

Trombosis del stent. Antes y después de los stents farmacológicos



Juan Simón Muñoz R.
Gustavo Linares P.
Irving A. Peña

Con la introducción de los stents coronarios en el arsenal terapéutico de la revascularización coronaria percutánea se evidenció una reducción significativa en la ocurrencia de oclusiones agudas (asociadas a disección coronaria y trombo intracoronario), y la incidencia de reestenosis (asociadas a remodelamiento arterial negativo, retracción elástica aguda e hiperplasia neointimal), característicos de la época del uso de los balones. Sin embargo, la presencia de trombosis del stent, usualmente dentro del primer mes después del implante, permaneció descrita como una de sus mayores limitaciones^{1,2}. La trombosis del stent después de una intervención coronaria percutánea es un evento poco común pero a su vez catastrófico, que puede manifestarse como infarto agudo del miocardio y muerte súbita.

En estudios iniciales con el uso de stent coronario se informaron tasas de trombosis aguda y subaguda en un 20%², que eventualmente disminuirían con medidas farmacológicas dirigidas a evitar la trombosis coronaria. Podemos mencionar:

1. Infusión de dextrano 40 (bajo peso molecular) (100 ml por hora vía intravenosa), comenzando dos horas antes del implante del stent y se mantiene hasta obtener una dosis total de un litro
2. Asociación de aspirina (325 mg por día) y dipiridamol (75 mg tres veces al día) por vía oral, 48 horas antes del procedimiento
3. Heparinización plena por 12-24 horas después de la angioplastia
4. Anticoagulación oral por 30 días.

Estas medidas permitieron reducir la incidencia de trombosis del stent de 20% a 5%, a pesar de una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas (5% a 7%)³⁻⁶. No obstante,

fue hasta 1995, cuando Colombo y cols⁷, informaron una reducción en las tasas de trombosis del stent entre el 0,5% a 1,9% sin aumento en el riesgo de sangrado, basándose en la optimización técnica del implante del stent (impactación de los stents con altas presiones [>12 atm] y guiados por ultrasonido intravascular) e introducción de la terapia antiplaquetaria doble (aspirina y tienopiridínicos), reduciendo la ocurrencia de esta complicación.

A pesar de las ventajas de los stents coronarios sobre la técnica de angioplastia con balón, la presencia de reestenosis intrastent, continuaba siendo elevada con incidencia del 7% al 37%⁸. El advenimiento de los stents farmacológicos ha demostrado una reducción histórica y consistente (>4 años) en la ocurrencia de reestenosis intrastent con disminución significativa en la incidencia de la necesidad de nueva revascularización del vaso tratado⁹⁻¹¹. Más allá del uso discrecional de estos nuevos dispositivos en las intervenciones coronarias percutáneas de pacientes seleccionados, se generó una matriz conductual irrestricta del uso de los mismos fuera de las indicaciones propias de los estudios clínicos aleatorizados (ECAs), o también denominadas indicaciones *off-label*, usándolos en lesiones más complejas, abarcando más del 60% del uso corriente de dichos stents¹². En este contexto, la identificación de nuevos eventos trombóticos tardíos de los stents farmacológicos (más allá de los tradicionales 30 días) y el potencial riesgo de incremento en la frecuencia de esta complicación en el tiempo, generaron gran inquietud y controversias acerca de la seguridad de los mismos. Es así, como el estado de esta complicación en la era de los stents metálicos y más recientemente en la era de los farmacológicos ha cambiado y obliga a una evaluación exhaustiva acerca de su incidencia, nuevos predictores, mecanismos, prevención y tratamiento.

DEFINICIONES

Desde los inicios se buscó clasificar la trombosis del stent, por lo que se tomaron los siguientes parámetros:

- **Definición angiográfica**, en la que considera trombosis del stent según el grado de flujo coronario. Para ello se toma como patrón de referencia el *Trombolysis In Myocardial Infarction* o flujo TIMI de grado 0, que es la ausencia de flujo sanguíneo y el TIMI de grado I, la opacificación lenta distal coronaria después del primer latido cardíaco.
- **Definición clínica**, presencia de síndrome coronario agudo en el territorio del stent previamente implantado o la necesidad de angioplastia urgente del vaso responsable del evento donde se había implantado previamente.
- **Definición temporal**, probablemente la más utilizada y de mayor difusión ya que engloba los lapsos de trombosis intrastent. Se puede distribuir de la siguiente manera:
 - Aguda: Ocurre en las primeras 24 horas post angioplastia, común en la era pre-stent y en los inicios del uso de los stents metálicos.
 - Sub-aguda: Ocurre desde las primeras 24 horas hasta los primeros 30 días postangioplastia, común en la era pre-stent y en los inicios del uso de los stents metálicos.
 - Tardía: Ocurre desde los 30 días hasta cumplirse el primer año post angioplastia y comenzó a reconocerse como un problema importante, tras el uso masivo de los stents farmacológicos. Se relaciona con la suspensión temprana y abrupta de la terapia doble con clopidogrel y ácido acetilsalicílico.

Si bien estas clasificaciones son extensas, no cubren por completo las expectativas en cuanto a la capacidad para detectar la verdadera dimensión del problema. En el caso de la definición angiográfica, subestima el problema debido a que algunos pacientes pueden no presentar síntomas o manifestarse como paro cardiorespiratorio sin usarse estudios hemodinámicos; en el caso de la definición clínica, puede sobreestimar el problema ya que cualquier muerte será adjudicada a una trombosis intrastent.

Por ello, en forma reciente se realizó la reunión del Consorcio de Investigación Académica (*Academic Research Consortium -ARC-*) conformado por especialistas de Norte América y Europa. Dos encuentros se llevaron a cabo en enero y junio del 2006 en Washington, USA y Dublín, Irlanda, con la intención de definir los puntos primarios en la evaluación y seguimiento de los stents farmacológicos¹³ (tabla 50.1).

Se obtuvieron nuevas definiciones en cuanto a las trombosis de los stents farmacológicos que incluyen posibilidad definitiva, probable o posible de la misma. De igual manera, la clasificación temporal fue modificada para ajustarse a la nueva tendencia de la trombosis¹³.

Definiciones según el nivel de certeza

1. “Trombosis definitiva” del stent.
 - **Definición angiográfica de trombo**. Es un defecto de llenado intracoronario, no calcificado, redondo, irregular o esferoideo, rodeado de material de contraste visto en varias proyecciones ortogonales. Puede ser oclusivo cuando el flujo es TIMI 0 o TIMI I y cuando hay persistencia del material de contraste en el lumen o embolización distal visible.
 - **Confirmación angiográfica de la trombosis intrastent**. Presencia del trombo dentro del stent o a 5 mm por delante o detrás del mismo, en presencia de los siguientes criterios:
 - Síntomas de isquemia aguda en reposo.
 - Cambios isquémicos agudos en el electrocardiograma de reposo.
 - Ascenso y descenso típicos de los marcadores de necrosis miocárdica.
2. Confirmación patológica de trombosis del stent. Presencia de trombo intrastent observado por examen directo del vaso (autopsia) o análisis del trombo extraído por trombectomía coronaria.
3. “Trombosis probable” del stent.
 - Se refiere a cualquier muerte inexplicable que ocurra en los primeros 30 días posteriores al implante del stent.
 - Cualquier infarto de miocardio que esté asociado con el territorio irrigado por el vaso que lleva el stent, independientemente del tiempo transcurrido desde su colocación. No es necesario tener confirmación angiográfica del trombo intrastent y en ausencia de otra causa evidente del evento.
4. “Trombosis posible” del stent.
 - Cualquier muerte inexplicable, que haya ocurrido en los siguientes 30 días posteriores al implante del stent hasta el final del seguimiento clínico.

Definiciones según el tiempo de aparición

1. Trombosis aguda: De 0 a 24 horas.
2. Trombosis sub-aguda: De 24 h a 30 días.
3. Trombosis tardía: De 30 hasta 360 días (un año) post angioplastia.
4. Trombosis muy tardía: De 360 días (un año) en adelante.

Estas definiciones temporales tienen las siguientes aclaraciones:

Se entiende 0 horas desde el momento en que el catéter de angioplastia es retirado de la arteria coronaria y el paciente del laboratorio de hemodinamia. Los términos trombosis

Tabla 50.1

Clasificación de las definiciones de la trombosis del stent, basados en las definiciones del Consorcio Académico de Investigación (Academic Research Consortium –ARC).

Trombosis “Definitiva” del stent	Síndromes Coronarios Agudos con comprobación angiográfica o anatomopatológica de oclusión o trombos dentro del stent.
Trombosis “Probable” del stent	Muertes inexplicables en los primeros 30 días post implante del stent. Infarto de miocardio que involucra al territorio irrigado por el vaso sin confirmación angiográfica.
Trombosis “Posible” del stent	Todas las muertes inexplicables a los 30 días siguientes al implante del stent.

Definición temporal.

Trombosis “Aguda” del stent.	En las primeras 24 horas post – angioplastia.
Trombosis “Sub-aguda” del stent.	A partir del 1 ^{er} día hasta los primeros 30 días.
Trombosis “Tardía” del stent.	A partir del 1 ^{er} mes hasta el 1 ^{er} año post – angioplastia.
Trombosis “Muy tardía” del stent.	A partir del 1 ^{er} año post angioplastia.

aguda y subaguda pueden ser sustituidos por trombosis temprana.

