

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN

Reestenosis, trombosis de *stent* y complicaciones hemorrágicas

Navegar entre Escila y Caribdis

Juan Torrado, MD, PhD,^{a,b} Leo Buckley, PHARM^a, Ariel Durán, MD,^b Pedro Trujillo, MD,^b Stefano Toldo, PhD,^a Juan Valle Raleigh, MD,^c Antonio Abbate, MD, PhD,^{a,d} Giuseppe Biondi-Zoccai, MD, MSTAT,^{e,f} Luis A. Guzmán, MD^a



RESUMEN

El campo de la cardiología intervencionista ha evolucionado de manera importante a lo largo de 40 años, superando varios retos. La introducción de los *stents* farmacoactivos de primera generación redujo significativamente las tasas de reestenosis pero a costa de un aumento de la trombosis tardía del *stent*. El tratamiento antitrombótico prolongado redujo las tasas de trombosis de *stent*, pero a costa de un aumento de la hemorragia. Aunque la introducción de los *stents* farmacoactivos de segunda generación redujo luego la incidencia de la trombosis tardía del *stent*, su carácter permanente impide una recuperación plena de la estructura y la función vasculares, con el consiguiente riesgo de fallo muy tardío del *stent*. En la era actual de la cardiología intervencionista, el equilibrio entre trombosis de *stent*, reestenosis y hemorragia plantea un reto especialmente complejo. En esta revisión, los autores resaltan las principales contribuciones respecto a la trombosis tardía/muy tardía del *stent*, a la vez que abordan la reestenosis del *stent* y comentan los avances progresivos en la tecnología de los *stents* y en el tratamiento antiagregante plaquetario, con el fin de mejorar la asistencia de los pacientes con enfermedad coronaria. (J Am Coll Cardiol 2018;71:1676-95) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

Aunque la introducción de los *stents* metálicos sin recubrimiento (SMSR) redujo de forma significativa las complicaciones asociadas a la angioplastia con balón, con una disminución de la cirugía de bypass arterial coronario de emergencia y las reestenosis, los SMSR se asociaron a un fenómeno grave, la trombosis de *stent* (TS) (1, 2). La TS constituye una de las complicaciones más catastróficas de la intervención coronaria percutánea (ICP), y es característico que se manifieste por un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) extenso o por una muerte súbita cardíaca, con necesidad de una nueva ICP

de emergencia. La introducción del tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD), así como las mejoras que se produjeron en paralelo en las técnicas de despliegue de los *stents*, redujeron en cierta medida esta complicación, sobre todo gracias a la disminución de los eventos precoces de TS (<30 días) (2, 3).

La utilización masiva de los SMSR puso de relieve otra limitación de estos dispositivos: una pérdida progresiva de la luz arterial dentro del *stent* que se observaba varios meses después de la ICP (4, 5). Con un curso más benigno, la reestenosis en el *stent* (RES) reducía la eficacia global de la técnica y conducía a una recidiva anginosa y a la



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aDepartment of Cardiology, VCU Pauley Heart Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; ^bDepartment of Cardiology, Clinic Hospital, School of Medicine, Republic University, Montevideo, Uruguay; ^cDepartment of Cardiology, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina; ^dVictoria Johnson Research Laboratory, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; ^eDepartment of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina, Italia; y ^fDepartment of AngioCardioNeurology, IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italia. El Prof. Biondi-Zoccai ha sido consultor de Abbott Vascular y Bayer. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS**

AB , angioplastia con balón
ABA , armazón(es) bioabsorbible(s)
BVS , armazón(es) vascular(es) bioabsorbible(s) [<i>bioresorbable vascular scaffold(s)</i>]
CoCr , cobalto cromo
ECA , ensayo controlado aleatorizado
FLD , fallo de la lesión diana
HNI , hiperplasia de neointima
HR , <i>hazard ratio</i>
IAMCEST , infarto de miocardio con elevación del segmento ST
IC , intervalo de confianza
ICP , intervención coronaria percutánea
MS , mala aposición del stent
NA , neoaterosclerosis
OCT , tomografía de coherencia óptica
OR , <i>odds ratio</i>
PtCr , platino cromo
RES , reestenosis en el stent
RLD , revascularización de lesión diana
SCA , síndrome(s) coronario(s) agudo(s)
SFA , <i>stent(s)</i> farmacológico(s)
SFA-1G , <i>stent(s)</i> farmacológico(s) de primera generación
SFA-2G , <i>stent(s)</i> farmacológico(s) de segunda generación
SFA-PB , <i>stent(s)</i> farmacológico(s) de polímero biodegradable
SLB , <i>stent(s)</i> liberador(es) de biólímus
SLE , <i>stent(s)</i> liberador(es) de everólímus
SLS , <i>stent(s)</i> liberador(es) de sirólímus
SLZ-Re , <i>stent(s)</i> liberador(es) de zotarólímus Resolute
SMSR , <i>stent(s)</i> metálico(s) sin recubrimiento
TAPD , tratamiento antiagregante plaquetario doble
TD , trombosis de dispositivo
TS , trombosis de stent
TSMT , trombosis de stent muy tardía
TST , trombosis del stent tardía

