

Trombosis de la endoprótesis vascular (*stent*): actualización para el médico clínico

Stent thrombosis: update for the clinician

Germán Valenzuela-Rodríguez

RESUMEN

La introducción de las endoprótesis vasculares (*stents*) ha reducido notablemente el riesgo de reestenosis en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). Estos pueden ser metálicos (*barestents*, BS) o liberadores de fármacos (*drugelutingstents*, DES), dentro de los cuales podemos encontrar DES de primera y segunda generación. Luego de la colocación del *stent*, se prescribe terapia antiplaquetaria con aspirina y un inhibidor P2Y12 por un año como mínimo. Sin embargo, es posible que ocurra una trombosis de *stent* (TS), la cual es una emergencia médica y obliga a que el paciente en la cual se produce, sea sometido a una coronariografía de emergencia.

PALABRAS CLAVE. antiplaquetarios, *stent*, trombosis de *stent*.

ABSTRACT

The use of *stent* implantation, had dramatically diminished the risk of restenosis in patients submitted to coronary interventions. These could be bare *stents* (BS) or drug eluting *stents* (DES). We can also find DES from first and second generations.

After *stent* placement, we must prescribe antiplatelet therapy including aspirin and a P2Y12 inhibitor, at least for one year.

However, it is possible the occurrence of a *stent* thrombosis (ST), which is a medical emergency and where an emergency coronary procedure must be indicated.

KEY WORDS. antiplatelet therapy, *stent*, *stent* thrombosis.

INTRODUCCIÓN

La intervención coronaria percutánea (ICP) se realiza en pacientes con angina estable o síndromes coronarios agudos (SICA).^{1,2} En Perú, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2010 se registraron los casos de infarto de miocardio atendidos en los hospitales públicos y privados, de niveles III y IV, de Lima y las principales ciudades del Perú. Se consignaron 1 609 casos, de los cuales, a 32,5 % se les realizó ICP más endoprótesis vascular (*stent*), como parte de los procedimientos ofrecidos para su tratamiento, una tendencia que es creciente en comparación al registro anterior.²

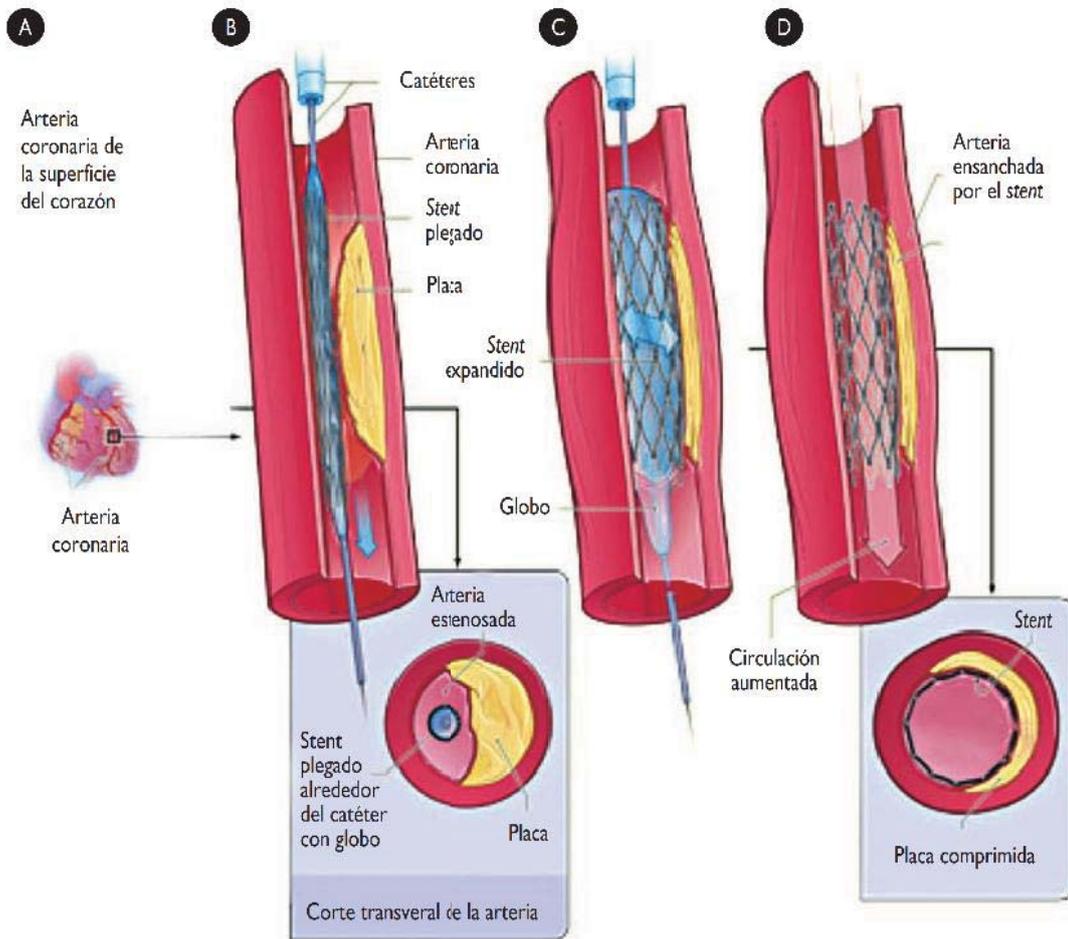
Los *stents* coronarios, utilizados durante la ICP, son dispositivos metálicos que previenen la obstrucción vascular, reduciendo el riesgo de reestenosis.^{1,3} (Figura 1).