Es importante recalcar que la clasificación requiere de la aparición de evidencia isquémica aguda para que se ajuste a la realidad; no toma en cuenta la reestenosis del vaso afectado y tampoco la isquemia silente que conlleva al cierre lento del stent por reestenosis¹³.

MECANISMOS

Los mecanismos no están completamente bien entendidos y diferentes factores se relacionan con este fenómeno. Los stents son prótesis endovasculares metálicas potencialmente trombogénicas. En estudios iniciales con animales, Schatz y cols., demostraron que después del implante del stent, estas endoprótesis eran cubiertas de forma precoz por una fina capa de trombo¹⁴. En estudios posteriores, se confirmó que la propiedad trombogénica del stent depende ampliamente de la carga electropositiva de la superficie metálica que parece estar modificada por la composición, configuración y tamaño del mismo¹⁵ y consecuentemente, a la respuesta protectora o de defensa del vaso, guiado por los diferentes mecanismos protrombogénicos como: elevación significativa de los niveles de los fragmentos de protrombina (F₁₊₂)¹⁶, expresión de las glicoproteínas IIb-IIIa (antes del implante del stent) y de la P-selectina (2-3 días después del procedimiento) en la superficie plaquetaria^{17, 18}.

Más allá de las propiedades trombogénicas del stent en su condición de estructura metálica ¿existen otros elementos y/o mecanismos que contribuyan a la trombosis del stent y si se diferencian en relación al tipo stent (metálicos o farmacológicos)?

Después del implante de ambos tipos de stent, son los factores clínicos, técnicos y de procedimiento quienes juegan un papel determinante en la ocurrencia aguda y/o subaguda de la trombosis del stent; no así, cuando los eventos trombóticos se consideran tardíos. Estos parecen estar directa-

mente relacionados a una compleja respuesta mediata y tardía del vaso con respecto a la presencia no sólo del stent farmacológico como plataforma, sino también, de la droga y el polímero.

1. Endotelización incompleta y formación neo-intimal:

Los stents farmacológicos han mostrado una potente acción sobre la inhibición de la cicatrización endotelial, documentado por la pobre reabsorción de fibrina y trombo en el sitio del tratamiento (mayor fibrina, menor endotelización)¹⁹. La formación de neointima se prolonga con los stents farmacológicos cuando es comparada con los stents metálicos. La endotelización incompleta del stent y la presencia de trombo se describieron in vivo como hallazgos frecuentes por evaluación angioscópica en un estudio realizado a los tres y seis meses después del implante de stents farmacológicos sin evidenciar los mismos cambios en los metálicos²⁰. Así mismo, otro estudio informó en el seguimiento angioscópico tardío de seis meses, que 41% de los segmentos arteriales con stents farmacológicos no presentaban mínima cobertura neointimal comparado con 6% de los segmentos con metálicos²¹. A los 16 meses después del implante de un stent farmacológico, se ha documentado en piezas de autopsia-, una cobertura neointimal casi del 100%²².

2. Hipersensibilidad:

Las reacciones de hipersensibilidad tardía de los stents farmacológicos han sido sugeridas como otro mecanismo contribuyente a la trombosis. Virmani y cols²³, informaron los hallazgos obtenidos de autopsias realizadas en pacientes posterior a trombosis tardía del stent (18 meses después de recibir dos stents farmacológicos con sirolimus). Los resultados angiográficos y por ultrasonido intravascular tardío (ocho meses) habían demostrado remodelación arterial positiva con ausencia de formación neointimal. La autopsia mostró dilatación aneurismática del segmento arterial con stent, asociada con severa reacción de hipersensibilidad localizada, consistente en la presencia predominante de eosinófilos y linfocitos T. Debido a que la droga antiproliferativa (sirolimus) está

mínimamente presente en la pared vascular después de los 60 días, se infiere que estos hallazgos están relacionados con hipersensibilidad al polímero²⁴. El fenómeno no ha sido documentado con los stents metálicos. Nebeker y cols²⁵, informaron 17 casos de reacción de hipersensibilidad atribuible al implante de stents farmacológicos (14 stents con sirolimus y tres stents con paclitaxel) que ocurrieron a los 210 días después del procedimiento. Se realizaron autopsias en cuatro pacientes quienes murieron después de la trombosis del stent confirmando inflamación eosinofílica intrastent, trombosis y ausencia de cicatriz neointimal. Las manifestaciones clínicas pueden presentarse con exantema, disnea, urticaria (dentro de los primeros 10 días), mialgias, artralgias, trombocitopenia, fiebre o anafilaxia. Cerca de 5.783 eventos trombóticos descritos con stents farmacológicos en la base de datos de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, 262 fueron reacciones por hipersensibilidad, posiblemente atribuible al clopidogrel (respuesta inadecuada)²⁵. De estos, 17 fueron “probable o ciertamente” causados por el propio stent; en estos casos se sospecha cuando a pesar de cambiar la medicación antiplaquetaria, el paciente persiste con los síntomas.

3. Disfunción endotelial (respuesta inflamatoria tardía):

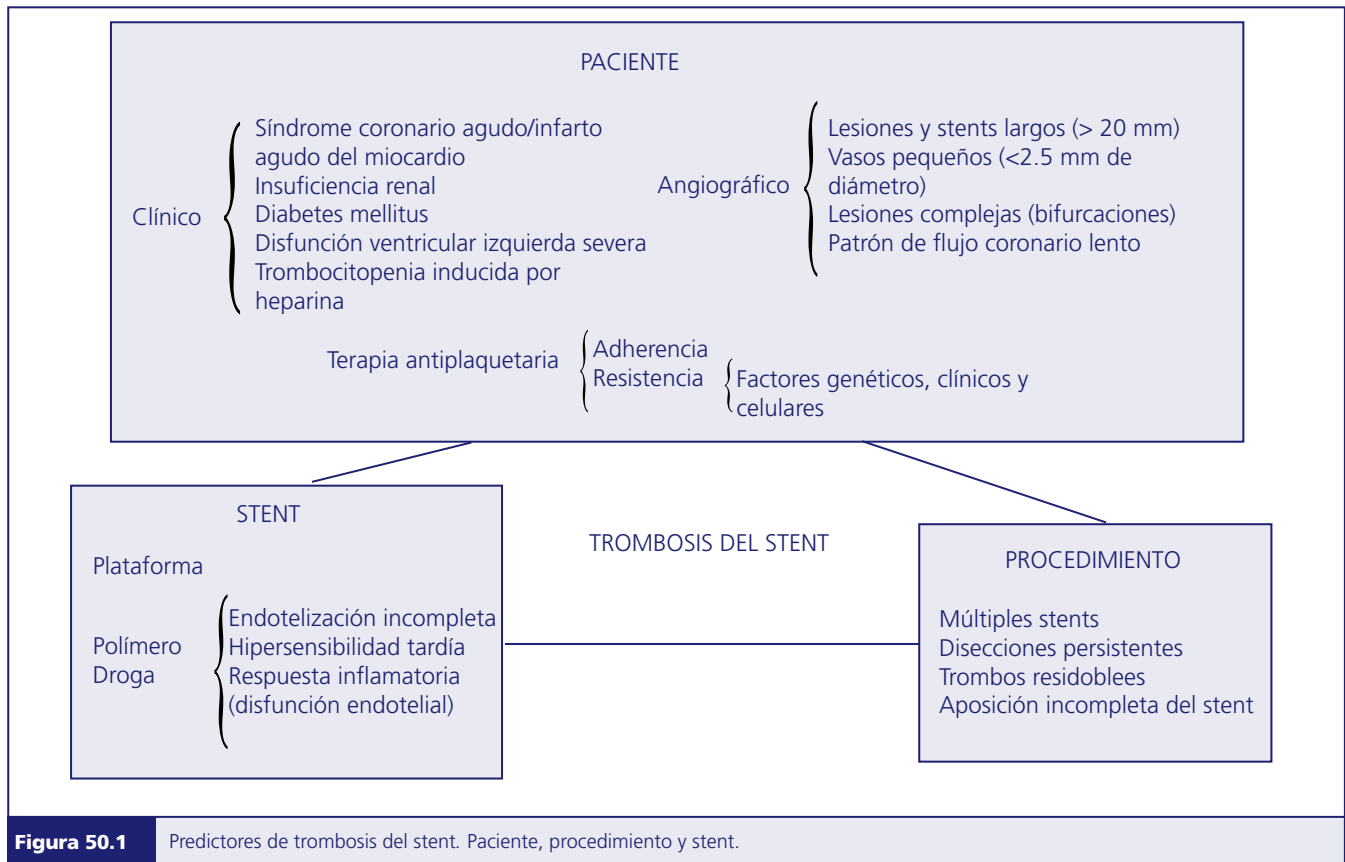
La respuesta normal de las arterias coronarias al ejercicio o a la infusión de sustancias vasoactivas (acetilcolina) es la vasodilatación por la vía del óxido nítrico derivado del endotelio. La función endotelial anormal ha sido demostrada inmediatamente después de realizada la intervención coronaria percutánea, con normalización en el seguimiento tardío de tres a cinco meses²⁶. En dos estudios^{27, 28} donde se examinó la función endotelial (por administración de drogas vasoactivas) después del implante de stents farmacológicos (con sirolimus), por medio del uso de la reserva de flujo coronario, se demostró que a los seis meses posterior al procedimiento la respuesta endotelial de los segmentos arteriales adyacentes al stent era de vasoconstricción, a diferencia de los stents metálicos, que fue de vasodilatación. Sin embargo, dicha respuesta endotelial no ha sido investigada en un plazo de tiempo mayor y con otros tipos de stents farmacológicos. Los autores sugieren que el posible mecanismo de la disfunción endotelial inducida por los stents farmacológicos incluye efectos potenciales tardíos relacionados al sirolimus (¿inflamación tardía?). Con todo, el significado clínico de este hallazgo es desconocido.

