lesión tratada y a la propia técnica.

Trombosis temprana

Frecuentemente se debe a inhibición plaquetaria inadecuada y/o a factores técnicos.

En un metaanálisis⁴ de ensayos clínicos con SC con doble antiagregación correcta, los principales predictores de TS temprana fueron la disección persistente tras el implante del stent (odds ratio [OR]: 3,8), la longitud del stent (OR: 1,3 por cada 10 mm) y el diámetro final del vaso (OR: 0,4 por milímetro).

En registros¹⁶ de ecografía intracoronaria se han detectado con frecuencia infraexpansión del stent, disección o mala aposición previas a la TS.

Trombosis tardía y muy tardía

Los mecanismos que predisponen a la TS pasado el primer mes del implante son la endotelización retrasada, la curación neointimal incompleta y los fenómenos de hipersensibilidad.

Los factores de riesgo para TS tardía y muy tardía se enumeran en la tabla 2.

En un registro¹⁷ de 2.229 pacientes tratados con stents recubiertos se identificó como principal factor de riesgo de TS la suspensión de los fármacos antiplaquetarios (riesgo relativo [RR]: 89), seguida del tra-

TABLA 2
Factores de riesgo de trombosis tardía
y muy tardía del stent

Paciente	Lesión	Técnica
Discontinuación de antiplaquetarios Infarto de miocardio Insuficiencia renal	Bifurcaciones Safenas Lesiones ostiales	Infraexpansión Cobertura incompleta Superposición de stents
Disfunción ventricular Diabetes	Longitud lesión Número de stents	

tamiento de lesiones bifurcadas (RR: 6,4), la insuficiencia renal (RR: 6,4), la diabetes (RR: 3,7) y la disfunción ventricular (RR: 1,09).

Clopidogrel

El tratamiento combinado con AAS y tienopiridinas es fundamental para prevenir la trombosis del stent.

El principal problema del tratamiento con clopidogrel es el incumplimiento terapéutico. El registro PREMIER¹⁸ incluyó 500 pacientes a los que se implantó un SLF tras un IAM. El 13,6% detuvo la terapia en los primeros 30 días, lo que se asoció con mayor mortalidad en los 11 meses siguientes (7,5% frente a 0,7%). Los pacientes que abandonaron el fármaco tendían a ser mayores, con mayor comorbilidad y menor soporte social y económico.

Recientemente se está estudiando la resistencia al clopidogrel y las estrategias para evitarla, como el uso de dosis mayores del fármaco y los nuevos inhibidores del P2Y₁₂ (prasugrel, AZD-6140, cangrelor).

Prevención

Indicación de cada tipo de stent

A mayor inhibición neointimal, menor incidencia de reestenosis, pero también menor endotelización del stent y mayor riesgo de trombosis.

En la práctica se emplean stents recubiertos en situaciones difíciles con riesgo muy alto de reestenosis, pero también de trombosis (diabéticos, vasos pequeños, lesiones largas, bifurcaciones, etc.). Estudios recientes han demostrado que la reestenosis no es una entidad benigna. En un registro amplio¹⁹ más de un tercio de las reestenosis sintomáticas con SC debutaron como un síndrome coronario agudo.

A la vista de estos hechos, se debe optar por stents recubiertos cuando ofrezcan beneficio sustancial en la prevención de reestenosis y siempre que se vaya a cumplir la doble antiagregación para prevenir la trombosis.

Doble antiagregación

Se debe administrar doble antiagregación con AAS y una tienopiridina (ticlopidina o clopidogrel) al menos

un mes tras el implante de un SC y 12 meses tras el implante de un SLF; posteriormente se debe mantener un antiplaquetario de forma indefinida.

Se han publicado unas recomendaciones²⁰ para prevenir la interrupción precoz de los fármacos antiplaquetarios en pacientes con SLF. Se resumen en los siguientes puntos:

1) Mantener doble antiagregación 12 meses. Evitar el implante de un stent recubierto en pacientes en los que se sospeche que no la vayan a cumplir, en pacientes de alto riesgo hemorrágico y en pacientes con posible intervención en los próximos 12 meses. Retrasar procedimientos electivos hasta pasados 12 meses.

2) Educar a pacientes y profesionales sanitarios en la importancia de la doble antiagregación. Consultar siempre al cardiólogo antes de suspender los antiplaquetarios.

3) En caso de intervención quirúrgica necesaria mantener por lo menos AAS y reiniciar la tienopiridina cuanto antes. No se recomienda el uso de terapias puente con otros antiagregantes o anticoagulantes, ya que no existen evidencias para ello y aumentan el riesgo de sangrado.

4) Facilitar la financiación pública de los fármacos antiplaquetarios.

Conclusiones

La trombosis del stent es la complicación más temida de estos dispositivos. En su prevención son esenciales la combinación de fármacos antiplaquetarios, la elección adecuada del tipo de stent y la optimización técnica del implante. El futuro del intervencionismo coronario pasa por el diseño de nuevos dispositivos con la misma eficacia en la prevención de reestenosis pero con mayor seguridad a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2006;354:483-95.
- Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*. 1991;324:13-7.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339:1665-71.
- Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103:1967-71.
- Ong AT, Hoye A, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:947-53.
- Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:954-9.
- Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2584-91.
- Camenzind E. Do drug-eluting stents increase death? ESC Congress News. Barcelona, Spain; 2006.
- Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27:2784-814.

10. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369:667-78.
11. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:989-97.
12. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356:998-1008.
13. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1030-9.
14. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1020-9.
15. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356:1009-19.
16. Uren NG, Schwarzacher SP, Metz JA, Lee DP, Honda Y, Yeung AC, et al. Predictors and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J*. 2002;23:124-32.
17. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.
18. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006;113:2803-9.
19. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*. 2006;151:1260-4.
20. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115:813-8.