

Seguridad a largo plazo de los *stents* recubiertos. El fenómeno de la trombosis tardía

Javier Zueco, José Maria de la Torre, Fermín Sainz, Álvaro Figueroa y Thierry Colman

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

La aparición de los *stents* liberadores de fármacos ha supuesto uno de los grandes hitos en el intervencionismo percutáneo de la cardiopatía isquémica y ha logrado en muy poco tiempo una aceptación unánime en todo el mundo y un crecimiento exponencial en el número de unidades implantadas.

Después de varios años de un entusiasmo excesivo en los que se ha constatado, sin ninguna duda, un beneficio claro sobre el talón de Aquiles de la angioplastia coronaria, como es el problema de la reestenosis, empiezan a surgir ciertas dudas acerca de la seguridad a largo plazo de estos dispositivos, fundamentadas en la aparición de casos tardíos de trombosis intra-*stent*, en ocasiones muy alejados en el tiempo, con consecuencias adversas para los pacientes

Palabras clave: Stent recubierto. Trombosis tardía. Reendotelización. Doble antiagregación plaquetaria.

Long-Term Safety of Drug-Eluting Stents. The Late Thrombosis Phenomenon

The introduction of drug-eluting stents is regarded as one of the landmarks of percutaneous coronary intervention for ischemic heart disease. In a very short time, they were universally accepted throughout the world and the number of units implanted grew exponentially. After several years of excessive enthusiasm, during which these stents demonstrated, without doubt, clear benefits for the Achilles' heel of coronary angioplasty, namely the problem of restenosis, a number of doubts about the long-term safety of these devices began to arise. These stemmed from the appearance of cases of late intrastent thrombosis, sometimes occurring in a much later time period, which had adverse consequences for patients.

Key words: Drug-eluting stent. Late thrombosis. Re-endothelialization. Dual antiplatelet therapy.

INTRODUCCIÓN

En el año 1977, Andreas Grüntzig realizó con éxito la primera angioplastia coronaria, lo que dio inicio a una nueva época en el tratamiento de la cardiopatía isquémica¹. Los resultados angiográficos agudos obtenidos tras la angioplastia con balón estaban lastrados por la oclusión abrupta del vaso tratado (5-12%). A largo plazo, el principal problema era la tasa de reestenosis, que oscilaba en torno al 30-50%. La generalización del uso del *stent* metálico, a partir de los años noventa, disminuyó drásticamente las cifras de oclusión aguda y mejoró las cifras de reestenosis²⁻⁴, lo que permitió generalizar la angioplastia coronaria en una amplia variedad de supuestos clínicos y anatómicos.

La contrapartida a este aumento permitió observar la persistencia, todavía, de cifras de reestenosis del 20-35% en las lesiones o situaciones más desfavorables, así como la presencia, pese a una adecuada terapia antiagregante, de una tasa de oclusión aguda o subaguda (dentro de los primeros 30 días), generalmente debida a trombosis del *stent*, en torno al 1%, cuyas consecuencias pueden ser muy adversas, con un riesgo combinado de muerte e infarto superior al 50%.

Con el comienzo del nuevo milenio surgen los *stents* liberadores de fármacos que impiden o disminuyen notoriamente la proliferación neointimal^{5,6}, causante final de la reestenosis angiográfica, lo que permite obtener cifras de reestenosis inferiores a dos dígitos, prácticamente en cualquier circunstancia clínica y/o anatómica. Este hito en el intervencionismo percutáneo de la cardiopatía isquémica ha logrado en poco tiempo lo que ningún otro dispositivo médico implantable había logrado jamás, como es su rápida aplicación mundial. Ya a los 2 años de ser introducidos, 4,5 millones de *stents* con fármacos habían sido implanta-

Correspondencia: Dr. J. Zueco.
Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander. España.
Correo electrónico: hemodinamica@humv.es

dos en todo el mundo y ayudado a tratar a más de 3 millones de pacientes.

Como ocurre con cualquier sofisticado dispositivo biotecnológico, aparte de su lado beneficioso presenta un lado oscuro, en este caso representado por la presencia de la trombosis del *stent*. Ésta puede estar en relación con la inmediatez del procedimiento, la trombosis subaguda, la cual no parece diferir de la ya observada con los *stents* metálicos, o bien aparecer más tardíamente, después de los 6 e incluso 12 meses, fenómeno no observado hasta ahora con los *stents* metálicos.

El diccionario de la Real Academia Española define un fenómeno como toda manifestación que se hace presente a la consciencia de un sujeto y aparece como objeto de su percepción. El papel de esta revisión será analizar la seguridad de los *stents* liberadores de fármacos en lo que se refiere al problema de la trombosis del *stent*, revisando en los datos recogidos, tanto en estudios aleatorizados como en registros multicéntricos de actividad real, la incidencia real, los factores predisponentes, las posibles causas y los mecanismos de prevención, haciendo especial hincapié sobre este nuevo fenómeno de la trombosis tardía.

TROMBOSIS INTRA-STENT: DEFINICIONES

Desde los comienzos de la angioplastia coronaria se ha definido como trombosis aguda a la que sucede durante o en relación inmediata con el procedimiento intervencionista, para diferenciarla de la trombosis subaguda, que sucede más allá de las primeras 12-24 h hasta los 30 días posteriores al implante. La trombosis tardía se define como la que se producía a partir del primer mes, y con un plazo que tradicionalmente llegaba hasta el sexto mes, por ser este plazo el habitual de seguimiento de los estudios con *stents* metálicos. Desde hace 2 años, en relación con el seguimiento de los *stents* recubiertos, han surgido casos de aparición más alejada en el tiempo, por encima incluso del primer año, lo que ha motivado que el término de trombosis tardía abarque, en general, todos los casos que sucedan a partir del primer mes de evolución, aunque algunos autores utilizan el término de trombosis muy tardía para referirse específicamente a casos aparecidos después del primer año.

Tradicionalmente, la trombosis producida durante el implante de un *stent* es un evento raro que sucede con una frecuencia escasa (< 0,1%) y casi siempre en relación con un procedimiento intervencionista en el infarto agudo de miocardio, en lesiones que contienen trombo o con disecciones graves persistentes. Por ello, realmente es más útil y apropiado utilizar únicamente los términos de trombosis subaguda para los primeros 30 días de evolución y el de trombosis tardía para el resto del seguimiento, ya que abarcan períodos de riesgo más reales a efectos descriptivos y de prevención de posibles complicaciones.

En sentido estricto, la trombosis del *stent* requiere una demostración angiográfica objetiva, circunstancia que precisa una coronariografía inmediata que en ocasiones no puede ser efectuada, por lo que de un modo más práctico, como sucede en muchos de los análisis de seguimientos de estudios aleatorizados o registros de actividad real, se utiliza un término más útil, como es el de la trombosis clínica del *stent*, la cual incluye no sólo los casos documentados angiográficamente, sino los infartos en relación con la lesión tratada con el *stent* o las muertes súbitas cardíacas en las que no se sepa con certeza si el *stent* estaba permeable.