4. **Aposición incompleta tardía y adquirida del stent:** La aposición incompleta del stent (AIS) es definida como una clara separación ≥ 1 *struts* de stent a la pared del vaso, documentada por ultrasonido intravascular (densidad de sangre detrás de los *struts* del stent). Este fenómeno de malposición del stent a la pared del vaso puede resul-

tar de una expansión subóptima o tamaño inadecuado (“relacionado con la técnica”)^{29, 30}; a la vez, clasificándose en agudo y persistente, o tardío adquirido, desarrollado meses después de la intervención coronaria percutánea, y relacionado con un proceso de remodelamiento arterial positivo después del implante³¹⁻³⁵. Aunque la AIS relacionada con el procedimiento es un factor de riesgo reconocido para trombosis aguda y subaguda del stent³⁶, el significado clínico de la malposición adquirida es controvertido. La AIS adquirida tardía de los stents metálicos es infrecuente (2,4% - 6,1%) y benigna^{29, 31-34, 37}. Con los stents farmacológicos la frecuencia de AIS adquirida es mayor (5,3% y 14,3%) en el seguimiento tardío (6-12 meses) evaluado por ultrasonido intravascular^{33, 34, 38}, y puede resultar de la participación de varios procesos: inhibición de la formación neointimal inducida por acción de la droga, retraso de los eventos reparativos que usualmente ejecuta la pared del vaso para incorporar el stent y el remodelamiento arterial positivo inducido por la acción del fármaco. Sin embargo, a pesar de esta relación incrementada entre stents farmacológicos y AIS, no se informan diferencias en la incidencia de muerte, revascularización o infarto de miocardio. No obstante, es controvertida la relación entre AIS adquirida y trombosis tardía de los stents farmacológicos. Se ha sugerido que la presencia de AIS adquirida puede ser un factor predictor para trombosis muy tardía del stent³⁹. Por otro lado, Siquiera y cols⁴⁰, informaron en 195 pacientes que recibieron stents farmacológicos, la presencia de AIS tardía adquirida en su forma persistente en el 5,1% a 6,6% de los casos. A los 29 ± 15 meses de seguimiento tardío, no se experimentó trombosis del stent en el grupo que no tenía AIS, así como en el grupo que tenía AIS persistente; mientras que dos pacientes con AIS tardía adquirida presentaron trombosis muy tardía del stent (un paciente a los 381 días y otro paciente a los 1.216 días después del implante del stent). Los mecanismos por los cuales la AIS tardía adquirida puede predisponer a un proceso de trombosis muy tardía continúan siendo desconocidos, así como su impacto real sobre eventos cardiacos adversos.

PREDICTORES DE TROMBOSIS DEL STENT

La etiología o causa de la trombosis del stent es multifactorial^{41, 42}. Paciente, lesión, procedimiento y características del stent, pueden jugar un papel importante en la aparición del fenómeno (figura 50.1). Dentro de los factores predictores descritos para trombosis del *stent* se han señalados aquellos relacionados al *procedimiento* como la subexpansión del stent. Luego del trabajo de Colombo y cols⁷, y el registro STARS⁴³, se ha convertido en práctica usual el expandir los



stents a altas presiones a fin de obtener una mejor aposición de los filamentos (*struts*) del stent a la pared vascular. En un estudio de 939 pacientes (Registro Italiano)⁴⁴, realizado con el propósito de analizar los factores relacionados con la trombosis del *stent* coronario, la presión media de inflación fue de 14,7 atm, más alta que el valor medio de 10 atm, utilizado en el estudio BENESTENT-I⁵.

Aunque el uso de guía por ultrasonido intravascular ha permitido el implante de stent de manera óptima, aún en estudios no guiados por ultrasonido, la incidencia de trombosis del stent puede estar por debajo del 2% al impactarse a altas presiones, como pudo apreciarse en los registros italiano y francés^{44, 45}.

Así mismo, en un meta-análisis publicada por Cutlip y cols⁴, en la cual se analizaron seis estudios que comprendieron 6186 pacientes con 6.219 vasos tratados con stents metálicos de segunda generación, se identificaron como factores predictores de trombosis las siguientes variables angiográficas:

1. Relacionadas al procedimiento: disección persistente después del implante del stent, trombo residuo postprocedimiento, longitud mayor de los stents, vasos pequeños y patrón de flujo coronario lento después del implante.
2. Relacionadas al paciente: cuadros coronarios inestables e infarto agudo del miocardio. En los estudios de Malosky

y cols⁴⁷ y Marzocchi y cols⁴⁸, la trombosis subaguda del stent fue mayor en los pacientes inestables (4,2%) que en los estables (1,8%), situación justificada por una carga importante de trombo y placas de alto contenido lipídico-blandas (placas vulnerables). Otros factores son: disfunción ventricular izquierda severa⁴⁸, implante del stent no planificado⁴⁹ e insuficiencia renal⁴⁷. Con igual vínculo se han identificado los procesos de adherencia (descontinuación) y de resistencia a la terapia antiplaquetaria doble.

Otro factor a tomar en consideración es la trombocitopenia inducida por heparina durante el implante, evento poco frecuente, pero que está relacionado con procesos trombóticos agudos⁴⁶.

Ahora bien, en la era de los stents farmacológicos ¿cambian los factores predictores de trombosis? ¿Existen nuevas variables predictoras de trombosis no descritas con los stents metálicos?

Los stents farmacológicos son igualmente susceptibles a la causa multifactorial descrita con los stents metálicos; sin embargo, es posible la asociación de nuevos factores relacionado al stent y sus componentes (polímero y droga), en especial, las respuestas de hipersensibilidad, inflamación y endotelización incompleta (descritas en los mecanismos) generadas entre la pared arterial y estos nuevos dispositivos.

La información respecto a los factores para la trombosis de stents farmacológicos son provenientes de informes de casos, registros no aleatorizados y ECAs. La evidencia para el riesgo incrementado de trombosis del stent farmacológico a largo plazo ha sido documentada fundamentalmente en los pacientes tratados e incluidos en los registros y no en los ECAs, sugiriendo que parte de este riesgo está asociado con el tratamiento de lesiones coronarias complejas en los pacientes del “mundo real”.

La trombosis asociada a los stents farmacológicos tiene los mismos factores predisponentes que los stents metálicos⁵⁰⁻⁵³. Un meta-análisis realizado por Moreno y cols⁵⁴, de 10 ECAs, incluyó 2.602 pacientes con stents farmacológicos, observando que la longitud y el número de stent implantados estuvo asociado a mayor riesgo de trombosis. Los resultados clínicos de los estudios usando stents farmacológicos y descritos en los ECAs, han impulsado abordajes más agresivos en el tratamiento de lesiones más complejas, como es el caso de las bifurcaciones, en las cuales se ha documentado mayor incidencia de trombosis del stent (>3,5%)⁵⁵. En una serie de 2.229 pacientes, de los cuales 29 experimentaron trombosis del stent, los factores de riesgo que se incluyeron como predictores fueron: lesiones complejas, tipo y bifurcaciones, así como braquiterapia vascular previa⁵⁶. En un registro de tratamiento de bifurcaciones con *stents* farmacológicos, con la técnica *crush stenting*, se documentó una incidencia de 4,3% de trombosis del stent a los nueve meses de seguimiento tardío⁵⁷. Así mismo, en un estudio aleatorizado que comparó el implante de uno vs. dos stents en bifurcaciones, 3,5% de los pacientes del grupo de dos stents presentaron trombosis y otro murió en forma súbita⁵⁸.

Factores relacionados al paciente: Los síndromes coronarios agudos pueden al igual que en los stents metálicos, estar relacionados a eventos tromboticos tardíos. En una serie de 2.006 pacientes tratados con stents farmacológicos, 20 desarrollaron eventos tromboticos, incluyéndose como factor de riesgo independiente, la realización de intervención coronaria percutánea en el contexto de infarto agudo del miocardio⁵⁹. Un registro de stents liberadores de sirolimus informó un incremento del riesgo de trombosis del stent en pacientes quienes se presentaban con síndrome coronario agudo⁵¹. Sin embargo, en tres ECAs que compararon stents metálicos y farmacológicos para angioplastia primaria en infarto agudo del miocardio, no evidenció diferencias en la tasa de trombosis del stent entre ambos tipos⁶⁰⁻⁶².

Algunos registros describen un incremento en la incidencia de trombosis del *stent* en pacientes diabéticos y con insuficiencia renal^{50, 51, 56}.