Dos tipos de *stents* coronarios están disponibles: los *stents* metálicos (*barestents*, BS) y los *stents* liberadores de fármacos (*drugelutingstents*, DES). Estos últimos incluyen fármacos antiproliferativos y pueden ser clasificados según su generación. Así, los DES de

Médico cirujano, doctor en Medicina.
Especialista en Medicina Interna y Cardiología.
Fellow of the American College of Physicians.
Clínica Delgado-Auna.



Figura 1. Intervención coronaria percutánea más endoprótesis vascular (stent). Angioplastia con implantación de stent.



Reproducida con fines educativos del NIH: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/angio/howdone.html>

primera generación contienen sirolimús o paclitaxel, y los de segunda generación incluyen everolimús o zotarolimús.¹⁻⁴

Por otro lado, los DES de primera generación contienen plataformas de acero inoxidable, mientras que los de segunda generación poseen plataformas de cobalto-cromo o platino-cromo con cubiertas más angostas y más biocompatibles.¹⁻⁴

Las complicaciones principales después de la implantación del stent son la reestenosis del stent (RS) y la trombosis del stent (TS).^{3,4}

La TS se presenta usualmente con el cuadro clínico de un infarto de miocardio con elevación del ST y se asocia a una elevada mortalidad. Si bien es cierto, la TS es un

evento raro (incidencia de 0,5 % a 1 % dentro del primer año), tiene una tasa de mortalidad muy elevada que oscila entre 20 % y 45 %. Adicionalmente, el consorcio de investigación académica (*Academic Research Consortium*, siglas en inglés ARC) han definido como “definitiva” la TS considerando su confirmación angiográfica o por anatomía patológica; “probable”, en caso de muerte 30 días después del procedimiento o infarto de miocardio en cualquier tiempo en el territorio del stent implantado, y “posible” cuando ocurre un caso de muerte después de 30 días de realizado el procedimiento.^{4,5}

La incidencia de TS es mayor dentro de los primeros días después de la ICP. Según el tiempo de su ocurrencia postimplantación del stent, la TS se divide en las siguientes:^{4,5}

- aguda (dentro de las primeras 24 horas)
- temprana (en los primeros 30 días)
- tardía (entre el día 31 y los 12 meses)
- muy tardía (doce meses después de la angioplastia)

La TS aguda se asocia generalmente a factores asociados con el procedimiento como sobreexpansión o mala posición del *stent*, disección o fractura del mismo y flujo sanguíneo reducido al final del procedimiento.⁵

