

COMUNICACIÓN BREVE

Hallazgos de ecografía intravascular e histológicos de trombosis muy tardías de *stents* convencionales

Ángel Sánchez-Recalde^a, Elvira González-Obeso^b, Roberto Martín Reyes^a, Santiago Jiménez-Valero^a, Guillermo Galeote^a, Luis Calvo^a, Raúl Moreno^a y José L. López Sendón^a

^aSección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

La trombosis muy tardía tras el implante de un *stent* convencional es un evento muy infrecuente fuera del contexto de la braquiterapia y apenas existen datos sobre su fisiopatología. Estudiamos a 5 pacientes con trombosis muy tardía tras *stent* convencional a quienes se realizó ecografía intravascular durante el intervencionismo primario y análisis histológico del material extraído tras trombectomía manual. La media de tiempo desde el implante fue 7 ± 4 años. Los hallazgos ecográficos fueron: aterosclerosis calcificada con placa rota intra-*stent*, placa compleja en el borde distal del *stent*, proliferación neointimal intra-*stent* en relación con infraexpansión y proliferación severa intra-*stent*. La histología fue concordante con la imagen intravascular: trombo reciente con zonas de trombosis antigua en todos los casos y restos de placa de ateroma y endotelio. Por lo tanto, la progresión de la aterosclerosis intra-*stent* o en bordes y la progresión de la proliferación neointimal fueron los factores fisiopatológicos plausibles.

Palabras clave: *Stent. Trombosis. Reestenosis. Infarto de miocardio. Ultrasonido.*

Intravascular Ultrasound and Histology Findings in Very Late Bare-Metal Stent Thrombosis

Very late thrombosis in an implanted bare-metal stent is a very uncommon event outside the context of brachytherapy and few data about its pathophysiology are available. We performed an intravascular ultrasound study during primary angioplasty in five patients with very late bare-metal stent thrombosis and carried out a histological analysis of the material removed by manual thrombectomy. The mean time from the index procedure was 7 ± 4 years. Intravascular ultrasound findings were: calcified atherosclerosis with in-stent plaque rupture, complex plaque in the distal segment of the stent, in-stent neointimal proliferation associated with underexpansion, and severe in-stent proliferation. Histological findings were consistent with the intravascular ultrasound images: recent thrombus with areas of old thrombosis in all cases and remnant atheromatous plaque and endothelium. Consequently, in-stent or distal stent atherosclerosis progression and progressive neointimal proliferation were the likely pathophysiological mechanisms.

Key words: *Stent. Thrombosis. Restenosis. Myocardial infarction. Ultrasound.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La trombosis muy tardía (TMT) de *stent*, aquella que ocurre a partir del año del implante, se ha descrito y estudiado recientemente debido al uso creciente de los *stents* farmacoactivos (SFA) de primera generación. La incidencia suele ser del 0,4-0,6%/año y el principal mecanismo involucrado en la fisiopatología de la TMT de los SFA es la endotelización incompleta^{1,2}. La TMT de los *stents*

convencionales (SC) es una complicación muy infrecuente fuera del contexto de la braquiterapia y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes son poco conocidos³. Nuestro objetivo es profundizar en el conocimiento fisiopatológico de esta complicación mediante la descripción de los hallazgos intravasculares por ecografía intracoronaria (EIC) y su correlación histológica de las muestras extraídas tras trombectomía manual en 5 pacientes con TMT definitiva tras el implante de SC. Asimismo, hacemos una breve revisión de la literatura sobre los hallazgos de EIC de la TMT tras el implante de SC.

MÉTODOS

Se estudió a 5 pacientes en los que el cuadro se inició con un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST secundario a trombosis muy

Correspondencia: Dr. Á. Sánchez-Recalde.
Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Planta 1.^a
Diagonal, Hospital General Universitario La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: recalde@secardiologia.es

Recibido el 2 de noviembre de 2009.

Aceptado para su publicación el 7 de enero de 2010.