El estudio EVASTENT⁶³, es un registro francés multicéntrico, que evaluó los posibles factores de riesgos para trombosis del stent en pacientes diabéticos (844 pacientes) y no diabéticos (887 pacientes) que recibieron stent liberador

de sirolimus. A los 12 meses de seguimiento clínico, la incidencia de trombosis fue de 2,6% (45 pacientes: 30 definitivo, 23 subagudos, 22 tardíos), de los cuales nueve fueron después de los seis meses; siendo la diabetes sacarina, un predictor independiente de trombosis tardía, que incrementa el riesgo hasta 1,8 veces en comparación con los no diabéticos (3,2% vs. 1,7%; $p=0,03$). En diabéticos, el riesgo se incrementa más, si presentan enfermedad multivazo (4,3 vs 0,8%, $p<0,001$). Así mismo, en el análisis multivariable, se informó como predictor independiente de trombosis, la presencia de insuficiencia renal, diabetes insulino dependiente y disfunción ventricular izquierda. En otra serie de 2.974 pacientes quienes recibieron stents farmacológicos, en 38 se presentó trombosis estando la insuficiencia renal como factor causal de mayor riesgo⁵⁰. Por otro lado, en un subgrupo de pacientes incluidos en el estudio TAXUS IV, que comparó los resultados clínicos y angiográficos del implante de stent liberador de paclitaxel con los metálicos, 223 (17,2%) pacientes eran portadores de insuficiencia renal (depuración de creatinina: $49,6\pm 8,5$ cm^3/min)⁶⁴. A los 12 meses de seguimiento clínico, la incidencia de trombosis entre el grupo de pacientes que recibió *stent* liberador de paclitaxel con y sin insuficiencia renal, fue similar (0,9% vs 0,6%).

Un enfoque especial requiere la terapia antiplaquetaria. El cese de la terapia antiplaquetaria doble representa uno de los mayores factores de riesgo para trombosis tardía y muy tardía del stent. En un estudio que evaluó la incidencia de trombosis del stent en el seguimiento tardío (9 meses), se describen 29 casos (14 sub-agudos y 15 tardíos), en donde el mayor predictor independiente de trombosis, fue la suspensión prematura de la terapia antiplaquetaria doble⁵⁶. En un registro de 4.666 pacientes que recibieron intervención coronaria percutánea, el uso prolongado de clopidogrel estuvo asociado con reducción del riesgo de muerte o infarto después del implante de stents farmacológicos pero no con stents metálicos⁶⁵. La suspensión prematura de los agentes antiplaquetarios puede ser relativamente común: cerca de 500 pacientes que recibieron stents farmacológicos después de un evento coronario agudo como infarto de miocardio, 13,6% suspendieron o pararon los tienopiridínicos dentro de los primeros 30 días⁶⁶. Pacientes quienes suspenden en forma temprana, la terapia con tienopiridínicos tienen más comorbilidades, mayor limitación socio-económica, y son menos informados acerca de la importancia de la terapia continua y de largo plazo, que aquellos pacientes con terapia antiplaquetaria continua. Éstos, fueron también más propensos a morir durante los siguientes 11 meses (7,5% vs. 0%) y de ser rehospitalizado (23% vs. 14%).

Recientemente, Dangas y cols⁶⁷, presentaron el registro MATRIX donde se evaluó la seguridad tardía de los stents farmacológicos en el tratamiento de lesiones complejas en el contexto de las indicaciones *off label*. Stents liberadores de

sirolimus (Cypher®) fueron implantados en 1.510 pacientes, de los cuales la adherencia a la terapia antiplaquetaria doble se redujo dramáticamente de 94% en los primeros 30 días a 60,7% a los dos años de seguimiento clínico tardío, asociándose a mayor incidencia de eventos cardíacos (muerte e infarto) en el grupo que discontinuó la terapia antiplaquetaria. Así mismo, en un análisis de 604 pacientes tratados con stent liberador de Paclitaxel (Taxus®) se buscó identificar la incidencia de trombosis tardía y muy tardía de los stents y la repercusión clínica⁶⁸. Durante el seguimiento clínico tardío de 34,3 meses se describen 17 casos de trombosis tardía definitiva (por definición del ARC) con incidencia acumulada de 2,8%, dentro de los cuales, los eventos muy tardíos fueron predominantemente más frecuentes (82%). Ambas presentaciones tardías, se relacionaron a mayor riesgo de mortalidad cardíaca y por otras causas. En el análisis multivariable, la terapia antiplaquetaria, fracción de eyección ventricular izquierda y el promedio del diámetro de stent por paciente, resultaron ser predictores independientes de trombosis tardía.

La respuesta inadecuada o resistencia a la terapia antiplaquetaria puede causar incremento del riesgo de trombosis tardía de los stents. El incumplimiento del paciente, subdosis, interacción con otras drogas, co-morbilidades que puedan afectar la respuesta efectiva de la droga, polimorfismo genético a nivel del receptor o trastornos de regulación de otras vías o cascadas de activación plaquetaria, pueden estar relacionados a posibles procesos de respuesta inadecuada a los agentes antiplaquetarios^{69,70}. Varios estudios han sugerido que el papel de la resistencia al clopidogrel tiene alguna participación en la patogénesis de la trombosis sub-aguda de los stents metálicos^{71,72}.

Angiolillo y cols⁷³, describieron de una manera muy detallada los mecanismos relacionados a la variabilidad en la respuesta o sensibilidad indivisible al clopidogrel, clasificándolos en factores genéticos, clínicos y celulares. En una cohorte de 100 pacientes quienes realizaron intervenciones coronarias percutáneas electivas (75% con stents farmacológicos) se evidenció que la presencia de elevada agregación plaquetaria preprocedimiento, medida por agregometría y trombelastografía (TEG), estuvo asociada con un riesgo incrementado de eventos isquémicos postprocedimiento más allá del año de seguimiento clínico tardío⁷⁴. También los procesos de resistencia cruzada de la aspirina y el clopidogrel pueden ser comunes⁷⁵. En un estudio de intervenciones coronarias percutáneas electivas, 12,7% fueron aspirina-resistentes y 24% clopidogrel-resistentes⁷⁶. Por otro lado, se sugirió la posibilidad de antagonismo entre el metabolismo del clopidogrel en el citocromo P450 por otras drogas como las estatinas⁷⁷, sin embargo, no está complementada esta afirmación⁷⁸.

Finalmente, en el registro ESTROFA⁷⁹, estudio multicéntrico español que incluyó 23.500 pacientes tratados con stents farmacológicos, 301 pacientes desarrollaron trombosis definitiva del stent (24 agudos, 125 subagudos y 152 tardíos). De los eventos tardíos, 62 ocurrieron más allá del primer año (trombosis muy tardía). La incidencia acumulada de este fenómeno a los tres años fue de 2%. De forma interesante, se realizó el análisis multivariable en un subgrupo de 14.120 pacientes comparados con las características de toda la muestra del estudio. Los predictores independientes para trombosis aguda/subaguda fueron síndrome coronario agudo, infarto de miocardio con ST elevado, insuficiencia renal, stent en la arteria descendente anterior, longitud del stent y diabetes sacarina, y para trombosis tardía se repiten el síndrome coronario agudo, stent en arteria descendente anterior y longitud del stent.

INCIDENCIA DE TROMBOSIS DEL STENT

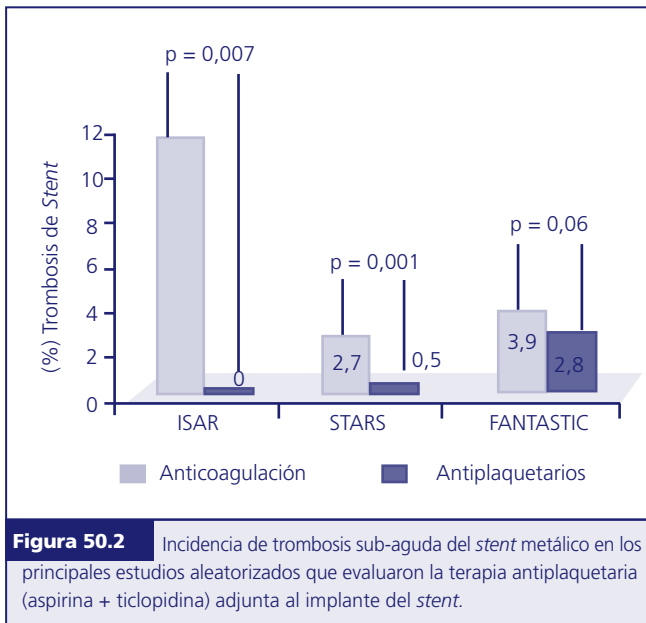
Desde el inicio del uso de los stents, todavía en fase experimental, se evidenció que el principal problema de alojar un “cuerpo extraño” metálico dentro de las arterias coronarias era una intensa y agresiva respuesta protrombótica local, en el interior de la endoprótesis, lo que hizo imperativo la elaboración de modelos eficaces de prevención de este fenómeno.

Stents metálicos

Todos los estudios que evaluaron la incidencia de trombosis de los stents metálicos, se fundamentaron en la investigación sobre seguridad y eficacia del modelo de terapia antiplaquetaria doble (aspirina y tienopiridínicos) vs otras alternativas farmacológicas (anticoagulación) y técnicas de procedimiento (impactación con altas presiones y uso o no de ultrasonido intravascular).

Los estudios: ISAR⁸⁰, STARS⁸¹ y FANTASTIC⁸² demostraron en más de 2.655 pacientes tratados con implante óptimo del stent, que la terapia combinada de aspirina y ticlopidina era superior a la terapia con anticoagulantes orales (warfarina) en la reducción de la incidencia de trombosis del *stent* ($\leq 2\%$) asociado con mayor sobrevida libre de eventos cardíacos que la terapia con anticoagulantes (figura 50.2).