necesidad de nuevas intervenciones de revascularización de la lesión diana (RLD) (6). La demostración de una hiperplasia de neointima (HNI) como mecanismo principal de la RES condujo a la introducción de los *stents* farmacológicos de primera generación (SFA-1G) (7). Estos *stents* produjeron resultados sorprendentes al reducir la RES, pero se observó un aumento inesperado y preocupante de la TS tardía y muy tardía (>30 días a 1 año y >1 año, respectivamente), lo cual desencadenó un aumento reflejo de la intensidad y la duración del TAPD (8). Sin embargo, los tratamientos anti-trombóticos prolongados introdujeron un nuevo riesgo en forma de complicaciones hemorrágicas graves (9).

Un avance importante en las ICP fue el que se produjo con la introducción de los SFA de segunda generación (SFA-2G) actuales, que incorporan biopolímeros más biocompatibles o biodegradables, formulaciones de liberación del fármaco, plataformas de *stent* y diseños diferentes, y se asocian a una reducción de la RES, la TS, la duración del TAPD y la hemorragia (10, 11). Sin embargo, lamentablemente, las nuevas tecnologías de *stents*, como los armazones plenamente bioabsorbibles (ABA), no han satisfecho las expectativas de alcanzar el ideal teórico de reducir las complicaciones muy tardías de los *stents*, y queda mucho trabajo por hacer para optimizar en mayor medida esta tecnología (11-13).

La historia de 40 años de ICP puede ilustrarse con la navegación en barco de la Odisea a través de un estrecho en el que hay 2 “monstruos marinos” situados lo bastante cerca el uno del otro como para suponer una amenaza inevitable para los marineros que pasan por él: evitar Caribdis (por ejemplo, la reestenosis) podría implicar pasar demasiado cerca de Escila (por ejemplo, la trombosis), y evitar la TS podría comportar un aumento de la hemorragia grave. Los objetivos de esta revisión son, en primer lugar, analizar de qué forma la TS tardía se ha asociado estrechamente a los intentos de evitar la reestenosis, y en segundo lugar, examinar los avances importantes que se han realizado en la tecnología de los *stents* y en el tratamiento antiagregante plaquetario para reducir en mayor medida la aparición de la TS, al tiempo que se mantiene un efecto antirreestenosis potente y se alcanzaba el menor riesgo posible de hemorragia.

Para elaborar esta revisión, se realizó una búsqueda de los estudios pertinentes en PubMed/Medline (actualiza-

da hasta diciembre de 2017) con el empleo de los siguientes términos: *stent thrombosis*, *stent restenosis*, *antiplatelet therapy*, *drug-eluting stent*, *biodegradable polymer* y *bioresorbable vascular scaffold*. Dado el diseño de este trabajo como revisión descriptiva, no se utilizaron criterios formales para la selección y evaluación de los estudios.