TROMBOSIS EN LOS STENTS METÁLICOS

Desde la utilización sistemática de una doble antiagregación plaquetaria, mantenida al menos un mes, y del implante con altas presiones de inflado, o la utilización de la ecocardiografía intracoronaria como guía del resultado final, las cifras de trombosis de un *stent* metálico, incluidos todo tipo de pacientes y presentaciones clínicas⁷, han sido bajas, del 1-2%.

Los datos obtenidos del metaanálisis de estudios multicéntricos más clásicos⁸ en el período 1996-1999 muestran una tasa de trombosis global del 0,9%, con la circunstancia de que prácticamente todas las trombosis eran subagudas, y la inmensa mayoría tenía lugar dentro de los primeros 5 días y raramente, después de la segunda semana. De igual modo, los datos de un registro de actividad real en un único centro⁹, en fechas similares e inmediatamente previas a la llegada de los *stents* recubiertos, muestran una tasa de trombosis subaguda del 0,51%.

Cabe resaltar pues, que la mayoría de las trombosis tienen lugar de forma subaguda, mientras que la aparición de esta circunstancia más allá del primer o segundo mes del implante es prácticamente anecdótica y sólo se detecta en los pacientes con *stents* metálicos que reciben tratamiento con braquiterapia¹⁰. El mecanismo de cicatrización y reendotelización subsiguiente que tiene lugar en las primeras semanas postimplante resulta en un mecanismo protector muy efectivo de la trombosis intra-*stent*.

Una consecuencia común en ambos estudios, ya conocida en la práctica clínica habitual, es la comprobación de la alta morbimortalidad de la trombosis a pesar de un tratamiento urgente y adecuado, con cifras de mortalidad e infarto no fatal que podían alcanzar el 48 y el 39%, respectivamente, en comparación con los pacientes sin trombosis del *stent*, que tenían al año una mortalidad del 3% y una cifra del 7% de infarto no fatal.

Entre los factores predictores de trombosis, en el análisis multivariable destacan los siguientes: la presencia de una disección residual grave, la longitud del *stent* > 25 mm o el uso de múltiples *stents*, y un diámetro luminal final intra-*stent* pequeño (< 3,0 mm). Los procedimientos efectuados en cuadros clínicos inestables, es-

pecialmente el infarto agudo de miocardio, así como una baja fracción de eyección, tienen también un importante valor predictivo. La prolongación de la doble antiagregación durante más tiempo del habitual en estos casos de riesgo, aunque no claramente demostrada, podría contribuir a la prevención de estos episodios trombóticos.

TROMBOSIS EN LOS STENTS CON FÁRMACOS

Es un hecho aceptado por toda la comunidad cardiológica que los *stents* recubiertos de fármacos, especialmente de los que se dispone más información en la actualidad, por ser los primeros en aparecer, como la rapamicina o el sirolimus y el paclitaxel, han disminuido drásticamente la reestenosis angiográfica y la necesidad de una nueva dilatación, con cifras por debajo de los dos dígitos, en comparación con los *stents* metálicos convencionales, en todo tipo de lesiones y circunstancias clínicas. Esto ha quedado demostrado suficientemente en estudios aleatorizados y registros de actividad real multicéntricos o de un único hospital¹¹⁻²⁰.

La característica fundamental de estos fármacos es su capacidad, por diferentes mecanismos celulares, de inhibir la proliferación neointimal, causante en gran medida de la reestenosis observada con los *stents* metálicos. Este proceso biológico de «reparación celular», que tiene lugar sobre todo en los primeros 30 días de evolución, es adecuadamente inhibido por la liberación local y prolongada de estos fármacos, obtenida por su combinación con diferentes polímeros, de tal manera que pasado un mes del implante apenas queda sustancia activa en la lesión.

Ahora bien, una consecuencia de estas acciones es el retraso de la reendotelización de estos *stents*, circunstancia que aconsejó la prolongación de la doble antiagregación, inicialmente a 3 meses para la rapamicina y a 6 meses para el paclitaxel, para compensar de algún modo el riesgo implícito de trombosis por una exposición prolongada del metal de los *stents* con el torrente sanguíneo.

Los seguimientos de seguridad efectuados a estos pacientes abarcaban por lo general períodos no superiores a los 6 o 9 meses, en la creencia de que el comportamiento sería similar al de los *stents* metálicos, en los que la trombosis raramente aparecía alejada más allá de unos pocos meses del implante. En los estudios iniciales aleatorizados^{6,11}, pertenecientes a los estudios Sirius, Ravel, Taxus II -IV y con lesiones de bajo-moderado riesgo, se objetivaron cifras de trombosis subaguda que oscilaban entre el 0,4 y el 1,1%, casi todas ellas de aparición muy cercana al momento del implante y sin constatar la presencia de casos de trombosis tardía, es decir, porcentajes similares y sin ninguna diferencia significativa con los *stents* metálicos utilizados en dichos estudios.

ESTUDIOS ALEATORIZADOS Y REGISTROS DE ACTIVIDAD REAL

A lo largo del año 2004, casi 3 años después de las primeras implantaciones de *stents* recubiertos, comienzan a aparecer en la literatura científica, en forma de casos aislados o series pequeñas^{21,22}, datos de oclusiones tardías, algunas muy alejadas del implante (> 1 año), de *stents* recubiertos de sirolimus o paclitaxel. El hecho común encontrado fue la retirada, en relación con cirugías menores o procesos hemorrágicos gastrointestinales, de la antiagregación plaquetaria, ya fuera el clopidogrel si era doble o bien, si era muy tardía, de la aspirina. Por lo general, estos catastróficos casos eran desconocidos en la época de los *stents* metálicos, cuando la retirada de la antiagregación, por causas mayores, al cabo de 6-8 semanas era un procedimiento seguro²³.

En los primeros meses del año 2005 se publican los resultados correspondientes a registros de actividad real y que representan a pacientes con todo tipo de cuadros clínicos y gran variedad de lesiones. En el estudio holandés Research²⁴ se evalúa la incidencia de trombosis subaguda durante los primeros 30 días posteriores al implante consecutivo de 506 *stents* convencionales, 1.017 *stents* recubiertos de sirolimus y 989 *stents* recubiertos de paclitaxel. La cifra de trombosis fue del 1,2% para los *stents* metálicos y del 1% tanto para los recubiertos de sirolimus como de paclitaxel. La mayoría de las trombosis ocurrió, independientemente del *stent*, en los primeros 11 días, con una media de $5,8 \pm 5,4$ días. Es importante reseñar que, excepto 2 pacientes, el resto estaba tomando correctamente la doble antiagregación. En los pacientes con trombosis del *stent*, la mortalidad a los 30 días fue del 12%, y otro 65% tuvo un infarto no fatal.