La TS temprana y tardía están asociadas a características de la lesión: longitud de la lesión, diámetro pequeño del vaso, intervención sobre injerto de vena safena, oclusión crónica total o intervención en lesiones de bifurcación. Asimismo, con algunas características como diabetes *mellitus*, síndrome coronario agudo, neoplasias, edad avanzada, hipersensibilidad al polímero o al fármaco, discontinuación de la terapia antiplaquetaria o hiposensibilidad a la terapia antiplaquetaria.⁵

Finalmente, los factores de riesgo para una trombosis tardía no están bien definidos, pero los resultados de estudios anatomopatológicos o durante el procedimiento, han subrayado el rol fundamental de la cicatrización incompleta del *stent* así como de la inflamación local⁵ (Tabla 1).

Al comparar los BS con los DES, estos últimos disminuyen el riesgo de estenosis postimplantación del *stent*, pero podrían asociarse a una trombosis muy tardía del *stent* (0,6%/año para *stents* de primera generación), debido a que retrasan la cicatrización del vaso sanguíneo.³

La presentación clínica de la TS consiste de dolor torácico y cambios electrocardiográficos en el territorio coronario obstruido, pudiendo presentarse como muerte súbita o inclusive como asintomática dependiendo de la presencia de circulación colateral.¹²

En algunos casos, la TS podría convertirse en una emergencia médica. Su ocurrencia es sugerida en pacientes que posterior a la implantación del mismo, desarrollan dolor torácico sugestivo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, o arritmias graves. Después de ocurrida la TS, el objetivo es restaurar la patencia sanguínea y, posteriormente, el flujo sanguíneo, por lo cual los pacientes necesitan una ICP de emergencia, asociada a heparina endovenosa y a inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.^{3,4}

Durante este procedimiento, se busca mantener un flujo sanguíneo grado TIMI 3, el cual está asociado a un riesgo menor de muerte cardíaca, pudiendo inclusive

Tabla 1. Factores asociados con un incremento de trombosis del *stent* (modificado de Yang⁴).

- Dependientes del procedimiento/tratamiento posterior
 - Ausencia o discontinuación prematura de terapia antiplaquetaria
 - Sobreexpansión del *stent*
 - Gran longitud del *stent*
 - Pequeño diámetro del baso
 - Obstrucción al ingreso o salida de la sangre (más de 50 % de estenosis intracoronaria)
 - Flujo grado TIMI 3 posterior al procedimiento
 - Lesiones de bifurcación
 - Intervención coronaria de emergencia o síndrome coronario agudo de emergencia
 - Trombo residual o disección del *stent*
 - Anticoagulación subterapéutica periprocedimiento
- Asociados al paciente
 - Alta reactividad plaquetaria con clopidogrel
 - Polimorfismos genéticos en enzimas hepáticas relacionadas con el metabolismo del clopidogrel
 - Disfunción ventricular izquierda grave
 - Historia de braquiterapia
 - Diabetes *mellitus*
 - Insuficiencia renal
 - Uso de cocaína
 - Neoplasias

requerirse la revascularización coronaria con cirugía de *by-pass* en una minoría de pacientes, en los cuales la revascularización no se ha logrado con la ICP.^{3,4}

A pesar de que la fibrinólisis intracoronaria ha sido usada previamente con restauración efectiva del flujo anterógrado, los resultados han sido modestos, pues los pacientes fueron referidos para intervención quirúrgica con un trombo residual y angina refractaria, probablemente porque la TS es un fenómeno relacionado con la actividad plaquetaria.⁶

Existen reportes aislados de terapia fibrinolítica sistémica para casos de TS. Todos los casos han tenido un tiempo muy corto desde el inicio de los síntomas al tratamiento (< 50 minutos), pudiendo asociarse inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa para TS subaguda.⁶



TERAPIA FARMACOLÓGICA SUGERIDA DESPUÉS DE LA COLOCACIÓN DE UN STENT

Las guías del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) establecen una recomendación Clase I con nivel de evidencia B, el continuar con terapia dual antiplaquetaria, por 12 meses en pacientes que reciben un *stent* metálico o con drogas.¹²