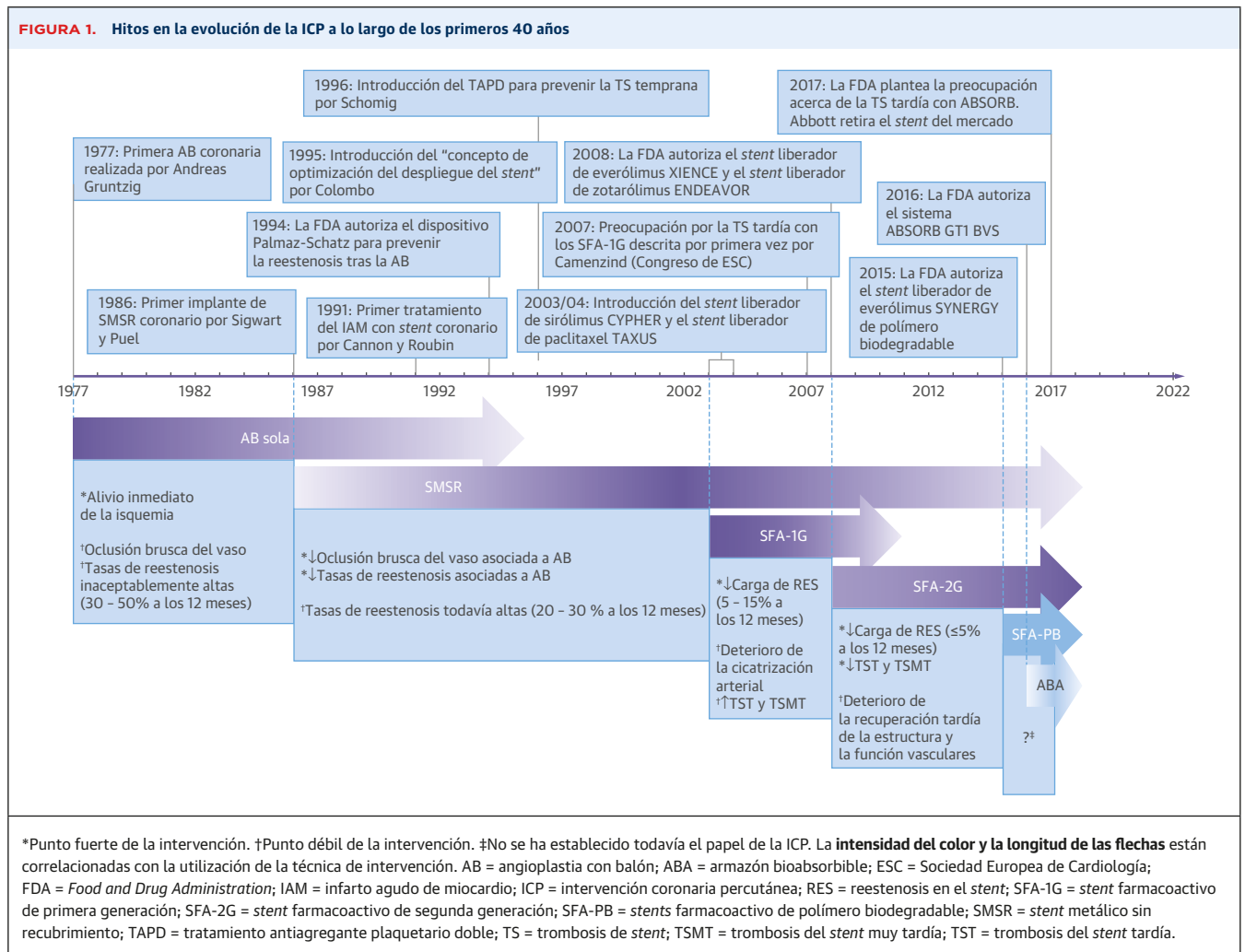
**TS COMO “EFECTO ADVERSO” DE LOS
TRATAMIENTOS ANTI-RESTENÓTICOS**

DE LA ANGIOPLASTIA CON BALÓN SOLA A LOS SMSR. La primera angioplastia con balón (AB) de una placa aterosclerótica coronaria la realizó Andreas Grünzig en 1977 (14) y marcó el inicio del campo de la cardiología intervencionista. Sin embargo, en la actualidad, con pocas excepciones, la AB rara vez es la opción preferida como único tratamiento (**figura 1**).

En 1986, se introdujeron los SMSR en el arsenal terapéutico como segundo punto de inflexión en la historia de la cardiología intervencionista (15). Sin embargo, el éxito de los SMSR se vio eclipsado inicialmente por la aparición de episodios graves de TS. De hecho, la TS se evitó de forma óptima más de una década después, tan solo tras haberse realizado 2 avances cruciales de forma simultánea. En primer lugar, las pautas antitrombóticas antiguas (incluidas las de heparina, dextrano, warfarina y dipiridamol) fueron reemplazadas por una pauta de TAPD más segura (que incluye ácido acetilsalicílico y un inhibidor del receptor P2Y₁₂) (9, 16). En segundo lugar, la introducción del concepto de una técnica de despliegue del *stent* “adecuado”, con una estrategia óptima de implantación destinada a conseguir un resultado primario absolutamente perfecto sin estenosis residual, una ausencia de disecciones y una expansión y aposición completa del *stent* (2, 3, 17).