En la mayoría de los pacientes se encontró al menos uno de los factores de riesgo clásicos relacionados con la trombosis: una larga longitud de superficie stentada, con un único *stent* o con múltiples *stents*, el uso de *stents* de pequeño diámetro y la presencia de una disección residual grave postimplante. En el análisis multivariable realizado se encontró que la bifurcación tratada con 2 *stents* (*crushing stenting* o equivalente) era el único factor independiente predictivo, y que era más marcado cuando el procedimiento se efectuaba en la fase aguda del infarto.

A partir de la misma base de datos, en otra publicación inmediatamente posterior²⁵ se analiza la cifra de trombosis tardía. El seguimiento medio del grupo (2.512 pacientes) fue de $1,5 \pm 0,5$ años. Se detectaron 8 casos en 7 pacientes (3 con sirolimus y 4 con paclitaxel), lo que representa una cifra de trombosis del 0,35% para los *stents* recubiertos y ningún caso para los *stents* metálicos. Todos los pacientes presentaron un infarto agudo como manifestación inicial, dos de ellos en shock, que fueron los que fallecieron, y en todos se realizó con éxito a una nueva angioplastia coronaria. Con respecto a la antiagregación, 3 eventos sucedieron cuando el pacien-

te había dejado de tomar toda terapia antiagregante (dos por cirugía menor) y los otros cinco cuando sólo tomaban aspirina después de haber completado normalmente el régimen de clopidogrel. Cabe señalar que en dos de estos casos el suceso ocurrió al cabo de 21 y 28 días de retirar el clopidogrel. En resumen, y esto es importante, no hubo ningún episodio de trombosis tardía en pacientes que tomaban correctamente la doble antiagregación y en alguno de los casos, cuando ésta apareció, fue alejada en el tiempo del momento de la retirada del clopidogrel.

Con similares características²⁶, en otro estudio se recogían los datos de 2.229 pacientes consecutivos tratados con *stents* recubiertos en 3 hospitales a los que se habían implantado, respectivamente, 2.272 *stents* con sirolimus y 2.223 *stents* de paclitaxel. Con un seguimiento mínimo de 9 meses, 29 pacientes (1,3%) tuvieron una trombosis: el 0,8% en el grupo con sirolimus (un 0,4% subaguda y un 0,4% tardía) y el 1,7% en el grupo con paclitaxel (un 0,85% subaguda y un 0,85% tardía), sin diferencias significativas entre ellos. Respecto al momento de su aparición, el 71% de los casos subagudos tuvo lugar en la primera semana y en el 50% de los casos tardíos sucedió dentro de los primeros 3 meses (media de 57 días). Las consecuencias clínicas fueron: la muerte en el 45% de los pacientes y un infarto no fatal en la mayoría del resto. Al igual que en los otros estudios, la retirada de la antiagregación (la trombosis ocurrió en un tercio de los pacientes que suspendieron prematuramente la doble antiagregación), las lesiones en bifurcación, la insuficiencia renal, la diabetes, la fracción de eyección disminuida y la longitud del *stent* fueron factores predictivos independientes de trombosis.

METAANÁLISIS, REGISTROS Y ESTUDIOS COMPARATIVOS

De gran interés, dadas las bajas cifras de eventos trombóticos encontrados en las distintas series, son los metaanálisis efectuados con los principales estudios aleatorizados con *stents* convencionales frente a *stents* liberadores de fármacos. El metaanálisis de Bavry et al²⁷ reúne a un total de 3.817 pacientes pertenecientes a 8 estudios en los que se aleatorizaba el uso de *stents* convencionales (n = 1.822) frente al de *stents* recubiertos de paclitaxel (n = 1.995). En el estudio se tabula el número de trombosis y las personas en riesgo de trombosis en cada uno de los grupos de *stent*, para calcular la relación de riesgo, en un período de un año desde el implante del *stent*. Según esta valoración, los *stents* recubiertos con paclitaxel no tienen un mayor riesgo de trombosis subaguda o tardía que los *stents* convencionales (riesgo relativo [RR] = 1,06; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,55-2,04; p = 0,86).

El análisis efectuado por Moreno et al²⁸ sobre 10 estudios aleatorizados en los que se incluye a 5.030 pacientes y se comparan los *stents* metálicos (n = 2.428) con

los *stents* recubiertos con sirolimus (n = 878) o paclitaxel (n = 1.724), con un período de seguimiento entre 9 y 12 meses, se observa una incidencia global de trombosis del 0,54% para los *stents* metálicos frente a un 0,58% para los recubiertos, sin diferencias para los liberadores de sirolimus o paclitaxel. En cuanto al momento de aparición del evento, el 60% de los casos, tanto recubiertos como normales, se produjo dentro de los 30 primeros días y el 40% fue tardío, aunque los autores señalan que la limitación del seguimiento a 12 meses podría hacer infravalorar la tasa tardía real. Un factor estudiado en este análisis es la nula importancia que suponía la presencia o no, como parte de la composición del *stent*, de un polímero en cuanto a la tasa de trombosis. Aparte de la importancia demostrada que tuvo la supresión de la doble antiagregación en la aparición de eventos, la longitud del *stent* también presentaba una gran correlación con el riesgo de trombosis.

En un estudio más reciente²⁹ se analizan 5 estudios aleatorizados y se evalúan las consecuencias inmediatas y tardías que puede tener la superposición de dos o más *stents* recubiertos de sirolimus. Aparte del lógico beneficio en cuanto a la tasa de nuevas revascularizaciones, no se encuentra una mayor incidencia de trombosis en comparación con los *stents* metálicos utilizados en dichas series. Este hallazgo es sorprendente por tener las zonas de superposición de los *stents* una mayor probabilidad de aposición anómala y, en consecuencia, de mayor riesgo de trombosis, aparte del riesgo más elevado que por sí solo supone el incremento de la longitud de la zona stentada.

Con un seguimiento de 2 años se han publicado los datos agrupados de 3 estudios aleatorizados de la serie SIRIUS³⁰ que utilizan un *stent* recubierto de sirolimus. El análisis efectuado muestra un beneficio mantenido en cuanto a pacientes libres de síntomas y unas tasas de trombosis tardía del 0,4 frente al 0,5% entre los *stents* con sirolimus y los metálicos, respectivamente. Mientras que la aparición de la trombosis tardía en los *stents* metálicos se produjo dentro de los primeros 6 meses, los recubiertos, por el contrario, ocurrieron más allá del primer año, produciéndose estos últimos en pacientes estables que tomaban aspirina y meses después de haber retirado el clopidogrel.