A pesar de comprobarse la eficacia y seguridad de la ticlopidina, esta puede presentar efectos colaterales con importante repercusión clínica. Se ha reportado que 1% a 2% de los pacientes que usan este medicamento pueden presentar leucopenia (0,5% en el estudio STARS), documentándose, inclusive, casos de sepsis y muerte. La púrpura trombocitopénica, otro efecto colateral de grave pronóstico, es de rara



presentación. Como consecuencia de las reacciones colaterales poco frecuentes pero no despreciables de la ticlopidina, fue introducido el clopidogrel como parte del arsenal terapéutico, con el mismo mecanismo de acción que la ticlopidina, al ejercer un potente efecto antiagregante selectivo para el ADP, sobre las plaquetas. En el estudio CLASSICS⁸³, ticlopidina y clopidogrel fueron comparados de forma aleatorizada y doble-cego, en 1.020 pacientes tratados con implante de stents, siempre asociado a aspirina. Ambas drogas presentaron índices similares de eventos cardiacos mayores (ticlopidina: 0,9% y clopidogrel: 1,2%), sin embargo, el uso de clopidogrel se acompañó de una reducción significativa en la aparición de complicaciones hemorrágicas-vasculares, leucopenia, trombocitopenia e interrupción precoz del medicamento a consecuencia de eventos no cardiacos (ticlopidina: 9,1% y clopidogrel: 4,6%; $p=0,005$).

Stents farmacológicos de primera generación (figura 50.3)

Stent liberador de sirolimus - Cypher®

Los primeros estudios buscaban demostrar la seguridad y eficacia de los stents farmacológicos sobre los stents metálicos en grupos de bajo riesgo y con seguimiento a largo plazo (de nueve a 12 meses). Fue así, como uno de los primeros trabajos que fue publicado en 2002, marcó la pauta en el uso diseminado de los stents farmacológicos. Es el caso del estudio RAVEL⁸⁴, diseñado para demostrar la efectividad y seguridad del stent liberador de sirolimus frente a los stents metálicos; incluyó 19 centros y 238 pacientes: 120 para stent

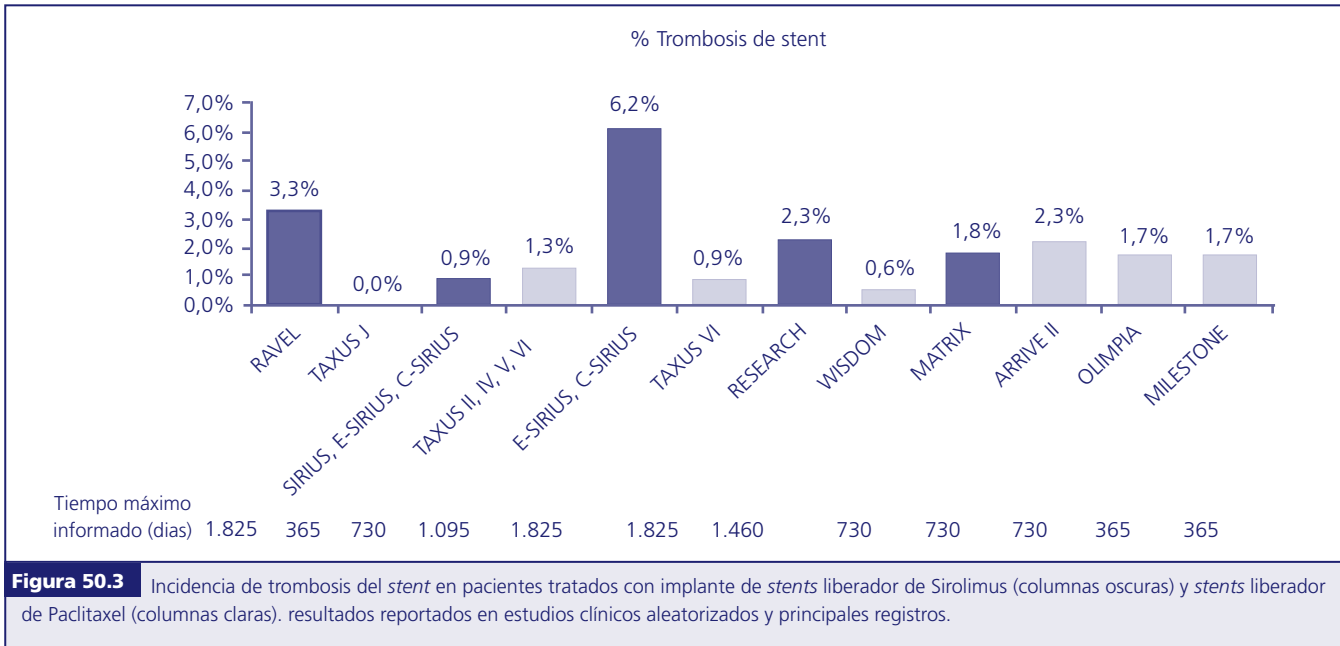
liberador de sirolimus y 118 para stents metálicos. Los resultados demostraron la superioridad del stent farmacológico a mediano y largo plazo, al encontrar 0% de reestenosis en el grupo de stent con sirolimus vs. 26,6% en el grupo control ($p<0,01$). A los cinco años de seguimiento clínico tardío, no se documentaron diferencias significativas en la incidencia de trombosis del stent conforme la definición del ARC (stent liberador de sirolimus 3,3% y stents metálicos 6,8%).

Luego se realizaron tres ECAs⁸⁵, (SIRIUS, E-SIRIUS y C-SIRIUS), con 1.510 pacientes tratados con implante de stent liberador de sirolimus o metálicos. En los primeros dos años, el 98,7% de todos los pacientes tenían seguimiento clínico tardío. La trombosis del stent ocurrió en siete de 758 pacientes (cuatro sub-agudos y tres tardíos) con stent liberador de sirolimus (0,9%) y cinco de 752 pacientes (un sub-agudo y cuatro tardíos) con stents metálicos (0,7%; $p=0,774$).

Un análisis conjunto del E-SIRIUS y C-SIRIUS a cinco años de seguimiento clínico⁸⁶, demostró que no hubo diferencia significativa en las tasas de trombosis del stent cuando se aplicaba la clasificación de la ARC. Al comparar la trombosis definitiva del stent, se obtuvo 2,7% para stent con sirolimus y 0,9% para stents metálicos ($p=0,174$). En la trombosis probable, se encontró 1,3% para cada brazo ($p=1,00$) y en la trombosis posible, 2,2% v 1,3% ($p=0,502$). Todas las definiciones en conjunto mostraron una diferencia no significativa en la ocurrencia de trombosis de 6,2% del stent con sirolimus y 3,5% en el metálico ($p=0,197$).

Un meta-análisis informado por Kastrati y cols⁸⁷, donde se incluyeron 4.958 pacientes provenientes de 14 ECAs, que recibieron de forma aleatoria implante de stents farmacológicos (con sirolimus) y stents metálicos, no se evidenció diferencia estadística en la tasa de muerte o de trombosis a los cinco años de seguimiento en ambos grupos. Un reciente meta-análisis alimentado y documentado por red-web⁸⁸, con una población de 18.000 pacientes enrolados en 38 ECAs de stents farmacológicos (incluyendo 6.771 pacientes tratados con stents con sirolimus y 4.921 pacientes con stents metálicos), no mostró diferencias en ambos grupos en relación a las tasas de mortalidad o trombosis después de cuatro años de seguimiento tardío.

Uno de los primeros registros con mayor penetración en el área de la práctica intervencionista diaria con el uso irrestricto (casos del día a día) de los stents farmacológicos, es el registro de stent liberador de sirolimus en el Hospital de Rotterdam (Registro RESEARCH)⁸⁹, el cual ha incluido al momento del informe, 508 pacientes que recibieron stent liberador de sirolimus comparado con un grupo histórico control (6 meses antes) de 450 pacientes tratados con stents metálicos. A los cuatro años de seguimiento clínico tardío, la incidencia de eventos cardiacos mayores (muerte, infarto de miocardio y revascularización de la lesión tratada) fue



significativamente menor en el grupo que recibió stent con sirolimus cuando comparado con el grupo histórico control de stent metálico (23% vs 28,7%). La incidencia total de trombosis entre ambos grupos fue similar (2,3% vs 2,2%; $p=1.0$). Sin embargo, los pacientes que recibieron stent liberador de sirolimus mostraron una elevada tasa de trombosis muy tardía del stent (> 1año) (1,4% vs 0%; $p=0,02$), compensándose con la incidencia de trombosis temprana del stent, la cual fue significativamente menor en los stents con sirolimus (0,4% versus 1,8%; $p=0,05$).

El registro MATRIX⁶⁷, es un registro prospectivo, de un solo brazo, diseñado para evaluar los resultados de las intervenciones coronarias con stent con sirolimus (Cypher[®]) en el mundo real. El seguimiento a los dos años ha documentado 1522 pacientes, 86% con lesiones fuera de las indicaciones aprobadas para sirolimus stents (*off-Label*). Al aplicarle las nuevas definiciones del ARC, se obtuvo un 0,7% de trombosis definitiva y 1,1 % de trombosis definitiva/probable. Este registro no ha demostrado ninguna diferencia de trombosis definitiva/probable entre la indicaciones *off-label* en pacientes complejos y las indicaciones aceptadas *on-label*, 1,1% vs. 0,5% ($p = 0,649$), respectivamente. El 75% de los pacientes habían mantenido la adherencia a la terapia doble al cabo de un año de seguimiento.