Inicialmente, los *stents* se consideraron una “intervención de rescate” en caso de oclusión arterial brusca o peligro de que se produjera tras la AB, y su uso permitió reducir la necesidad de cirugía de bypass arterial coronario de emergencia (17). Sin embargo, varios años después, los ensayos BENESTENT (*Belgian Netherlands STENT study*) y STRESS (*Stent Restenosis Study*) pusieron de manifiesto que el implante electivo ordinario de un *stent* Palmaz-Schatz reducía significativamente las tasas de reestenosis angiográfica en comparación con la AB (1, 18). Aunque los SMSR actuales proporcionan una estructura geométrica mejorada, unos *struts* más delgados (<120 μm) y aleaciones más resistentes, el riesgo de HNI y de RLD ha relegado a los SMSR a un tratamiento de segunda línea (7).

TS TARDÍA/MUY TARDÍA EVITANDO LA HNI. La HNI es un fenómeno complejo y dependiente del tiempo que se produce en respuesta a una lesión vascular profunda tras



la AB y el implante de *stents*. Se caracteriza por inflamación, migración de células de músculo liso, proliferación y producción de fibras de colágeno en la matriz extracelular (5, 19).

Los esfuerzos iniciales realizados para reducir la HNI incluyeron la braquiterapia intracoronaria, que a pesar de los datos prometedores en cuanto a reducción de la HNI en un seguimiento a medio plazo, se vio limitada por un "fenómeno de aceleración tardía" y un aumento de la TS tardía (20). De hecho, se han observado tasas de TS tardía de ~10% que dependen del uso de TAPD (20, 21).

Un avance importante en la cardiología intervencionista fue la introducción de los SFA-1G. Los SFA, a la vez que conservan las ventajas mecánicas de los SMSR, permiten aplicar de manera efectiva un tratamiento antiproliferativo a nivel local en la pared arterial. De hecho, los SFA-1G pasaron a ser rápidamente el patrón de tratamiento, con unas tasas de reestenosis angiográfica de "un solo dígito" a los 6 a 12 meses de seguimiento (4). Lamentablemente, al igual que ocurre con los avances pre-

vios realizados en la ICP, la historia de los SFA-1G tiene 2 caras: por un lado, los SFA-1G redujeron la necesidad de RLD en al menos un 50% a 70% (7), pero por otro comportaron la aparición de un nuevo problema, un aumento significativo del riesgo de TS tardía (TST) y TS muy tardía (TSMT) (19, 22).

McFadden *et al.* (23) presentaron una evidencia clínica y angiográfica clave respecto a la trombosis tardía (> 6 meses) asociada a los SFA-1G en el contexto de la interrupción del TAPD. Es importante señalar que el estudio SORT-OUT II (*Comparison of Cypher Select and Taxus Express Coronary Stents*) (N = 2098) puso de manifiesto que la tasa de TSMT con los SFA-1G se mantiene constante (es decir, a una tasa anual del 1,3% después del primer año) a lo largo de un periodo de 10 años, sin que haya indicios de una estabilización (24). A la vista de este perfil de seguridad y eficacia, la comunidad intervencionista concibió el uso de los SFA-1G como un arma de doble filo, y la TST/TSMT como el último obstáculo que quedaba en las intervenciones coronarias (25).