En un estudio reciente realizado en 2.974 pacientes consecutivos del grupo de Washington³¹, tratados con *stents* recubiertos de sirolimus o paclitaxel, se identifica a 38 pacientes (1,27%) que se presentaron con trombosis angiográficamente documentada, 30 en fase subaguda y 8 en fase tardía. El tiempo medio de aparición en la fase subaguda fue de $8,9 \pm 8,5$ días, y de $152,7 \pm 100,4$ días en la fase tardía. En el análisis multivariable se detectaron la supresión del clopidogrel, la insuficiencia renal, las lesiones en bifurcación y la reestenosis intra-*stent* como factores predictivos de trombosis (p < 0,05).

Los datos analizados a partir de nuestra experiencia en el Hospital Universitario de Valdecilla (De la Torre,

comunicación personal), que recogen la evolución de 1.675 pacientes consecutivos tratados con más de 2.500 *stents* recubiertos con sirolimus o paclitaxel, con un seguimiento mínimo de 6 meses y máximo de 50 meses, muestran una cifra de trombosis global de 21 pacientes (1,2%), del 1,48% (un 0,48% subaguda y un 1% tardía) para sirolimus y del 1,1% (un 0,5% subaguda y un 0,6% tardía) para paclitaxel y, aunque es numéricamente mayor para el sirolimus, la diferencia no alcanzaba valores significativos. Cabe reseñar que el 0,4% de todas las trombosis tardías aparecieron después del primer año. Entre todas las variables estudiadas se encontraron, como factores de riesgo independientes para la trombosis, una menor edad de los pacientes: 57 ± 12 frente a 62 ± 11 años ($p < 0,02$); un 33 frente a 10% de las trombosis sucedieron en procedimientos efectuados en infartos agudos ($p < 0,002$) y, sorprendentemente, dado que en ningún estudio había sido reseñado, un 90% de todas las trombosis fue debido a la obstrucción del *stent* localizado en la arteria descendente anterior ($p < 0,003$), cuando el porcentaje de esta localización en los casos sin trombosis era del 55%.

En cuanto a estudios que comparan directamente y de una manera aleatorizada el *stent* recubierto con sirolimus con el recubierto con paclitaxel, tenemos los datos de los estudios REALITY y SIRTAX, ambos en grupos de pacientes con similares características clínicas y anatómicas, con un seguimiento de 8-9 meses y parecidos protocolos de antiagregación. El primero de ellos¹⁷, multicéntrico, incluye a 1.353 pacientes y no muestra diferencias significativas en la tasa de reestenosis angiográfica ni en la necesidad de nueva revascularización. Se registró una tasa de trombosis para el sirolimus del 0,7% (todos ellos en fase subaguda) y mayor para el paclitaxel, del 1,9% (el 1,6% subaguda y el 0,3% tardía), pero sin alcanzar diferencias significativas ($p < 0,06$). En el estudio SIRTAX³² se incluyó a 1.012 pacientes, pertenecientes a un mismo hospital, y se mostró de forma inesperada, ya que ningún otro estudio comparativo ha encontrado resultados similares, un mayor beneficio de los pacientes tratados con sirolimus respecto a las cifras de reestenosis angiográfica y la necesidad de nueva dilatación. En lo que se refiere a las cifras de trombosis detectadas, aunque mayores que en el anterior estudio, no hubo diferencia alguna (el 2,0 frente al 1,6%; $p < 0,06$) entre los recubiertos con sirolimus o con paclitaxel, respectivamente, y la inmensa mayoría ocurrió en la fase subaguda (apenas un 0,2% en ambos grupos fueron tardías).

De gran trascendencia, por el revuelo provocado en la clase médica cardiológica, ha sido la comunicación de los datos correspondientes al estudio BASKET LATE³³. Este estudio resulta ser una segunda parte del estudio inicial también denominado BASKET³⁴, publicado en 2005, en el que se comparaban los resultados de 826 pacientes aleatorizados para recibir *stent* convencional ($n = 281$), *stent* de sirolimus ($n = 264$) y *stent* de paclitaxel ($n = 281$), en función de un análisis de coste-

efectividad a los 6 meses, definiendo la efectividad como una reducción de eventos adversos cardiacos mayores. La duración de la doble antiagregación se fijó únicamente en 6 meses. El estudio demostró un beneficio significativo a favor de los *stents* recubiertos (sin diferencias entre ambos modelos) frente a los *stents* convencionales, por la disminución de eventos adversos, especialmente a base de reducir la necesidad de nueva dilatación pero a costa de un pequeño pero significativo incremento de los costes finales.

Con los pacientes que resultaron libres de eventos a los 6 meses y que, como indicaba el protocolo, ya se les había suprimido el clopidogrel, se formó un grupo de estudio de 743 pacientes para comparar los *stents* convencionales frente a los recubiertos (los pacientes con sirolimus o paclitaxol fueron agrupados en un único grupo), que constituye la población del estudio BASKET LATE. El objetivo primario fue el combinado de muerte o infarto no fatal, y los objetivos secundarios fueron la tasa de trombosis documentada angiográficamente o sospechada por una muerte y/o infarto en relación con la arteria tratada y la necesidad de nueva revascularización del vaso tratado. El seguimiento fue de 12 meses y el objetivo primario fue mayor en el grupo de *stent* recubierto que en el convencional (el 4,9 frente al 1,3%; $p < 0,001$). De igual modo, la tasa de nuevas dilataciones en los *stents* recubiertos, aunque menor que en los convencionales, no alcanzaba valor significativo (el 4,5 frente al 6,7%; $p = 0,21$). En cuanto a la tasa de trombosis tardía, se encontró una mayor incidencia en el grupo de *stents* recubiertos (el 2,6 frente al 1,4%; $p = 0,21$), pero sin alcanzar valor estadísticamente significativo y con un tiempo medio de aparición de 116 días después de la retirada del clopidogrel.

La comunicación concluía con un mensaje en cierto modo preocupante, por atribuir un riesgo 3 veces mayor de muerte o infarto para los pacientes con *stents* recubiertos. Aunque los datos son los que son, no es menos cierto que los autores nunca mencionan que, si se agrupan los resultados de ambos estudios, es decir, los resultados globales de todos los pacientes desde que comienza el protocolo hasta la finalización, 18 meses después del seguimiento, los resultados cambian de manera notoria, puesto que las cifras del objetivo primario (muerte/infarto) son prácticamente idénticas (el 8,8 frente al 7,7%) entre los *stents* recubiertos y los convencionales, respectivamente. Aunque las cifras de trombosis subaguda no fueron mencionadas en el estudio inicial (BASKET), se puede realizar la misma extrapolación sobre la base de las cifras de infarto o muerte, por lo que las cifras globales de trombosis no serían diferentes entre ambas modalidades de *stents*. De cualquier modo, es importante constatar la relativa alta cifra de trombosis tardía, claramente superior a todos los datos publicados hasta la fecha. La publicación, cuando se lleve a cabo, de este estudio nos permitirá conocer detalles más precisos sobre estos hallazgos y darles el valor que se merezcan.