TABLA 1. Características clínicas, angiográficas e histológicas de los pacientes con trombosis muy tardía de *stents* convencionales

Edad (años)	Sexo	Vaso	Tiempo a TS (meses)	Hallazgos en angiografía	Hallazgos en EIC	Peso aspirado	Histología
64	M	CD	90	Oclusión completa intra- <i>stent</i> segmento medio CD	Aterosclerosis calcificada y placa rota intra- <i>stent</i> con imagen indicativa de trombo	9 mg	Fragmentos de trombo reciente, calcio y restos de placa de ateroma
75	M	CD	120	Oclusión completa intra- <i>stent</i> segmento medio CD	Placa compleja rota en borde distal del <i>stent</i> con remodelado positivo e imagen indicativa de trombo. Proliferación neointimal intra- <i>stent</i>		
78	M	Diagonal	15	Oclusión completa intra- <i>stent</i> segmento proximal diagonal	Proliferación neointimal leve. Infraexpansión con imagen indicativa de trombo	8,7 mg	Predominio componente trombo reciente
76	M	Diagonal	63	Oclusión completa intra- <i>stent</i> segmento proximal diagonal	Proliferación neointimal severa e infraexpansión. Imagen indicativa de trombo	32 mg	Predominio trombo evolucionado y presencia de neointima
54	M	ADA	110	Oclusión completa intra- <i>stent</i> segmento medio ADA	Proliferación neointimal severa. Aterosclerosis intra- <i>stent</i> e imagen indicativa de trombo	17 mg	Predominio trombo evolucionado

ADA: arteria descendente anterior; CD: coronaria derecha; EIC: ecografía intracoronaria; M: masculino; TS: trombosis del *stent*.

tardía de *stent* convencional. A todos se les realizó intervencionismo primario urgente. Una vez que la guía de angioplastia atravesó la lesión trombótica, se realizó trombectomía manual con el dispositivo Export (Medtronic). En un caso el catéter no atrevió la lesión y se dilató con balón. Se realizó estudio con EIC tras trombectomía a 4 pacientes y tras dilatación con balón, a 1 paciente. Con los hallazgos de la EIC se guió el intervencionismo, que finalizó con el implante de *stent* intra-*stent* en 4 pacientes y dilatación con balón no distensible exclusivamente en uno. Se administró abciximab en todos los casos y el resultado final fue satisfactorio con flujo TIMI 3 y óptima perfusión miocárdica.

Para el estudio histológico las muestras se fijaron en formaldehído al 4% un mínimo de 7 días, se incluyeron en parafina y se hicieron cortes a 4,3 μ m que se tiñeron con hematoxilina-eosina. Se definió trombo reciente al formado por plaquetas y polimorfonucleares aglutinados por fibrina y mezclados con los hematíes. En el trombo más evolucionado se observa una aglutinación más compacta de los polimorfonucleares en los que los núcleos están fragmentados y las plaquetas sustituidas por la fibrina⁴. Se definió fragmento de placa aterosclerótica como la parte de *core* necrótico con calcio y presencia de macrófagos con lípidos en su citoplasma.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los hallazgos clínicos, intravasculares e histológicos de cada paciente. Todos eran

varones con una media de edad de 69 ± 11 años y seguían tratamiento indefinido con un antiagregante. Dos casos tuvieron lugar a nivel del segmento medio de la arteria coronaria derecha, 2 casos en el segmento proximal de la primera diagonal y un caso a nivel del segmento medio de la arteria descendente anterior. La media del tiempo transcurrido desde el procedimiento inicial al evento trombótico fue de 7 ± 4 años. El hallazgo angiográfico fue oclusión completa en el *stent* en todos los pacientes. Los hallazgos por EIC fueron: aterosclerosis *de novo* con calcificación severa circunferencial y superficial a nivel del *stent* con úlcera y restos de la cápsula fibrosa indicativos de rotura de placa (fig. 1). Placa compleja con trombo intraluminal en borde distal del *stent* con proliferación moderada dentro del *stent* (fig. 2). En otro paciente se observó infraexpansión del *stent* con proliferación ligera y, por último, en los otros 2 pacientes predominó una proliferación neointimal severa (fig. 3).