La terapia dual para pacientes que reciben un *stent* en el contexto de un SICA puede incluir prasugrel, 5 o 10 mg; ticagrelor, 90 mg, 2 veces al día, o clopidogrel, 75 mg, asociados a aspirina (clase I, nivel de evidencia B).¹²

Para pacientes que reciben un *stent* medicado, fuera del contexto de un SICA se indica clopidogrel, 75 mg, asociado a la aspirina.¹²

Las guías europeas son algo diferentes, pues para pacientes con enfermedad coronaria estable, recomiendan 1 mes de terapia dual después de la implantación de un *stent* metálico y 6 meses de terapia dual con aspirina más clopidogrel después de un *stent* medicado.¹²

Para el caso de pacientes que reciben un *stent* (metálico o medicado) después de un SICA, la recomendación es 12 meses de terapia dual con aspirina y ticagrelor o prasugrel (cuando el ticagrelor y prasugrel están contraindicados).¹²

En la actualidad se están desarrollando estudios para determinar tiempos menores o mayores de medicación, estudiando el número de eventos adversos (sangrado, eventos isquémicos) y la aparición de la TS.¹²

Sin embargo, a pesar de la eficacia comprobada de la terapia antiplaquetaria dual en los SICA, la morbimortalidad cardiovascular residual aún persiste en

pacientes que emplean estos agentes. En particular, los pacientes con enfermedad coronaria que requieren ICP, aún en poblaciones de estudio de angina estable y que requieren intervencionismo coronario de un solo vaso, tienen un riesgo incrementado de eventos adversos cardíacos, no relacionados con el segmento tratado del vaso sanguíneo, de aproximadamente 5% por año, independientemente del tipo de *stent* implantado. Por ello, es importante no sólo considerar el *stent* sino que el paciente en quien se implanta, está en riesgo de eventos cardíacos futuros e isquemia, con lo cual es un punto crítico la definición de la terapia antiplaquetaria y el tiempo de su uso, valorando que una terapia antiplaquetaria más potente y por más tiempo, se asocia con un incremento del riesgo de sangrado.⁷ (Tabla 2)

FÁRMACOS RECOMENDADOS

Aspirina

Causa inactivación irreversible de la enzima ciclooxigenasa tipo 1, requerida para la síntesis de las prostaglandinas y los tromboxanos, que contribuyen a la agregación plaquetaria. Las guías actuales recomiendan el uso indefinido de aspirina en pacientes que la toleren y tan pronto como sea posible.^{4,5}

Es posible usar dosis entre 80 mg/d y 1500 mg/d sin diferencia en la incidencia de infarto de miocardio o en la frecuencia de complicaciones mayores y reestenosis.^{4,5}

Ticlopidina

Es un inhibidor reversible del receptor plaquetario P2Y₁₂ y una tienopiridina de primera generación que reduce la activación y agregación plaquetaria.^{4,5}

Ha sido asociada con efectos adversos significativos como trombocitopenia, neutropenia, púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico

Tabla 2. Inhibidores de la función plaquetaria después de la intervención coronaria percutánea (modificado de Brilakis)³.

Clase	Ticlopidina Tienopiridina	Clopidogrel Tienopiridina	Prasugrel Tienopiridina	Ticagrelor Ciclopentiltriazol-pirimidina
• Mecanismo farmacológico	Dependiente en gran nivel de activación vía CYP			Inhibidor de acción directa
• Potencia de inhibición plaquetaria	+	+	++	++
• Número de dosis al día	2	1	1	2
• Tiempo en días requerido para la normalización de la función plaquetaria	5	5	7	5

urémico, con lo cual su uso no es muy frecuente en la práctica clínica cotidiana pues requeriría monitorización del hemograma de manera cuidadosa en pacientes que la reciben.⁴

Clopidogrel

Es una tienopiridina de segunda generación. Una prodroga que requiere bioactivación por el sistema citocromo P450, su efectividad clínica es alterada por polimorfismos genéticos o por otros medicamentos que también utilizan el sistema CYP.^{4,5}