REGISTRO ESPAÑOL ESTROFA

Con el tema candente de la trombosis tardía del *stent* recubierto, se está efectuando en nuestro país un registro multicéntrico, totalmente voluntario, denominado ESTROFA (Estudio Español de Trombosis de *Stents* Farmacoactivos), que recoge los datos de 20 hospitales con amplia casuística en *stents* recubiertos, con un porcentaje medio de implante del 50% y que globalmente representan más de un tercio de la actividad global en intervencionismo coronario efectuada en España (De la Torre, comunicación personal). A todos ellos se les solicitó el envío de un cuestionario en el que, entre otros, se pedía el número de *stents* recubiertos implantados desde la introducción de dicha técnica en sus respectivos hospitales hasta enero del 2007 y el número de trombosis detectadas hasta el momento, requiriéndose todos los detalles clínicos, del procedimiento y la evolución posterior de estos eventos.

Hasta el momento se dispone de la información referida a 23.500 pacientes, de los cuales el 39% fue tratado con *stents* recubiertos de sirolimus y el 67%, con *stents* de paclitaxel. La duración media de la doble antiagregación fue de $8 \pm 2,5$ meses (3-12 meses). La tasa global de trombosis fue de 1,11% (245 casos), con una tasa para los recubiertos de sirolimus del 1,17% (el 0,83% subaguda y el 0,52% tardía) y para los de paclitaxel del 1,07% (el 0,65% subaguda y el 0,45% tardía). Globalmente, la mayoría de los eventos apareció en los primeros 30 días de evolución, especialmente notable en el grupo de sirolimus, lo cual puede tener su origen en que, al no tratarse de experiencias seriadas consecutivas sino de un empleo simultáneo de ambos *stents*, no puede excluirse una utilización selectiva de uno u otro tipo de *stent* según los diferentes tipos de lesiones y/o pacientes. Se observó la escasa incidencia de trombosis entre el primer y el sexto mes y cómo ésta se incrementa notoriamente y por igual en ambos *stents* a partir de los 6 meses (fig. 1). Hay que resaltar que las trombosis tardías fueron globalmente más numerosas en períodos muy lejanos, más allá de los 6 meses, con un tiempo de aparición medio de 11,4 meses (rango de 6-46 meses). La figura 2 muestra el número total de casos de trombosis en el primer mes y los aparecidos en los siguientes períodos de 6 meses después de la implantación de un *stent* recubierto, comprobándose la disminución de los casos de trombosis a medida que avanza el seguimiento.

La supresión de la doble antiagregación se observa únicamente en el 26% de las trombosis subagudas, es decir, casi 3/4 de los pacientes desarrollaron trombosis mientras estaban en doble tratamiento antiagregante, aparentemente correcto. En cuanto a los pacientes que desarrollaron trombosis tardía, el 35% había suspendido la doble o toda la antiagregación, mientras que el 68% estaba tomando al menos aspirina en el momento de la trombosis, y lo que es más importante, con un tiempo

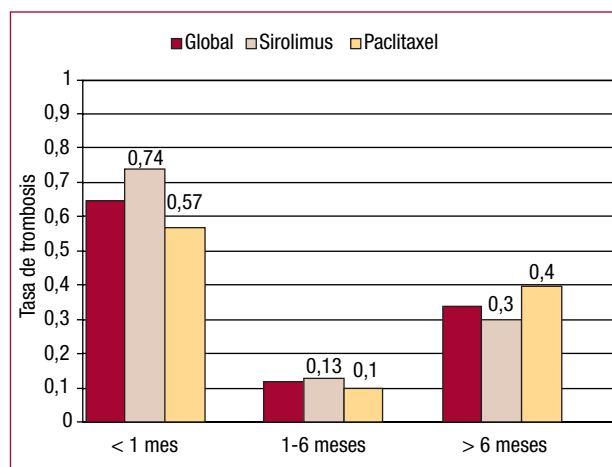


Fig. 1. Tasa de trombosis global, y según el tipo de *stent*, en los períodos establecidos. La mayoría de los eventos apareció en los primeros 30 días de evolución. Se observa la escasa incidencia de trombosis entre el primer y sexto mes y cómo ésta se incrementa notoriamente y por igual en ambos *stents* a partir de los 6 meses.

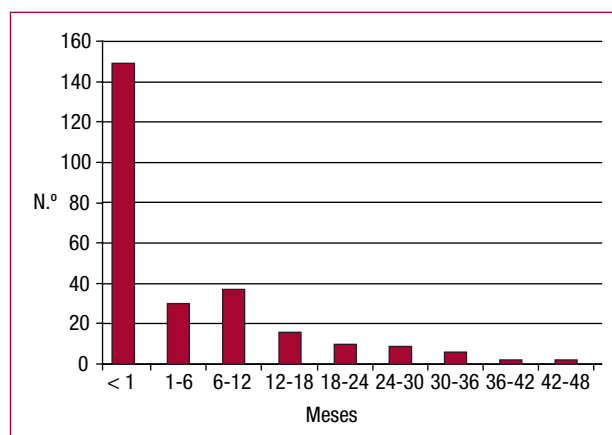


Fig. 2. Número global de casos de trombosis en el primer mes y en períodos de 6 meses después del implante de un *stent* recubierto.

medio de aparición de dicha trombosis, en estos últimos pacientes, de 155 días (rango de 32-1280 días) después de la supresión convencional del clopidogrel.

El síntoma principal fue un nuevo infarto en el 82% de las trombosis, con lo que el 18% se presentó en situación de shock cardiogénico, con una mortalidad hospitalaria del 8,6%. En cuanto a los predictores clínicos o angiográficos de trombosis subaguda, alcanzan un valor significativo: los síndromes coronarios agudos, especialmente los realizados en relación con un infarto agudo, la insuficiencia renal, los pacientes varones, la longitud del *stent*, las arterias con diámetros < 2,5 mm y la localización en la arteria descendente anterior. Los predictores de trombosis tardía fueron, sin embargo, únicamente los procedimientos efectuados en el infarto agudo, la longitud del *stent* y, de nuevo, la localización en la

descendente anterior. La finalización y la posterior publicación de los datos permitirá conocer el impacto real de la trombosis de los *stents* recubiertos en un gran número de pacientes en circunstancias habituales y reales de cualquier laboratorio de hemodinámica.