Los hallazgos histológicos fueron concordantes con los de la EIC. En todos los casos había un trombo reciente, en 2 casos predominaba un trombo de larga evolución, en un caso se pudo extraer restos de placa de ateroma y en otro caso, de proliferación neointimal.

DISCUSIÓN

Los dos mecanismos fisiopatológicos de la TMT de los SC sugeridos en este estudio son el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis *de novo* en el *stent* o en sus bordes, así como la proliferación neo-

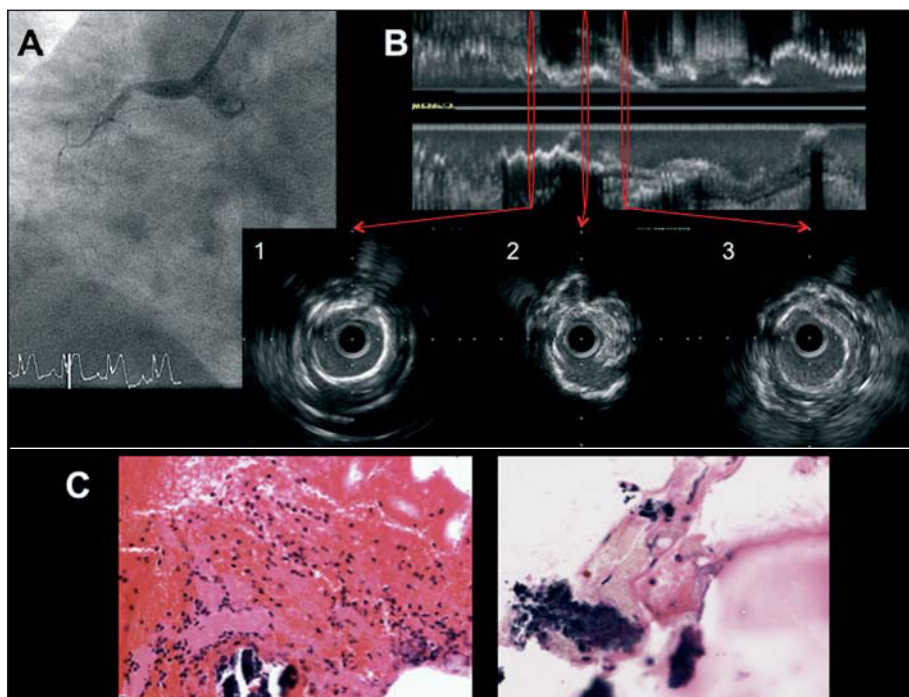


Fig. 1. Corresponde al paciente 1 de la tabla 1. A: angiografía que muestra oclusión completa a nivel del segmento medio de la coronaria derecha. B: imagen de ecografía intracoronaria con reconstrucción longitudinal y cortes transversales. El corte 1 muestra calcificación superficial circunferencial en el *stent*. El corte 2 muestra placa rota con restos de la cápsula fibrosa y, finalmente, el corte 3 muestra proliferación neointimal ligera. C: fragmentos de trombo con polimorfonucleares con núcleos bien conservados y restos de placa de ateroma (H-E, ×200). El calcio se muestra como un material amorfo azulado en torno al cual se observan macrófagos con citoplasma microvacuolado por la presencia de lípidos, correspondientes a placa de ateroma rota (H-E, ×400).