Stent liberador de paclitaxel -Taxus[®]

En el año 2003 se presentó la primera publicación de los stents liberadores de paclitaxel. El TAXUS I⁹⁰ fue un estudio aleatorizado, doble ciego y prospectivo, de 61 pacientes con lesiones de novo, diseñado para comparar a mediano y largo

plazo la seguridad y eficacia de los stents con paclitaxel y los metálicos. El punto primario fueron los eventos adversos mayores (EAM) a los seis y 12 meses de seguimiento clínico. Los resultados fueron tan impresionantes como los del stent liberador de sirolimus; 0% y 3% de EAM a los seis y 12 meses de seguimiento clínico respectivamente. No se describieron fenómenos de trombosis del stent en ninguno de los grupos a los 12 meses. Estos resultados permitieron la diseminación del uso de los stents liberadores de paclitaxel en pacientes con lesiones coronarias.

Siguieron los estudios aleatorizados TAXUS II, IV, V y VI, entre junio de 2001 y marzo de 2004, que evaluaba la eficacia de los stents liberadores de paclitaxel en pacientes con lesiones más complejas lo que adaptó más el uso de los stents liberadores de paclitaxel.

En un meta-análisis⁹¹, que toma en cuenta los estudios TAXUS II, IV, V y VI, se incluyeron de forma aleatoria 3.445 pacientes, 1.718 para stent con paclitaxel y 1.727 para stents metálicos, con un seguimiento clínico a tres años. La tasa total de trombosis fue de 0,76% para los metálicos y 1,28% para los liberadores de paclitaxel ($p = 0.26$). Es interesante comentar que en el grupo de stents liberadores de paclitaxel (con liberación lenta de la droga) se observó una tasa de trombosis muy tardía de alrededor de 0,37% (5 de 1369 pacientes).

Recientemente se han publicado los resultados del seguimiento a cinco años del TAXUS VI⁹², en los que se observó una tasa de trombosis tardía similar en ambos grupos (0,9% vs. 0,9%, ($p = 0$), con 95,6 % de seguimiento. Lo interesante de este resultado es que se compararon los porcentajes de

trombosis tardía a los dos años encontrando un 0,5% para stents liberadores de paclitaxel y 0% para los metálicos, sin diferencia estadística⁹³.

De los registros, el primero en publicarse fue el WISDOM (*Web Based TAXUS International Data Transitional Registry Program*)⁹⁴, diseñado para observar la eficacia y seguridad de los stents liberadores de paclitaxel en el mundo real. Se incluyeron 778 pacientes de 22 países, donde se informó un porcentaje de trombosis del 0,6% (4 de 717 pacientes). En el seguimiento a largo plazo (dos años) no se apreciaron trombosis tardía o muy tardía.

El registro OLYMPIA⁹⁵ se fundamentó en la seguridad del Taxus Liberté[®] (2^{da} generación) en pacientes con lesiones complejas, multivaso y mayor comorbilidad (50% diabéticos). Demostró que los 529 pacientes en Fase I, seguidos hasta por 12 meses, presentaban una tasa de trombosis tardía de 1,7 %, al tiempo que, 2.066 pacientes en Fase III, seguidos por seis meses, presentaron una tasa de 0,5%.

El registro MILESTONE⁹⁵, que permitió evaluar el patrón de uso del Taxus Express[®], demostró en 12 meses de seguimiento tardío, una incidencia de trombosis del *stent* confirmada angiográficamente de 1,3% y presumible de 0,39% (muerte súbita: 0,3% e infarto de miocardio relacionado al vaso tratado: 0,09%).

Así mismo, los resultados del seguimiento a dos años del Registro ARRIVE II⁹⁶, fueron presentados recientemente. Su fundamento se basa en el seguimiento comparativo a largo plazo, del implante de *stent* liberador de paclitaxel en un grupo de 7.492 pacientes consecutivos (2.487 al ARRIVE I y 5.005 al ARRIVE II), 28% diabéticos. 95% de seguimiento clínico. En términos generales se obtuvo un porcentaje de trombosis del *stent* definitiva/probable de 2,3% en pacientes diabéticos y 1,9% en pacientes no diabéticos, $p = 0,27$.

Otros stents farmacológicos

Stent liberador de everolimus (Xience V[®])

El estudio multicéntrico SPIRIT II⁹⁷, realizado en Europa y Asia, seleccionó de forma aleatoria 300 pacientes para implante de stent liberador de Everolimus (Xience V[®]) y 77 pacientes quienes recibieron stent liberador de Paclitaxel (Taxus[®]) en proporción 3:1. A los dos años de seguimiento clínico informó una incidencia acumulada de trombosis similar en ambos grupos (0,9% y 1,4%). Luego, se informa el estudio SPIRIT III⁹⁸ realizado en 64 centros norteamericanos donde seleccionan de forma aleatoria 1.002 pacientes en proporción 2:1, para implante del stent liberador de Everolimus (Xience V[®]) vs. stent liberador de Paclitaxel (Taxus[®]). Las tasas de trombosis (criterio ARC) en el seguimiento de un año fue equivalente entre los dos grupos (1,7% para el Xience V[®] vs. 1,3% para el Taxus[®] ($p=0.78$)), sin presentar cambios a los dos años de seguimiento (1,3% vs. 1,7%, ($p=0.37$))⁹⁹.

Stent liberador de zotarolimus - Endeavor[®]

El estudio ENDEAVOR II¹⁰⁰, seleccionó de forma aleatoria 1.197 pacientes: 598 para el implante del stent liberador de Zotarolimus (Endeavor[®]) y 599 para el stent metálico (Driver[®]). A los 30 días de seguimiento encontró una tasa de trombosis de 0.5 con el Endeavor[®] y 1.2 para el Driver[®]. No se documentaron casos en ambos grupos después de cuatro años de seguimiento¹⁰¹.

Stent liberador de biolimus A9 - Nobori[®]

En el estudio NOBORI 1¹⁰², fueron comparados en 363 pacientes en proporción 2:1, los resultados del tratamiento con los stents liberadores de Biolimus A9 (Nobori[®]) y los liberadores de paclitaxel (Taxus[®]). El objetivo primario de la fase II fue la no inferioridad en relación a la pérdida tardía. A los nueve meses y dos años¹⁰³ de seguimiento clínico, no se han informado casos de trombosis del stent en ninguno de los grupos.

Stent liberador de tacrolimus - Janus[®]

Dos registros europeos: uno Español¹⁰⁴ (50 pacientes, 63 stent) y otro Italiano¹⁰⁵ (118 pacientes, 192 stent), evaluaron la seguridad y eficacia del uso de los stents liberadores de Tacrolimus (Janus[®]) comparados con stents metálicos. En el seguimiento clínico del registro español, se informó un caso de trombosis aguda (2%) sin describirse más eventos dentro de los siguientes 10 meses. En el registro italiano, se documentó una incidencia de trombosis del stent de 4% a los seis meses.

PREVENCIÓN

Basados en la evidencia médica evaluada hasta el momento, consideramos tres sugerencias para la prevención de trombosis del stent:

Implante del stent según las características del paciente

- Si es un paciente con alto riesgo de abandonar al tratamiento antiplaquetario doble, ser de bajo nivel socioeconómico o que no asista a los controles, en lo posible usar stents metálicos.
- En pacientes planificados para cirugía no cardíaca en los 30 a 360 días preferir stents metálicos para poder suspender la terapia doble de forma más temprana y segura. De no haber cirugía o riesgo aumentado de sangrado en el próximo año, se pueden usar los stents farmacológicos.
- La edad avanzada es una limitante para el uso prolongado de la terapia doble debido a que aumenta el riesgo de sangrado y suspensión prematura de la terapia por

otras causas médicas, ejemplo: Cirugía en otros sistemas orgánicos.

- Terapia antiplaquetaria triple. Tal como lo demostraron Lee y cols.,¹⁰⁶ en casos de pacientes portadores de múltiples factores de riesgo clínicos y de procedimiento para trombosis, asociar a la aspirina y clopidogrel, el cilostazol. Informaron en pacientes diabéticos, disminución de la pérdida luminal tardía, así como de la reestenosis intrastent. Sin embargo se requieren estudios de análisis en la prevención de la trombosis del *stent*.

Técnica de implantación del stent

- Es fundamental el implante del *stent* farmacológico a altas presiones (12 a 14 atm) para evitar subexpansión del mismo y la mala posición.
- Elegir stents farmacológicos que puedan alcanzar una proporción 1:1 en relación al diámetro del vaso.
- Cubrir toda la lesión, inclusive 1 o 2 mm de segmento arterial sano, delante y detrás del stent.
- En caso de lesiones bifurcadas usar la técnica de *provisional stenting* con un solo stent farmacológico. En caso de ser necesario implantar dos *stent*, realizar la técnica de *Minicrush* o *T stent*.
- Se puede usar la técnica de *overlapping* con dos stents farmacológicos para cubrir lesiones largas¹⁰⁷.
- Corroborar la adecuada impactación de los stents medicados, en lo posible, con el uso del ultrasonido intravascular, especialmente en lesiones de tronco principal no protegido.