CAUSAS Y PREDICTORES DE TROMBOSIS TARDÍA

Como hemos analizado a lo largo de la revisión, queda claro que la incidencia de trombosis subaguda de los *stents* recubiertos de fármacos no difiere de la conocida para los *stents* metálicos convencionales, con cifras que raramente superan el 1%, y que el momento de aparición de estos eventos es fundamentalmente en los primeros 7 días, similar por tanto al de los *stents* convencionales. Es indudable que no puede ser de otra forma puesto que, al fin y al cabo, el implante de cualquier *stent*, sea o no recubierto, provoca un daño mecánico en la pared arterial y especialmente en el endotelio, que induce los mecanismos iniciales de reparación (con un elevado riesgo de formación de trombos), los cuales son alterados en primera instancia por los antiagregantes plaquetarios. Dado que la pauta de doble antiagregación es igual en uno u otro tipo de *stent*, el riesgo de trombosis en estas primeras fases, en ausencia de otras circunstancias clínicas o anatómicas, debería ser similar.

La restauración de la integridad del endotelio, verdadero elemento protector a medio plazo de eventos tras el intervencionismo coronario³⁵, y que en los *stents* convencionales tiene lugar por término medio dentro de los primeros 30 días, se ve alterada característicamente por los *stents* liberadores de fármacos, que basan su efectividad precisamente en la inhibición del crecimiento neointimal, causante a su vez, cuando es inadecuado o des-

proporcionado, de la aparición de la reestenosis. Este retraso en la recuperación de la integridad endotelial es una de las causas de los problemas que pueden surgir a largo plazo, como es la trombosis tardía intra-*stent*.

La inadecuada o retrasada reendotelización ha sido estudiada profusamente por el grupo de Virmani³⁷, que en un reciente trabajo anatomopatológico sobre preparaciones coronarias de pacientes fallecidos con *stents* ha demostrado por primera vez en humanos un significativo retraso de la cicatrización arterial, caracterizado por persistentes depósitos de fibrina y una retrasada reendotelización en los *stents* recubiertos respecto de los convencionales, y lo que es más importante, que este retraso todavía era significativamente mayor en los *stents* trombosados de manera tardía (fig. 3). De igual modo, encontraron en los *stents* recubiertos la presencia de células inflamatorias, incluidos eosinófilos, que podrían indicar una cierta reacción de hipersensibilidad, secundaria posiblemente al polímero, que ya fue apuntada como un factor predisponente de trombosis por este mismo grupo años atrás³⁷. Ahora bien, la ausencia, por razones obvias en este trabajo, de un grupo de control significativo sin trombosis del *stent* no nos permite probar que tales hallazgos patológicos estén verdaderamente asociados con el riesgo de trombosis tardía de los *stents* recubiertos en general o que únicamente se trate de un hallazgo circunstancial limitado a la seleccionada población sobre la que se efectúa este estudio.

Una manera de ver, en condiciones normales, cómo es esta recuperación del endotelio tras el implante de un *stent* procede de su visualización en vivo mediante un angioscopio, recientemente publicada por Kotani et al³⁸, que evalúan a un grupo de pacientes con *stent* recubierto de sirolimus frente a otro con *stents* convencionales 3 y 6 meses después de su implante. Sólo el 13% de los

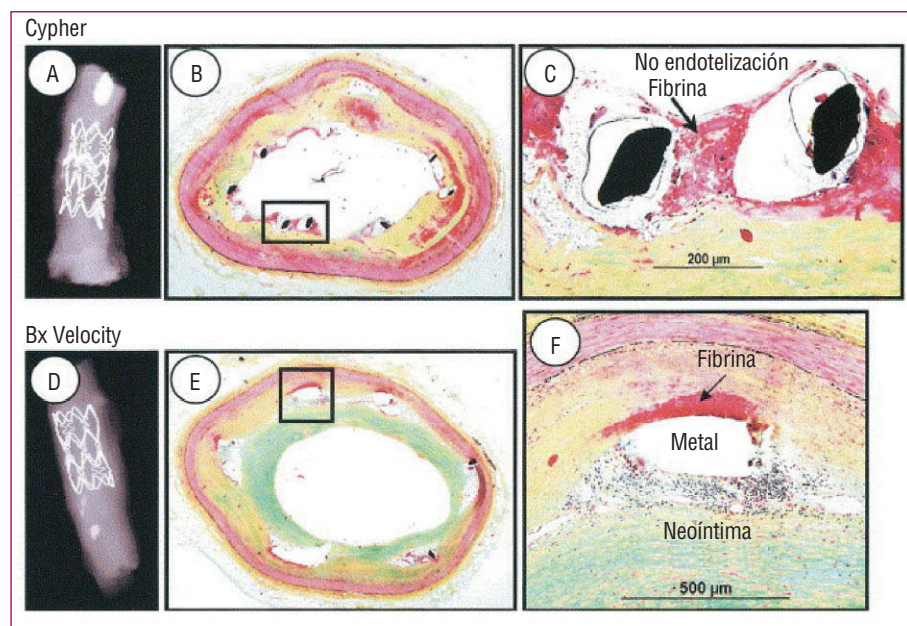


Fig. 3. Diferente evolución de la reendotelización de un *stent* recubierto de rapamicina (Cypher) frente a un *stent* convencional (BxVelocity). Se observa en el primero (A-C) abundantes depósitos de fibrina adosados al metal del *stent*, ante la casi ausencia de endotelización. El *stent* convencional (D-F) presenta un engrosamiento de la neointima con escasa fibrina y adosada a la superficie opuesta a la luz arterial. Adaptada de Virmani et al³⁷.

stents recubiertos frente al total de los convencionales tenía una endotelización completa, mientras que el 20% presentaba una ausencia completa y en estos últimos se encontraba un mayor número de finos trombos laminares, aunque nunca oclusivos ni visualizables por angiografía ni, por supuesto, sintomáticos (fig. 4).

Todas estas circunstancias hacen que el comportamiento a largo plazo de los *stents* recubiertos pueda ser diferente, y que sean necesarias medidas de protección adicionales (doble antiagregación prolongada) que compensen el mayor riesgo trombótico que existe durante los primeros 6-9 meses. Ésta es la razón por la que todos los estudios encuentran la transgresión o la supresión de la doble antiagregación como un factor fuertemente asociado con la trombosis del *stent*. Ahora bien, se desconoce cuánto tiempo debemos mantener esta doble antiagregación; aunque los estudios iniciales con sirolimus recomendaban 3 y 6 meses con el paclitaxel, lo cierto es que la comunidad cardiológica raramente baja hoy en día de un tiempo mínimo de 6 meses, y no son pocos los grupos que recomiendan incluso un año o más para ciertos subgrupos de pacientes y/o lesiones. Por otra parte, como hemos visto a lo largo de la revisión, muchas de las trombosis también ocurren cuando los pacientes están en tratamiento con doble antiagregación o bien aparecen, especialmente en el caso de las tardías, muy alejadas en el tiempo de la supresión convencional y habitual del clopidogrel.