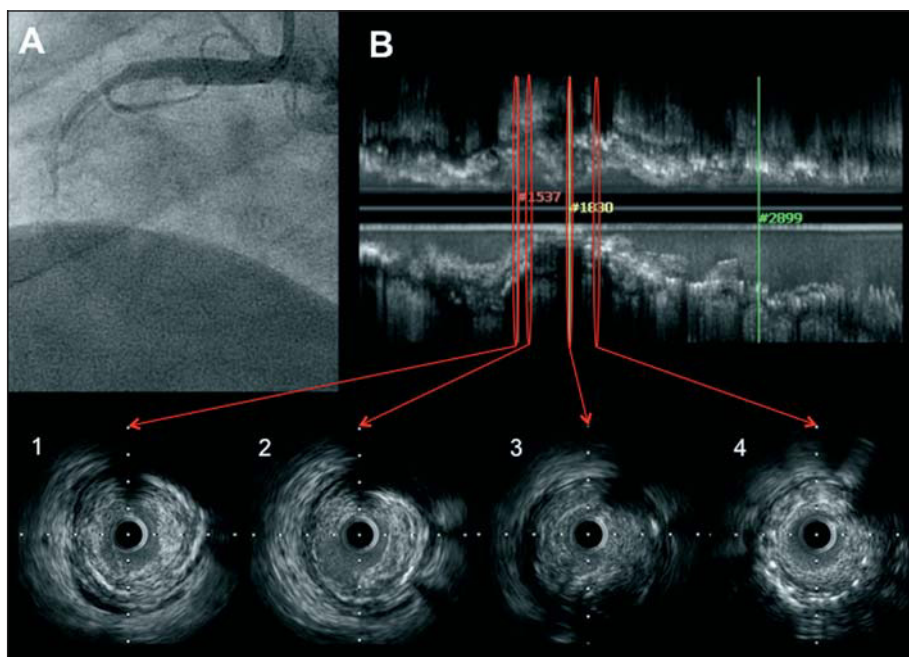


Fig. 2. Corresponde al paciente 2 de la tabla 1. A: angiografía que muestra oclusión completa a nivel del segmento medio de la coronaria derecha. B: imagen de ecografía intracoronaria con reconstrucción longitudinal y cortes transversales. Los cortes 1 a 3 muestran placa compleja con rotura y material trombótico en el borde distal del *stent*. El corte 4 muestra una proliferación neointimal moderada.

intimal intra-*stent*. Estos factores difieren de los mecanismos implicados en la trombosis tardía o muy tardía de los SFA. El principal mecanismo local descrito en las TMT de los SFA son la endotelización incompleta y retrasada del *stent*, sola o en combinación con una inflamación crónica y reacción de hipersensibilidad que origina un remodelado arterial positivo y una aposición incompleta^{5,6}. Otros factores descritos en la TMT de los SFA es la infraexpansión y la penetración del *stent* en el *core*

necrótico, principalmente en pacientes con síndrome coronario agudo^{5,6}.

La TMT de los SC es una complicación rara y hay muy pocos casos publicados^{3,7-12}. La tabla 2 muestra los 8 casos que hemos encontrado con descripción de EIC. Nuestra serie con descripción de los hallazgos por EIC e histología es la más larga publicada hasta el momento. En todos los casos comunicados en la literatura el mecanismo subyacente es la proliferación neointimal, excepto en 2 en que