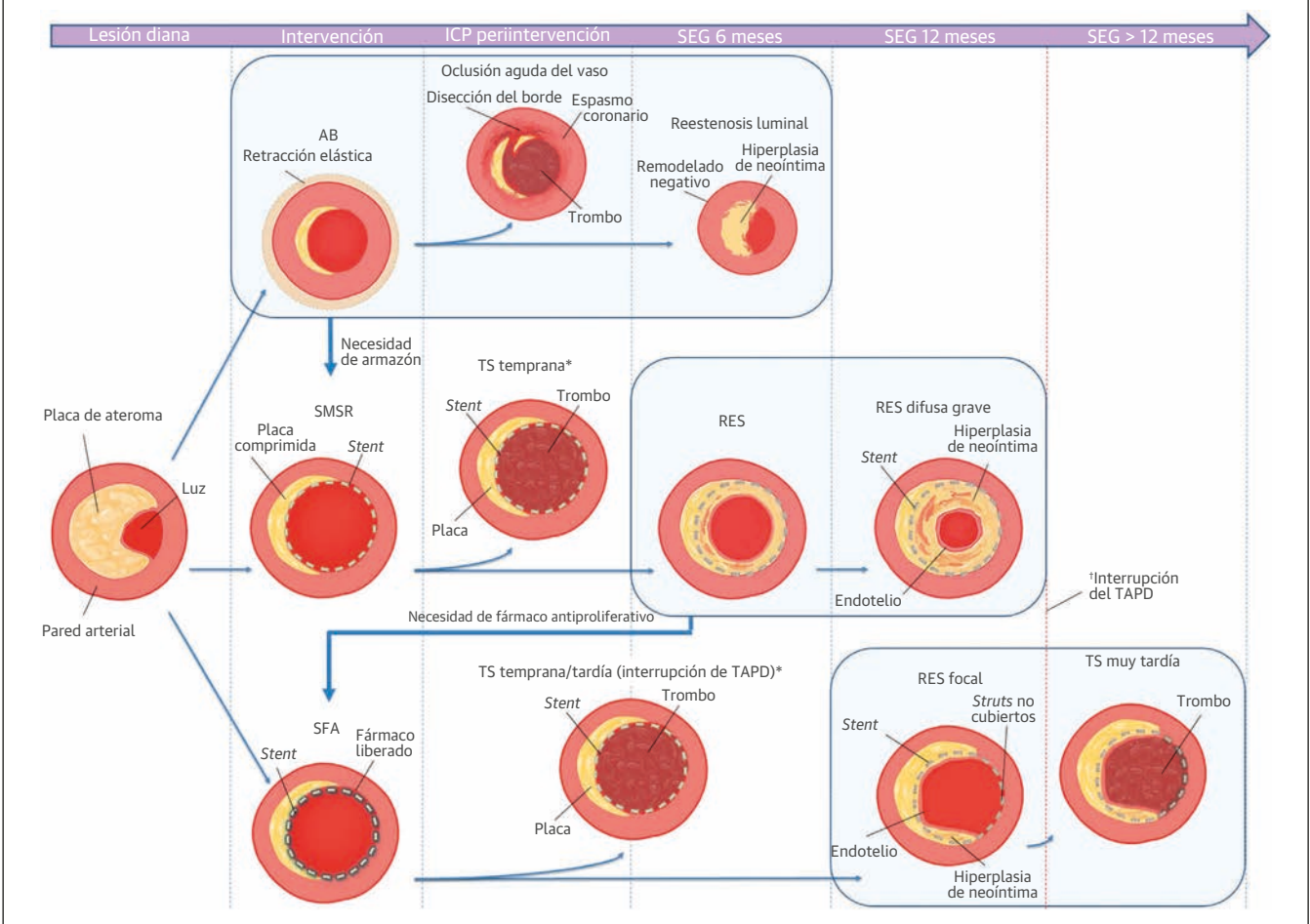
La reendotelización retardada es la hipótesis principal para explicar el substrato que subyace en los eventos trombóticos tardíos en un SFA adecuadamente desplegado (22, 23). A pesar de que un TAPD prolongado alivia estos eventos (figura 2), 3 grandes registros prospectivos de tomografía de coherencia óptica (OCT) en los que se ha evaluado la morfología intravascular de los stents coronarios en pacientes que sufren una TS han revelado que la mala aposición del stent y la ruptura de una placa neoaterosclerótica fueron hallazgos con una prevalencia elevada, potencialmente involucrados en la TST/TSMT, además de los struts no cubiertos aislados (tabla 1) (26-28).

DETERIORO DE LA REENDOTELIZACIÓN Y STRUTS NO CUBIERTOS. El mecanismo más ampliamente aceptado para explicar el exceso de riesgo de TST/TSMT observado con los SFA-1G fue la reendotelización retardada a causa del efecto antiproliferativo de los fármacos libe-

rados por estos dispositivos (19, 22). De hecho, la evidencia de una cicatrización arterial retardada como factor contribuyente en la TST/TSMT se obtuvo inicialmente con el empleo de la braquiterapia intracoronaria (20). Aunque los fármacos antiproliferativos inhiben la HNI al actuar sobre las células de músculo liso, también retrasan o deterioran de manera no intencionada la mitosis de las células endoteliales (es decir, la reendotelización) que es necesaria para restablecer la barrera natural entre el cuerpo extraño que es el stent y las células intravasculares, tal como se aprecia en los estudios de autopsia y en las investigaciones clínicas (19, 22).