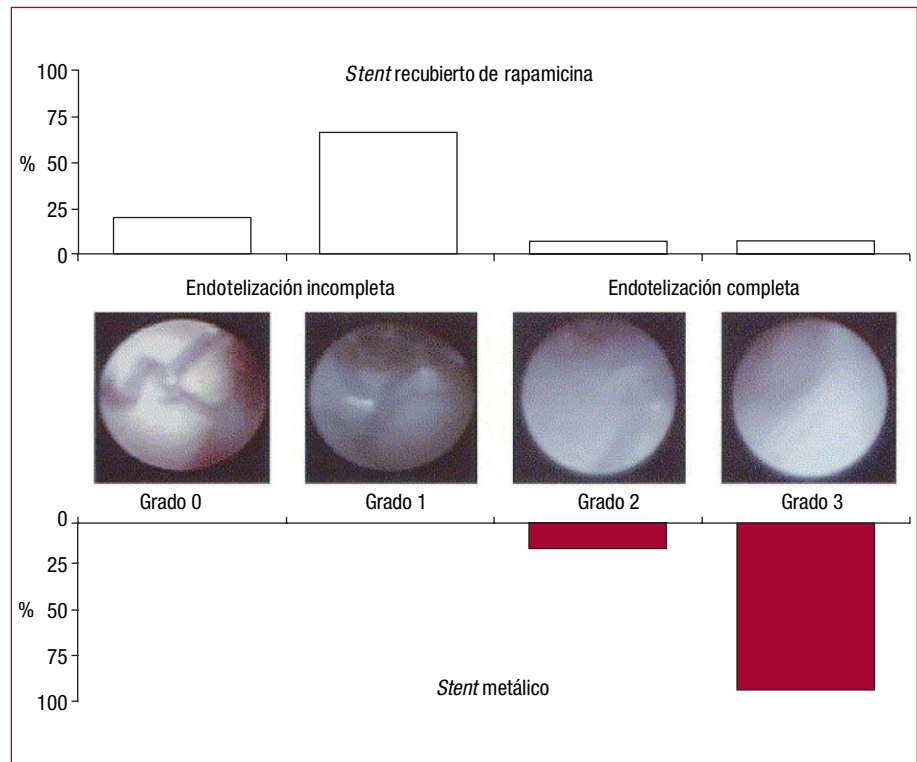
En realidad, prolongar más allá del primer año la doble antiagregación es difícil de asumir, en primer lugar

por el paciente. Los estudios que miden el grado de adhesión al tratamiento cardiovascular nos muestran resultados sorprendentes por cuanto los pacientes tienden a suprimir la medicación en relación directa con el tiempo transcurrido desde su prescripción. En cuanto a los cardiólogos, nos tenemos que plantear si esta prolongada asociación de aspirina y clopidogrel, que no está exenta de riesgos, se justifica con una tasa de trombosis muy tardía (más allá de los 9-12 meses) que realmente no supera un 0,3-0,5% y que supone, por lo tanto, un riesgo adicional de un paciente de cada 200 o 300 tratados.

Otra cuestión que surge cuando se trata de medicar a grandes grupos y de forma prolongada con fármacos antiagregantes es el concepto de resistencia o respuesta inadecuada antiplaquetaria. Son varios los estudios^{39,40} que encuentran que un 4-30% de los pacientes tratados con la dosis convencional de clopidogrel no obtiene valores efectivos de antiagregación y que un 5-45% de los tratados con dosis convencionales de aspirina no alcanza respuestas adecuadas. En estudios recientes^{41,42} se ha encontrado una respuesta alterada a la agregación plaquetaria en pacientes con trombosis del *stent*, especialmente en la falta de respuesta a la aspirina. La adición de clopidogrel, en especial con dosis de carga elevadas (600 frente a 300 mg), reducía significativamente los niveles de agregación, aunque a largo plazo, con las dosis de mantenimiento habituales, la respuesta era variable y no solucionaba del todo el problema que supone la excesiva reactividad plaquetaria asociada con la resistencia a

Fig. 4. Las imágenes angioscópicas muestran los diferentes grados de endotelización de un *stent*. Frente al hallazgo de una casi total endotelización de los *stents* metálicos (grados 2-3), en los recubiertos de rapamicina abundaban los escasamente endotelizados, y la endotelización era nula en un 20% de los casos.

Adaptada de Kotani et al³⁸.



la aspirina, por cuanto de riesgo trombótico supone. Todos estos estudios resaltan de cualquier modo las dificultades que entraña la medición efectiva de los valores de antiagregación plaquetaria, que hace virtualmente imposible su utilidad práctica en el tratamiento habitual de nuestros pacientes, aunque posiblemente son útiles para los casos con un riesgo implícito muy elevado de trombosis.

Pero todas estas razones, con ser importantes, no son las únicas, sino que se trata de un proceso multifactorial que implica no sólo el fármaco antiproliferativo o el polímero subyacente, sino las otras dos partes que intervienen en cualquier procedimiento de intervencionismo coronario, como las características del paciente y el procedimiento técnico efectuado.

En cuanto al procedimiento, no hay que olvidar lo que todos hemos aprendido con los *stents* convencionales a lo largo estos años: un resultado subóptimo, con presencia de un disección residual significativa a la entrada o la salida del *stent*, una aposición anómala o una incompleta expansión del *stent* valorada por ecografía intracoronaria^{43,44}, un área luminal mínima inadecuada para el tamaño del vaso, una excesiva longitud de vaso stentado o un excesivo número de *stents* en determinadas localizaciones son factores predictivos de eventos trombóticos no solamente subagudos, sino también tardíos.

Entre los factores relacionados con el paciente y que hemos visto reflejados en muchos de los estudios revisados se encuentran los puramente clínicos, como la presencia de una insuficiencia renal crónica que empeora el pronóstico de cualquier procedimiento de intervencionismo coronario en estos pacientes, llegando incluso a doblar la cifra de mortalidad; la presencia de diabetes, especialmente su relación con aterosclerosis difusas, con vasos de menor diámetro y que necesitan de mayores longitudes de *stent*; los procedimientos efectuados en la fase aguda del infarto o los pacientes con problemas de contractilidad y baja fracción de eyección ventricular. Pero aún más llamativo es el hecho que supone haber añadido, a un elemento unificador del intervencionismo coronario como es el *stent* metálico, un fármaco antiproliferativo específico. Esto condiciona una respuesta biológica personal de cada paciente en la que se imbrican la respuesta ante el fármaco, variable como es lógico por razones farmacocinéticas, o ante el polímero, desencadenándose respuestas inflamatorias en las que intervienen factores genéticos e inmunológicos no controlables y que condicionan una serie de alteraciones, que pueden ser origen de problemas posteriores pero que los cardiólogos, por desgracia, no podemos predecir.