Uso prolongado de la terapia antiplaquetaria doble

- Insistir y educar al paciente en la continuación de la terapia durante por lo menos un año, independientemente del tipo de lesión o patología de base.
- Terapia antiplaquetaria doble de forma indefinida en aquellos pacientes con factores de riesgo para trombosis tardía o muy tardía del stent, siempre valorar el riesgo de sangrado como por ejemplo en: lesiones bifurcadas, ostiales y de tronco principal, diabetes sacarina, insuficiencia renal crónica y puentes venosos.
- Una vez que se inicie el proceso de suspensión definitiva de la terapia antiplaquetaria doble, se debe realizar en forma progresiva, con el objetivo de reducir el potencial impacto (hiperactividad) que genera sobre la activación plaquetaria, la suspensión súbita de este inhibidor del ADP¹⁰⁸.
- De ser necesario la suspensión temporal de la terapia antiplaquetaria doble antes del primer mes post-procedimiento, se debe iniciar terapia anti-trombótica temporal con heparinas de bajo peso molecular, hasta poder reiniciar la terapia antiplaquetaria doble.

TRATAMIENTO Y MANEJO

Si bien la incidencia de trombosis del stent en sus distintas manifestaciones y definiciones es infrecuente, sus consecuencias pueden ser catastróficas, documentándose tasas de mortalidad en un primer episodio de trombosis del stent entre 10% hasta 40%^{50, 79} en el primer año y a largo plazo (3 años) de 15%, asociado con mayor recurrencia de nueva trombosis del stent de 20%¹⁰⁹.

En la mayoría de los casos, la trombosis del stent puede ser tratada exitosamente con una nueva angioplastia con catéter balón, asistida con inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa. Las causas potenciales deben ser buscadas y corregidas, incluyendo una inadecuada aposición/expansión del stent, tamaño inadecuado en relación con el diámetro de la arteria a tratar, presencia de disecciones distales y/o proximales al stent, así como, la presencia de trombos residuales peri-procedimiento.

Hasta la fecha actual, poco es lo que ha cambiado en relación a la estrategia terapéutica para la resolución de los eventos trombóticos de los stents farmacológicos.

El implante de un stent adicional puede estar asociado con resultados adversos⁷⁹, considerando que la infusión de abciximab® reduce la recurrencia de nuevos episodios de trombosis del stent. El uso de nuevos stents debe estar restringido para aquellos casos con estenosis residuales significativa después de dilatación con balón o en los casos con disección persistentes en los bordes del stent. El uso de ultrasonido intravascular puede identificar factores mecánicos predisponentes y así ayudar de gran manera a guiar la intervención¹¹⁰.

Otra alternativa de tratamiento es el uso de sistema de remoción y/o aspiración de trombo (trombectomía mecánica). La cirugía de revascularización miocárdica está reservada a los casos refractarios a las posibilidades terapéuticas anteriormente descritas.

CONSIDERACIONES FINALES

La inserción de los stents farmacológicos en el arsenal terapéutico para el tratamiento percutáneo de la enfermedad arterial coronaria ha reducido de forma histórica, significativa y consistente (>4 años) la incidencia de reestenosis y consecuentemente, la necesidad de nueva revascularización como ha sido descrito en los ECAs. La extensión del uso de los stents farmacológicos a situaciones clínicas (insuficiencia renal, diabetes, síndrome coronario agudo) y anatómicas más complejas (lesiones largas, stents pequeños, bifurcaciones), han generados resultados controversiales en relación al mayor riesgo de trombosis del stent a largo plazo, precipitando una profunda revisión en relación a este fenómeno, desde

su definición hasta la identificación de nuevos mecanismos. Es así, como la re-definición consensual, clínica y angiográfica de trombosis del stent (definitiva, probable y posible), por parte del Consorcio de Investigación Académico, y su aplicación tanto en los ECAs como en los registros, ha establecido que después de cuatro años de seguimiento clínico no existe diferencia significativa en la incidencia de trombosis del stent (tasa acumulada de 0,4% hasta 0,6% por año), independientemente su presentación cronológica, entre los stents metálicos y los farmacológicos cuando se analizan los ensayos multicéntricos, aleatorizados, y una presencia mayor, predominantemente tardía y muy tardía (>1 año), en los registros dirigidos a tratamiento de lesiones complejas, fiel reflejo de nuestro mundo real. Este riesgo tardío incrementado se ha asociado a procesos inherentes de la respuesta de la pared vascular al stent (hipersensibilidad, inflamación y endotelización incompleta), especialmente, al polímero y a la droga, así como, la adherencia y resistencia de la terapia antiplaquetaria doble, prolongando la indicación de la misma de forma continua por más de un año.

Finalmente, este proceso inquietante de trombosis del stent, supuestamente finita en el tiempo con el uso de los stents metálicos, y que en los stents farmacológicos su presencia cronológica es incierta, nos obliga a interactuar más con el paciente, estratificar individualmente el riesgo de trombosis, sus predictores y la posibilidad de mantener un tratamiento antiplaquetario doble prolongado, ya no siendo decisión exclusiva del médico, sino concertada, entre médico y paciente; mientras, esperamos que la propia evolución biotecnológica enfocada en el desarrollo de nuevas plataformas, drogas, libre de polímeros, y con elementos que aseguren los procesos de endotelización se consoliden en lo que llamamos los próximos stents farmacológicos de segunda generación.

REFERENCIAS

1. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-706.
2. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary artery stent. *N Engl J Med* 1991; 324: 13-17.
3. Schatz RA, Baim DS, Leon M, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991; 83: 148-161.
4. Cutlip DE, Baim DS, Ho KL, et al. Stent thrombosis in modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 1967-1971.
5. Serruys PW, Jaegers P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
6. Fischman D, Leon M, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
7. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-1688.
8. Waksman R, Bhargava B, White L, et al. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 1895 – 98.
9. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773-1780.
10. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292:2727-2734.
11. Hill RA, Dundar Y, Bakhai A, et al. Drug-eluting stents: an early systematic review to inform policy. *Eur Heart J* 2004; 25:902-919.
12. Farb A. FDA summary: pathology and clinical overview. Presented at: Meetings of the US Food and Drugs Administration Circulatory System Devices Panel; Gaithersburg, MD; December 7-8, 2006.
13. 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.
14. Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, et al. Balloon-expandable intracoronary stent in the adult dog. *Circulation* 1987; 76: 450-457.
15. Hehrlein C, Zimmermann R, Metz J, et al. Influence of surface texture and charge on the biocompatibility of endovascular stents. *Coron Artery Dis* 1995; 6: 581-586.
16. Hafner G, Swars H, Erbel R, et al. Monitoring prothrombin fragment 1+ 2 during initiation of oral anticoagulant therapy after intracoronary stenting. *Ann Hematol* 1992; 65: 83-87.
17. Neumann FJ, Gawaz M, Ott I, et al. Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 15-21.
18. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, et al. Role of activation-dependent platelet membrane glycoproteins in development of subacute occlusive coronary stent thrombosis. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 121-128.
19. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, et al. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation* 2003; 108:1701-1706.
20. Kotani J, Awata M, Nanto S, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2108-11.
21. Takano M, Ohba T, Inami S, et al. Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare-metal stents after a 6-month implantation. *Eur Heart J* 2006; 27:2189-2195.
22. Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, et al. Images in cardiovascular medicine. Sirolimus-eluting stent implanted in human coronary artery for 16 months: pathological findings. *Circulation* 2003; 107:1340-1341.
23. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109:701-5.
24. Tsimikas S. Drug-eluting stents and late adverse clinical outcomes lessons learned, lessons awaited. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2112-5.
25. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:175– 81.