La conversión de clopidogrel a su metabolito activo requiere al menos dos pasos dependientes del citocromo y existen mutaciones enzimáticas en esta vía (especialmente del CYP2C19 y del 3A4), las cuales son responsables de la gran variabilidad interindividual en pacientes que reciben este fármaco.^{1,4,5}

A consecuencia de los polimorfismos del sistema CYP, el grado de inhibición plaquetaria manifiesta variabilidad interindividual. Los polimorfismos identificados son autosómicos recesivos, por lo cual solo los homocigotos o heterocigotos son metabolizadores pobres. De esta manera, los polimorfismos del CYP2C19-2 condicionarían un estado de metabolismo pobre, siendo su tasa variable entre grupos raciales.¹

Asimismo, existe resistencia al clopidogrel provocada por polimorfismos genéticos en las bombas de eflujo y en el receptor P2Y12y dado que muchos fármacos modulan la actividad CYP, pueden existir múltiples interacciones farmacológicas que condicionan la reducción del metabolito activo, como las que se presentan con algunas medicamentos antirreflujo, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antimicrobianos y antiepilépticos.¹

La actividad CYP2C19-1 no se asocia con una reducción en la actividad del clopidogrel, ni tampoco con los polimorfismos genéticos del CYP3A, ni con los fármacos que interactúan con el CYP2B6 (algunos quimioterápicos y antirretrovirales) que no afectan el clopidogrel.¹

En nuestro País existen 33 copias de clopidogrel además de la molécula original mientras que el prasugrel y el ticagrelor no tienen copias aún. 8 Es posible, como se ha reportado en otros estudios, que diferentes productos farmacéuticos, posean una bioequivalencia distinta y que ello pueda impactar en un mayor o menor grado de inactivación plaquetaria.⁹

Prasugrel

Es una tienopiridina de tercera generación, la cual, al igual que el clopidogrel requiere biotransformación a su metabolito activo antes de su unión irreversible a los receptores P2Y12e inhibir la agregación plaquetaria. Por otro lado, mantiene niveles elevados de inhibición plaquetaria de manera más rápida.^{4,5}

Está contraindicado en pacientes con alto riesgo de sangrado, con ataque isquémico transitorio previo o con historia previa de *stroke* isquémico o hemorrágico.¹²

Ticagrelor

Es un agente antiplaquetario oral de la clase ciclopentiltriazolopirimidina, que se une reversiblemente al receptor ADP-P2Y12, no requiriendo conversión a su forma activa con lo cual su biodisponibilidad no se reduce con la conversión hepática de la prodroga.^{4,5}

Se han descrito diferencias significativas según áreas geográficas, no se ha observado un efecto del ticagrelor en pacientes norteamericanos en comparación con pacientes de otras latitudes. Estas diferencias podrían estar relacionadas con la coadministración de más de 100 mg de aspirina en América del Norte, con lo cual se recomienda que los pacientes que reciben ticagrelor, reciban dosis bajas de aspirina (75-100 mg) de manera complementaria.^{4,5,7}

Miscelánea

- Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa endovenosos (abciximab, tirofiban y eptifibatide)

En la era actual de la doble antiagregación plaquetaria, el uso de estos inhibidores es incierto en cuanto a riesgos y beneficios para los pacientes.¹²

- Anticoagulantes orales (AO) más clopidogrel (CL) vs. AO más aspirina (AS) más CL

En pacientes que reciben anticoagulantes orales, el estudio WOEST (*What is the optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary stenting*) reportó que 12 meses de terapia doble (AO más CL) fue superior a la terapia triple (AC más CL más AS) en términos de sangrado y mortalidad por todas las causas a 1 año, sin diferencias en la incidencia de TS.¹²

- Procedimiento invasivo electivo en un paciente con *stent* coronario

Si se considerara la realización de este procedimiento, es preferible postergarlo un año después de la implantación del *stent*.