Se identificó que la presencia de >30% de struts no cubiertos por corte transversal era un predictor potente de la TST tras el implante de un SFA (29). Los resultados de la OCT y la ecografía intravascular en un estudio de casos y controles *in vivo*, mostró que ~80% de los pacientes con

FIGURA 2. Conceptos clásicos de las complicaciones reestenóticas y trombóticas tras las intervenciones de ICP



*Las mejoras técnicas y el cumplimiento estricto del TAPD redujeron las TS tempranas y tardías. Interrupción del TAPD: cese del TAPD a causa de incumplimiento o hemorragia. †La interrupción del TAPD recomendada por las guías a los 12 meses puede dejar struts no cubiertos (no reendotelizados) vulnerables a una TS muy tardía (TSMT). SEG = seguimiento; abreviaturas como en la figura 1.

TABLA 1. Observaciones predominantes identificadas en las imágenes de OCT en el momento de la TST/TSMT en registros grandes

Estudio (año) (número de la referencia)	Struts no cubiertos	Mala aposición	Neoaterosclerosis	Infraexpansión grave	HNI con trombo	Otras*
Registro PRESTIGE (2017) (27) TST/TSMT (N = 134), %	22	14	27	6	13	18
Registro francés PESTO (2016) (26) TST/TSMT (N = 97), %	10	32	28	7	5	18
Taniwaki et al.† (2016) (28) TSMT (N = 57), %	12	35	28	7	2	16

* Otras observaciones en la OCT en el momento de la TST/TSMT son la evaginaciones coronarias, enfermedad relacionada con el borde o ausencia de observaciones identificadas. † Tan solo se incluyeron SFA en este registro.
OCT = tomografía de coherencia óptica; Registro francés PESTO = *Morphological Parameters Explaining Stent Thrombosis assessed by OCT*; Registro PRESTIGE = *PREvention of Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort Registry*; SFA = stent farmacológico; TSMT = trombosis de stent muy tardía; TST = trombosis del stent tardía.

TST mostraban *struts* no cubiertos y ~70% tenían >30% de *struts* no cubiertos por corte transversal (30). Además, la evidencia obtenida en los estudios de angioscopia puso de manifiesto que un 75% de los nuevos trombos formados estaban adheridos a los *struts* no cubiertos y que dichos *struts* no cubiertos pueden persistir en un 20% de los pacientes durante un periodo de hasta 2 años (31).

MALA APOSICIÓN DEL STENT APARECIDA TARDÍAMENTE. La mala aposición del *stent* (MS) se define como la falta de contacto entre alguno de los *struts* y la superficie de íntima subyacente de la pared vascular en un segmento no superpuesto a una rama lateral (32). Las lesiones muy calcificadas o fibrosas son con frecuencia la causa que subyace en la incapacidad de cualquier *strut* del *stent* de mantenerse expandido de manera completa y homogénea y alcanzar la pared arterial (“principio de la palanca”) (33). Además, la implantación de *stents* de un tamaño insuficiente continúa siendo, lamentablemente, una causa frecuente de MS. La angiografía tiene limitaciones importantes para detectar este fenómeno, cuya apreciación requiere el empleo de ecografía intravascular o de OCT (34).

Sin embargo, se ha observado un fenómeno intrigante, la MS aparecida tardíamente, en una parte de los pacientes, en los que la falta de contacto de un *strut* se identifica muchos meses después de la intervención inicial, cuando no la había en el momento en el que la intervención se llevó a cabo (34).

La MS de aparición tardía se observó por primera vez después de la braquiterapia en segmentos tratados con SMSR, y se ha planteado la hipótesis de que la MS asociada a la braquiterapia podría ser atribuible a una reacción adversa del vaso sanguíneo frente al efecto antiproliferativo (35). De hecho, la MS de aparición tardía se observó de manera creciente de modo asociado a los SFA-1G, en comparación con lo observado con los SMSR sin braquiterapia (33, 36). En un metanálisis realizado por Hassan et al. (37), el riesgo de MS de aparición tardía fue 4 veces superior con los SFA en comparación con los SMSR (*odds ratio* [OR]: 4,36, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,74

a 10,94, $p = 0,002$). Un remodelado positivo del vaso sanguíneo de un modo desproporcionado respecto al aumento de la HNI persistente podría explicar las diferencias en las tasas de MS de aparición tardía entre los SMSR y los SFA (36). La aparición y el crecimiento de una HNI (que no se da de manera prominente con los SFA) podría ser un “mecanismo de adaptación” para llenar el espacio entre los *struts* y la pared vascular (38).