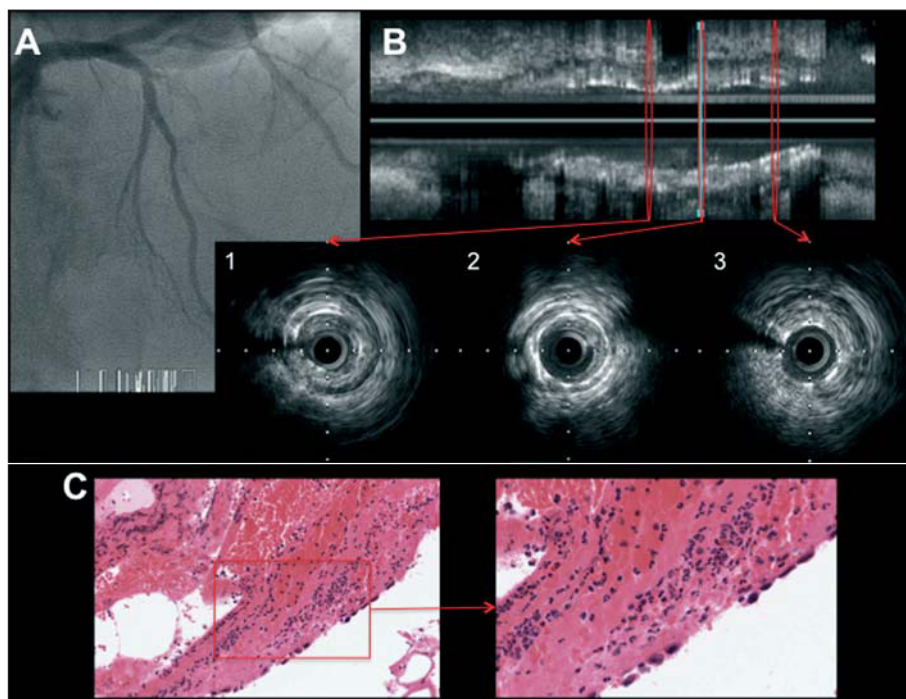


Fig. 3. Corresponde al paciente 4 de la tabla 2. A: angiografía que muestra oclusión completa a nivel proximal de la primera diagonal. B: imagen de ecografía intracoronaria con reconstrucción longitudinal y cortes transversales. Los cortes transversales muestran proliferación neointimal severa con expansión distal insuficiente del *stent*. C: fragmentos de trombo evolucionado con lisis de los núcleos de los polimorfonucleares y endotelización de la superficie (H-E, $\times 200$). A mayor aumento se evidencian células endoteliales de la neointima en el *stent* (H-E, $\times 400$).

TABLA 2. Publicaciones hasta la fecha con descripción de los hallazgos intravasculares

Autor	Casos	Retraso (meses)	Hallazgos en la ecografía intravascular
Hayashi et al ⁷ . Heart. 2004;90:e26	2	27 y 31	Mala aposición del <i>stent</i> en los 2 casos. Sin disección o rotura de placa aterosclerótica
Ishikawa et al ⁸ . Jpn Heart J. 2004;45:147-52	1	19	Proliferación neointimal ligera. Sin disección o rotura de placa aterosclerótica
Celik et al ⁹ . J Invasive Cardiol. 2005;17:280-2	1	16	Infraexpansión del <i>stent</i> . Sin disección o rotura de placa aterosclerótica
Saito et al ¹⁰ . Catheter Cardiovasc Interv. 2007;70:51-3	1	29	Proliferación neointimal ligera. Sin disección o rotura de placa aterosclerótica
Lemesle et al ³ . J Invasive Cardiol. 2009;21:e27-32	1	96	Proliferación neointimal ligera. Sin disección o rotura de placa aterosclerótica
Trabattoni et al ¹¹ . Int J Cardiol. 2009;135:e65-7	1	14	Proliferación neointimal severa
Ponnuthurai et al ¹² . J Invasive Cardiol. 2007;19:e369-71	1	60	Proliferación neointimal segmento proximal e imagen compatible con trombo en segmento distal en injerto venoso de safena

el mecanismo descrito es la mala aposición del *stent*. En nuestra serie la proliferación neointimal fue el hallazgo principal en 3 pacientes, en 2 de ellos se observó una proliferación neointimal severa y en uno era de carácter leve. La estenosis producida por la proliferación neointimal progresiva puede promover la formación de trombo en el *stent*. Otra explicación que nos parece más improbable, aunque está descrita, es la regresión de la neointima y su posible fractura y la formación subsecuente de trombo¹³.