PRUEBAS PARA EVALUAR LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

Estas pruebas podrían ser útiles para evaluar algunos aspectos de la función plaquetaria. Las cuatro pruebas existentes y validadas para su uso clínico son las siguientes:¹¹

- Agregometría de transmisión luminosa
- Multiplate®
- VerifyNow P2Y12
- Citometría de flujo basada en la estimulación de fosfoproteínas vasodilatadoras

Con ellas se puede determinar el nivel en el cual funciona o no el tratamiento antiplaquetario, identificando a pacientes con altas/bajas tasas de respuesta. Sin embargo, tienen limitaciones que dependen del tipo de prueba, sensibilidad, especificidad, facilidad de uso, valor pronóstico, variaciones en los puntos de corte para cada una de ellas, la falta de consenso para la selección del tiempo posdosis para evaluar la medición, entre otros.¹¹

Asimismo pueden usarse para evaluar interacciones farmacológicas, en particular si más de un agente requiere metabolismo hepático significativo, pues existen fármacos inductores (rifampicina) o inhibidores de la actividad del clopidogrel (atorvastatina, inhibidores de la bomba de protones, ketoconazol, bloqueadores de canales de calcio del tipo dihidropiridínicos) o del ticagrelor (aspirina).¹¹

Estas pruebas son recomendadas por las guías internacionales, aun con niveles bajos, pues todavía no están disponibles en la mayoría de los centros:¹¹

- Guías ACCF/AHA para el manejo de pacientes con angina inestable o IAM STNE, año 2012: clase IIb, nivel de evidencia B.
- Guías ACCF/AHA/SCAI para las intervenciones coronarias percutáneas, año 2011: clase IIb, nivel de evidencia C (pacientes de alto riesgo o tratados con fármacos alternativos).

- Guías ESC para el manejo de pacientes con SICASTNE, año 2011: clase IIb, nivel de evidencia B.
- Guías ESC para el manejo de la enfermedad arterial coronaria estable, año 2013: clase III, nivel de evidencia A.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Killu AM, Wright S, Kopecky SL. Questions and answers on proper peri-operative management of antiplatelet therapy after coronary stent implantation to prevent stent thrombosis. *Am J Cardiol.* 2013;112:1046-1050
2. Reyes-Rocha M, Ruiz-Mori E, et al. Registro Nacional de Infarto de Miocardio Agudo II (RENIMA II). *Rev Per Cardiol.* 2013;XXXIX(1):60-71.
3. Brilakis ES, Patel VG, Banerjee S. Medical management after coronary stent implantation: a review. *JAMA.* 2013;310(2):189-198.
4. Yang DC, Swaminathan RV, Kim LK, Feldman DN. Pharmacotherapy for the reduction of stent thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(5):567-576.
5. Ricottini E, Mangiacapra F, Di Sciascio G. Stent thrombosis and platelet reactivity. *Cor et Vasa.* 2013;55:E151-E157.
6. Hakeem A Bhatti S, Arif I, Effat M, Cilingiroglu M. Fibrinolytic therapy for very late stent thrombosis-it is a viable option? *Cardiovasc Revascul Med.* 2010;11:e13-e15.
7. Galper BZ, Mauri L. Antiplatelet therapy after coronary stenting. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2013;15:1-10.
8. Número de fármacos registrados en el Perú que contienen el principio activo clopidogrel, prasugrel o ticagrelor. URL disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp> (fecha de acceso 19 de Agosto del 2014)
9. Marcucci R, Panizza R, Gori AM, Gensini GF, Abbate R. Bioequivalence in the real world is a complex challenge: the case of clopidogrel. *JACC.* 2013;61(5):594-595.
10. DiNicolantonio JJ, Biondi-Zoccai G. Challenging ticagrelor's claimed reduction in the rate of definite stent thrombosis versus clopidogrel: Insights from the FDA reports. *Int J Cardiol.* 2013;168:633-635.
11. Franchi F, Rollini F, Rae CJ, Ferrante E, Angiolillo DJ. Platelet function testing in contemporary clinical and interventional practice. *Curr Treat Options Cardio Med.* 2014;16:300.
12. Claessen BE, Henriques JPS, Jaffer FA, Mehran R, Pier KK, Dangas GD. Stent thrombosis. A clinical perspective. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2014;7(10):1082-1092.