La importancia de la MS por lo que respecta al riesgo de TS, en comparación con otros factores, continúa siendo una cuestión controvertida (34). La MS de aparición tardía se ha asociado a un aumento de hasta 7 veces en la TS (OR: 6,51; IC del 95%: 1,34 a 34,91; $p = 0,02$) (37), lo cual sugiere que desempeña un papel en la patogenia de este evento adverso (33, 34, 38). El remodelado positivo de la pared arterial puede provocar una reducción del flujo sanguíneo entre la pared aneurismática y los *struts* del *stent* que actúa como un nido local para la formación del trombo al permitir el depósito de fibrina y plaquetas (33). Además, la MS puede interferir en la cicatrización sana de la arteria. De hecho, la asociación entre la MS tardía y los *struts* no cubiertos (>30%) es especialmente alta (28, 30, 38). Sin embargo, se ha propuesto que la MS podría ser tan solo una consecuencia o un indicador de otros mecanismos que actuaran como causa primaria de la TS, como la reendotelización retardada y la inflamación crónica (30, 33).

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD LOCALIZADAS.

Otros mecanismos que podrían estar involucrados en la fisiopatología de la TST/TSMT en los SFA-1G son la inflamación crónica y las reacciones de hipersensibilidad en respuesta a los componentes del *stent* (39). El cuerpo extraño que constituye el *stent* podría desencadenar una vasculitis por hipersensibilidad localizada que condujera a un remodelado del vaso sanguíneo, una disfunción endotelial persistente y un depósito de fibrina (10, 19, 39).

Teóricamente, pueden producirse reacciones alérgicas contra cualquiera de los componentes del SFA, incluido el metal del *stent*, el fármaco antiproliferativo o el polímero duradero (39, 40). Existen algunas evidencias

que sugieren que el potencial alergénico es diferente en los distintos metales (por ejemplo, con el níquel en comparación con el cromo) (41). Aunque es un tema todavía controvertido, la búsqueda de aleaciones más biocompatibles o de modificaciones específicas del diseño ha conducido a diversas mejoras en la fabricación de los armazones metálicos.

Se ha incriminado también a la inflamación persistente a causa del fármaco antiproliferativo en la fisiopatología de la TS en modelos en animales (19). Sin embargo, teniendo en cuenta que los fármacos liberados por los SFA fomentan una inmunosupresión local y, además, desaparecen prácticamente 3 meses después del implante del *stent*, parece improbable que haya relación alguna entre los fármacos antiproliferativos y las reacciones de hipersensibilidad (39, 42).

La "hipótesis de la matriz de polímero" como desencadenante de reacciones de hipersensibilidad localizadas fue propuesta inicialmente por Virmani *et al.* (39) basándose en los exámenes histopatológicos de una muestra arterial procedente de un paciente que presentó una TS 18 meses después del implante de 2 *stents* liberadores de sirólimus (SLS). La autopsia reveló una arteria con implante de *stent* que mostraba una dilatación aneurismática, con una mala aposición focal de los *struts* y un amplio infiltrado inflamatorio (es decir, linfocitos, macrófagos y eosinófilos) que afectaba a las 3 capas arteriales. Se detectaron también regiones del *stent* en las que se observaban células gigantes focales que rodeaban a unos pocos restos de polímero, que se habían separado de los *struts* del *stent* (39). Basándose en el dogma de que los polímeros del *stent* podrían no ser tan benignos, se han introducido SFA con una matriz de polímero biocompatible (no erosionable), biodegradable o directamente carentes de dicha matriz de polímero.

NEOATEROSCLEROSIS. Nakazawa *et al.* (43) plantearon la hipótesis de que algunos "eventos trombógenos superpuestos a una HNI" pudieran ser atribuibles a la generación de una nueva placa y la posterior ruptura de esta dentro del *stent* [NA]. Las exploraciones de imagen intravasculares y la histopatología han confirmado esta hipótesis en la TST/TSMT (43, 44).

Es importante señalar que la NA y la HNI difieren, no solo en la composición de las lesiones, sino también en su inicio en relación con el implante del *stent*. Mientras que la HNI está formada principalmente por células de músculo liso proliferativas y por un depósito de componentes de la matriz, las lesiones de NA son infiltrados de macrófagos espumosos cargados de lípidos, con un núcleo (*core*) necrótico grande (43). La NA se produce de manera más tardía que la HNI tras el despliegue del *stent* (43, 45). Tiene interés señalar que el crecimiento y la progresión de las placas de NA pueden acelerarse en los seg-

mentos tratados con un SFA-1G en comparación con los tratados con un SMSR. La infiltración de macrófagos espumosos se detectó a los 4 meses del implante de los SFA-1G en comparación con 2 años en el caso de los SMSR, y se observó un núcleo necrótico a los 9 meses con los SFA en comparación con 5 años en los SMSR (43). Yonetsu *et al.* (45) señalaron que la neointima cargada de lípidos se detectaba habitualmente a los 14 meses, frente a los 55 meses, con los SFA (principalmente SFA-1G) y los SMSR, respectivamente. La evolución acelerada de la NA en los segmentos tratados con SFA-1G se ha asociado a un aumento de la disfunción endotelial con un aumento de la difusión lipídica (43).