El otro mecanismo que describimos es la progresión de la aterosclerosis dentro de la neointima del *stent* o en los bordes. No hemos encontrado en la literatura la descripción de rotura por EIC de placa

dentro de la neointima, aunque sí hay un caso con documentación angiográfica e histológica a partir del material extraído por trombectomía¹⁴. Nuestra serie describe un caso con rotura de placa en el contexto de aterosclerosis *de novo* en la neointima intra-*stent* y otro caso de rotura de placa aterosclerótica en el borde distal del *stent*. Probablemente la formación y la progresión de la aterosclerosis en la neointima del *stent* requieren del paso de varios años. En los casos de nuestra serie en los que hay aterosclerosis complicada intra-*stent* o en bordes han pasado 90, 110 y 120 meses. Al contrario, en los casos en que se describe la proliferación neointimal como mecanismo mecánico principal, el retraso hasta el evento fue mucho menor (15 y 63 meses).

A todos los casos de nuestra serie se los estaba tratando con un antiagregante de forma indefinida y con doble antiagregación en el primer mes tras el implante. No está claro que, al contrario de lo que ocurre con los SFA, la prolongación indefinida de la doble antiagregación pueda prevenir las TMT de los SC.

Por último, es importante realizar una técnica de imagen intracoronaria como la EIC para obtener información sobre el mecanismo de la trombosis con vistas al tratamiento percutáneo durante el evento. Así, cuando hay aterosclerosis en el *stent* o en los bordes y reestenosis grave, el implante de otro *stent* permite obtener un resultado óptimo. Si lo que predomina es el trombo con reestenosis ligera en relación o no con una expansión insuficiente, se puede optimizar mediante dilatación con balón sin implante de un nuevo *stent*.

Como conclusión, los hallazgos de este estudio indican que la fisiopatología de la TMT de los SC podría diferir de la de los SFA. La progresión de la aterosclerosis en el *stent* o en los bordes y la progresión de la proliferación neointimal son los factores principales en el desarrollo de las TMT de los SC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1020-9.
2. Luscher TF, Steffel J, Erberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115:1051-8.
3. Lemesle G, Pinto TL, Waksman R. Very late stent thrombosis after bare-metal stent implantation: case reports and review of the literature. *J Invasive Cardiol*. 2009;21:e27-32.
4. Rittersma SZH, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KJ, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis. *Circulation*. 2005;111:1160-65.
5. Windecker S, Meier B. Late coronary stent thrombosis. *Circulation*. 2007;116:1952-65.
6. 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.
7. Hayashi T, Kimura A, Ishikawa K. Acute myocardial infarction caused by thrombotic occlusion at a stent site two years after conventional stent implantation. *Heart*. 2004;90:e26.
8. Ishikawa T, Mori C, Abe Y, Aramaki K, Takeda H, Tanaka Y, et al. A case report of late coronary stent thrombosis manifested as acute myocardial infarction 19 months after stenting. *Jpn Heart J*. 2004; 45: 147-52.
9. Celik T, Lyisoy A, Kursaklioglu H. A case of late stent thrombosis after exercise electrocardiography: exercise- or residual plaque-induced?. *J Invasive Cardiol*. 2005; 17: 280-2.
10. Saito T, Asajima H. Recurrent very late stent thrombosis after bare-metal stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70: 51-3.
11. Trabattoni D, Bartorelli AL. Late occlusive in-stent restenosis of a bare-metal stent presenting with ST-elevation anterior MI: is restenosis better than a late stent thrombosis? *Int J Cardiol*. 2009;135: e65-7.
12. Ponnuthurai FA, van Gaal WJ, Channon KM. Focal in-stent restenosis and in-stent thrombosis within the same bare-metal stent 5-years after deployment in a saphenous vein graft. *J Invasive Cardiol*. 2007;19:e369-71.
13. Ichikawa M, Mishima M. Neointimal regression-induced incomplete coverage of a bare-metal stent in the left main trunk. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73:787-90.
14. Agostoni P, Vermeersch P, Knaapen M, Verheye S. Stent thrombosis is not always stent thrombosis: de novo atherosclerosis in a stented coronary segment. *Int J Cardiol*. 2009;doi:10.1016/j.ijcard.2008.12.078.