26. Serry R, Penny WF. Endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:237–238.
27. Togni M, Windecker S, Cocchia R, et al. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:231–236.
28. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27:166–170.
29. Nakamura M, Kataoka T, Honda Y, et al. Late incomplete stent apposition and focal vessel expansion after bare metal stenting. *Am J Cardiol* 2003; 92:1217–1219.
30. Mintz GS. What to do about late incomplete stent apposition? *Circulation* 2007; 115:2379–2381.
31. Shah VM, Mintz GS, Apple S, et al. Background incidence of late malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation* 2002; 106:1753–1755. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Incidence, mechanism, predictors, and long-term prognosis of late stent malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation* 2004; 109:881–886.
32. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Incidence, mechanism, predictors, and long-term prognosis of late stent malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation* 2004; 109:881–886.
33. Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, et al. Incomplete stent apposition after implantation of paclitaxel-eluting stents or bare metal stents: insights from the randomized TAXUS II trial. *Circulation* 2005; 111:900–905.
34. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation* 2006; 113:414–419.
35. Kimura M, Mintz GS, Carlier S, et al. Outcome after acute incomplete sirolimus-eluting stent apposition as assessed by serial intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2006; 98:436–442.
36. Uren NG, Schwarzacher SP, Metz JA, et al. Predictors and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J* 2002; 23:124–32.
37. Mintz GS, Weissman NJ. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:421–9.
38. Ako J, Morino Y, Honda Y, et al. Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1002–1005.
39. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007; 115:2426–2434.
40. Siqueira DA, Abizaid AA, Costa JD, et al. Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes. *Eur Heart J* 2007; 11: 1304–1309.
41. Honda Y, Fitzgerald PJ. Stent thrombosis: an issue revisited in a changing world. *Circulation* 2003; 108:2–5.
42. Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007; 115: 1051–1058.
43. Leon MB, Cutlip D, Fitzpatrick M, et al. Acute results and one year outcomes of the stent anticoagulation regimen study (STARS) registry. *Circulation* 1997; 96:3315.
44. De Servi S, Repetto S, Klugmann S, et al. Stent Thrombosis: Incidence and related factors in the R.I.S.E. registry (Registro Impianto Stent Endocoronario). *Cathet Cardiovasc Intervent* 1999; 46:13–18.
45. Karillon GJ, Morice MC, Benveniste E, et al. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. *Circulation* 1996; 94:1519–1527.
46. Sakai K, Oda H, Honsako A, et al. Obstinate thrombosis during percutaneous coronary intervention in a case with heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis syndrome successfully treated by argatroban anticoagulant therapy. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2003; 59:351–354.
47. Malosky S, Hirshfeld JW, Hermann H. Comparison of result of intracoronary stenting in patients with unstable vs. stable angina. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 31:95–101.
48. Marzocchi A, Piovaccari G, Marozzini C, et al. Results of coronary stenting for unstable versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 79:1314–1318.
49. Linnemeier TJ: Toward the elimination of stent thrombosis. *Cathet Cardiovasc Intervent* 1999; 46:19–20.
50. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113:1108–13.
51. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006; 113:1434–41.
52. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:995–8.
53. Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Sangiorgi GM, et al. Incidence, predictors, and outcomes of coronary dissections left untreated after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27:540–6.
54. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:954–9.
55. Iakovou I, Ge L, Colombo A. Contemporary stent treatment of coronary bifurcations. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1446–55.
56. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293:2126–30.
57. Hoye A, Iakovou I, Ge L, et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the “crush” technique: predictors of an adverse outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1949–58.
58. Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004; 109:1244–9.
59. Ong AT, Hoye A, Aoki J, 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; 45:947–953.
60. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:2109–17.
61. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:1093–104.
62. Laarman GJ, Suttrop MJ, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355:1105–13.
63. Machecourt J, Danchin N, Leblanche JM, et al. Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients. The EVASTENT matched-cohort registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:501–8.
64. Halkim A, Mehran R, Casey CW, et al. Impact of moderate renal insufficiency on reestenosis and adverse clinical events after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation: Results from the TAXUS-IV trial. *Am Heart J* 2005; 150:1163–70.

65. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297:159–68.
66. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, 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.
67. Dangas GD. Duration of double antiplatelet therapy after sirolimus eluting stent for off-label indications: Results of the MATRIX. SCAI-ACCi2 Late-Breaking Clinical Trials III: DES. Monday March 31st, ACC 2008. Disponible en: <http://www.cardiosource.com/rapidnewssummaries/summary.asp>. (Marzo 31,2008).
68. Flores-Rios X, Marzoa-Rivas R, Abugattas-de Torres JP, et al. Late thrombosis of paclitaxel-eluting stents: long-term incidence, clinical consequences, and risk factors in a cohort of 604 patients. *Am Heart J* 2008; 155:648–53.
69. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1157–64.
70. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27:647–54.
71. Wenaweser P, Dorffler-Melly J, Imboden K, et al. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1748–52.
72. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1827–32.
73. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel Clinical Implications, Management, and Future Perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1505–16.
74. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:657–66.
75. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002;107:45–9.
76. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of double drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:27–33.
77. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107:32–7.
78. Mukherjee D, Kline-Rogers E, Fang J, et al. Lack of clopidogrel–CYP3A4 statin interaction in patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2005; 91:23–6.
79. Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, et al. Drug-Eluting Stent Thrombosis Results From the Multicenter Spanish Registry ESTROFA (Estudio Español sobre Trombosis de stents Farmacoactivos) *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:986–90.
80. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084–1089.
81. Leon MB, Cutlip D, Fitzpatrick M, et al. Acute results and one year outcomes of the stent anticoagulation regimen study (STARS) registry. *Circulation* 1997; 96:3315.
82. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the full anticoagulation versus aspirin and ticlopidina (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1597–1603.
83. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double-blind study of safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624–629.
84. Morice MC, Serruys PW, Barragan P, et al. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents five-year. Results of the RAVEL trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1299–304.
85. Schampaert E, Moses JW, Schofer J, et al. Sirolimus-eluting stents at two years: a pooled analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS with emphasis on late revascularizations and stent thromboses. *Am J Cardiol* 2006; 98:36–41.
86. 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.
87. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030–1039.
88. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:937–948.
89. Daemen J, Kukreja N, van Twisk P-H, et al. Four-year clinical follow-up of the rapamycin-eluting stent evaluated at rotterdam cardiology hospital registry. *Am J Cardiol* 2008; 101:1105–1111.
90. Grube E, Silber S, Hauptmann E, et al. Six and twelve – month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release Paclitaxel-Eluting Stent for de novo coronary lesions. TAXUS I. *Circulation* 2003; 107: 38–42.
91. Ellis SG, Colombo A, Grube E, et al. Incidence, Timing and correlates with the polymeric paclitaxel drug-eluting stents. A TAXUS II, IV, V y VI 3 years follow up meta analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1043 – 51.
92. Dawkins K. TAXUS VI final 5-year results: outcomes in complex patients treated with the TAXUS Express2 moderate release (MR) stent. EuroPCR 2008, Late breaking trials. May 13. Barcelona, España. Disponible en: <http://www.europconline.com/fo/planning/event/europcr/consult>
93. Grube E, Dawkins K, Guagliumi G, et al. TAXUS VI 2-year follow-up: randomized comparison of polymer-based paclitaxel-eluting with bare metal stents for treatment of long, complex lesions. *Eur Heart J* 2007; 28: 2578 – 2582.
94. Abizaid A, Chan C, Lim Y-T, et al. Twelve-month outcomes with a paclitaxel-eluting stent transitioning from controlled trials to clinical practice (the WISDOM Registry). *Am J Cardiol* 2006; 98:1028 –1032.
95. Ellis SG. The TAXUS program in perspective- 2006. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics TCT 2006*. Disponible en: <http://www.tctmd.com>. (Octubre 13, 2006).
96. Cox DA. Two-year clinical outcomes following paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes: results from the ARRIVE program. EuroPCR 2008, Late breaking trials. May 13. Barcelona, España. Disponible en: <http://www.europconline.com/fo/planning/event/europcr/consult>. (Mayo 26, 2008)
97. Serruys PW. The SPIRIT II Study - A Clinical Evaluation of the XIENCE™ V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions. Clinical, Angiographic and USIV 2 year results. SCAI-ACCi2 Late-Breaking Clinical Trials III: DES. Monday March 31st, ACC 2008. Disponible en: <http://www.cardiosource.com/rapidnewssummaries/summary.asp>. (Marzo 31,2008).

98. Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. A randomized trial. *JAMA* 2008; 299:1903-1913.
99. Stone GW. SPIRIT III. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. 2-Year clinical follow-up. EuroPCR 2008, Late breaking trials. May 14. Barcelona, España. Disponible en: <http://www.europcronline.com/fo/planning/event/europcr/consult>. (Mayo 26, 2008)
100. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the endeavor II trial. *Circulation* 2006; 114:798-806.
101. Fajadet J. ENDEAVOR II randomized controlled trial - 4-year clinical follow-up. EuroPCR 2008, Late breaking trials. May 13. Barcelona, España. Disponible en: <http://www.europcronline.com/fo/planning/event/europcr/consult>. (Mayo 26, 2008)
102. Meredith I, Worthley S, Chevalier B, et al. NOBORI 1 Clinical Trial—Results at One Year. *Heart, Lung and Circulation* 2007; 16, (Suppl 2): page S149.
103. Chevalier B. NOBORI 1 long-term results. EuroPCR 2008, Late breaking trials. May 14. Barcelona, España. Disponible en: <http://www.europcronline.com/fo/planning/event/europcr/consult>. (Mayo 26, 2008)
104. García-Tejada J, Gutiérrez H, Albarrána A, et al. Janus® Tacrolimus-Eluting Carbostent. Immediate and Medium-Term Clinical Results. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 197-200.
105. Romagnoli E, Leone AM, Burzotta F, et al. Outcomes of the tacrolimus drug-eluting Janus stent: a prospective two-centre registry in high-risk patients. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2008; 9:589-594.
106. Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. Drug eluting stent followed by cilostazol treatment reduces late reestenosis in patients with diabetes mellitus. The Declare-Diabetes Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1181-1187.
107. Jiro Aoki, Mintz GS, Weissman N, et al. Chronic arterial responses to overlapping paclitaxel-eluting stents: insights from serial intravascular ultrasound analyses in the Taxus-V and -VI trials. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008;1;161-167.
108. Ho M, Peterson E, Li Wang MS, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008; 299 (5): 532-539.
109. van Werkum J.W. Long-term Clinical Outcome after a First Definite Stent Thrombosis On behalf of the Dutch Stent Thrombosis investigators. SCAI-ACCi2 Late-Breaking Clinical Trials III: DES. Monday March 31st, ACC 2008. Disponible en: <http://www.cardiosource.com/rapidnewssummaries/summary.asp>. (Marzo 31, 2008).
110. Alfonso F, Suarez A, Perez-Vizcaino MJ, et al. Intravascular ultrasound findings during episodes of drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2095-7.