CONCLUSIONES

Ahora tenemos los datos de los primeros 2 fármacos utilizados: sirolimus y paclitaxel, con sus correspondien-

tes polímeros, y sabemos de su extraordinaria eficacia, uno de los grandes hitos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. Por el contrario, también conocemos que hay un pequeño riesgo, generalmente de consecuencias funestas, de trombosis tardía, aunque nunca superior al 0,5% y cuando ya los pacientes, por regla general, han suprimido hace tiempo la doble antiagregación. Aunque difícil, es nuestra obligación seguir buscando la manera de identificar a estos pacientes de riesgo para, posiblemente, prolongarles la medicación antiagregante. Pero debemos tener en cuenta que estamos en las primeras fases de un nuevo concepto mecánico-farmacológico en el intervencionismo coronario — apenas han pasado 4 años del primer implante — y la industria sigue adelante, y que han aparecido en el mercado las siguientes generaciones de *stents* con los mismos fármacos en diferentes polímeros o con distintos fármacos, ya sean con o sin polímero, de los cuales, a pesar de efectivos, es pronto para valorar su seguridad a largo plazo.

Éste es, sin lugar a dudas, el camino que se debe seguir: encontrar diferentes fármacos o combinaciones de ellos, con una mejor biocompatibilidad, que mejoren la reendotelización y disminuyan el riesgo, ya de por sí pequeño, de trombosis tardía, pero por el momento tenemos que seguir ofreciendo a nuestros pacientes lo mejor que tenemos en la actualidad: los *stents* recubiertos de fármacos, con la convicción plena de que es así, parafraseando al escritor alemán Goethe: no hurguemos demasiado en los fenómenos, ellos mismos son su propia lección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301:61-8.
2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heydrick G, et al. For the Benestent Study group. A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:489-95.
3. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al, for the Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994;331:496-50.
4. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:183-93.
5. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001;104:2007-11.
6. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346:1773-80.
7. Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound

- guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:6-12.
8. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma J, Lansky A, Cohen D, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103:1967-71.
 9. Orford JL, Lennon R, Melby S, Fasseas P, Bell MR, Rihal CH, et al. Frequency and Correlates of coronary stent thrombosis in the modern era. Analysis of a single centre registry. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1567-72.
 10. Costa MA, Sabate M, Van der Giessen WJ, Kay P, Cervinha P, Ligthart JM, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation*. 1999;100:789-92.
 11. Moses J, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. For the SIRIUS investigators. Sirolimus eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
 12. Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, et al. Maintenance of long term clinical benefit with sirolimus eluting stents. Three year results of the RAVEL trial. *Circulation*. 2005;111:1040-4.
 13. Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Kereiakes DJ, Clark MR, Cohen BM, et al. Two year outcomes after sirolimus stent implantation. Results from the sirolimus eluting stent in de novo native coronary lesions (SIRIUS) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1350-5.
 14. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patient with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-31.
 15. Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RW, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus eluting stents compared with conventional bare metal stent implantation in the real world: the Rapamycin Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004;109:190-5.
 16. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: A randomized controlled trial for the TAXUS V investigators. *JAMA*. 2005;294:1215-23.
 17. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys PW, Corrado T, Guagliumi J, et al. Sirolimus vs. paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:895-904.
 18. Ong AT, Serruys PW, Aoki J, Hoye A, Van Mieghem CA, Rodríguez-Granillo GA, et al. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1135-41.
 19. De la Torre Hernández JM, Sainz Laso F, Llano Cardenal M, Ruiz-Lera M, Rodríguez L, Burgos V, et al. Seguimiento clínico a 2 años de 200 pacientes tratados con *stent* liberador de rapamicina en lesiones de alto riesgo de reestenosis. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:225-31.
 20. De la Torre JM, Sainz Laso F, Ruisanchez C, Zueco J, Figueroa A, Colman T. Tratamiento de lesiones con alto riesgo de reestenosis. Estudio comparativo en 300 pacientes del *stent* liberador de rapamicina, el *stent* con polímero liberador de paclitaxel y el *stent* convencional. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:262-9.
 21. Lee CH, Tan HC, Ong HY, Teo SG, Lim YT. Late Thrombotic occlusion of paclitaxel eluting stent more than one year after stent implantation. *Heart*. 2004;90:1482-4.
 22. McFadden E, Satbile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519-21.
 23. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff N, et al. Clinical Outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:234-40.
 24. Ong AT, Hoye A, Aoki J, Van Mieghem CA, Rodríguez Granillo GA, Sonneschein ER, et al. Thirty-day incidence on six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:947-53.
 25. Ong AT, McFadden E, Regar E, De Jaegere PP, Van Domburg R, Serruys PW. Late angiographic Stent Thrombosis (LAST) Events With Drug-eluting Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:2088-92.
 26. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.
 27. Bavry AB, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:941-6.
 28. Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo D, Sabaté M, et al. Drug eluting stent thrombosis. Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:954-9.
 29. Kereiakes DJ, Wang H, Popma JJ, Kuntz RE, Donohoe DJ, Schofer J, et al. Periprocedural and Late consequences of overlapping Cypher Sirolimus-Eluting stents. Pooled analysis of five clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:21-31.
 30. Schampaert E, Moses JW, Schofer J, Schluter M, Gerslick AH, Cohen EA, 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.
 31. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlman P, Woon Rha S, Clavijo LC, et al. Correlates and long term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus and paclitaxel eluting stents. *Circulation*. 2006;113:1108-13.
 32. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus eluting stent and paclitaxel eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353:653-62.
 33. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser P, Rickenbacher P, Hunziker P, Jeger R, et al. Long-term cost-effectiveness of drug-eluting stents versus bare-metal stents in a real world setting: 18 months results of the BASKET trial. *Eur Heart J*. 2006; Suppl:829.
 34. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser P, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised. *Lancet*. 2005;366:921-9.
 35. Kipshide N, Dangas D, Tsapenko M, Moses J, Leon MB, Kutryck M, et al. Role of the endothelium in modulating neointimal formation: vasculoprotective approaches to attenuate restenosis after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:733-9.
 36. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in Humans. Delayed Healing and late Thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:193-202.
 37. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*. 2004;109:701-5.
 38. Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2108-11.
 39. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1157-64.
 40. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:961-5.
 41. Wenaweser P, Dorffler-Melly J, Imboden K, Windecker S, Togni M, Meier B, et al. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1748-52.

42. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabate M, Jiménez-Quevedo E, et al. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006;97:38-43.
43. Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, Kotani J, Pichard AD, Satler LF, et al. Predictors of subacute stent thrombosis. Results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2003;108:43-7.
44. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang Y, Moussa I, Weisz G, et al. Stent Under-expansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:995-8.