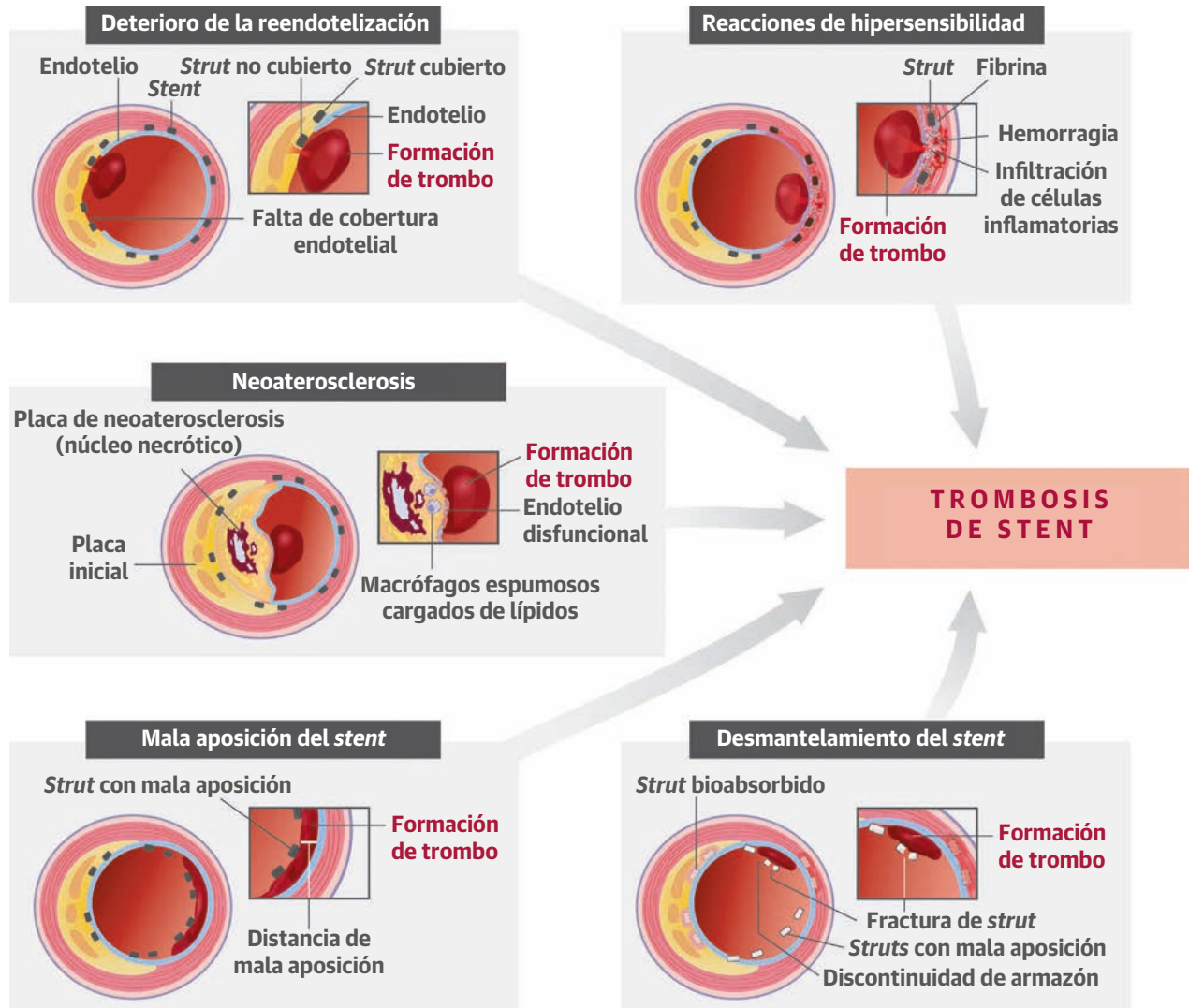
El riesgo relativo de presentar una NA en los SFA-2G en comparación con los SFA-1G o los SMSR continúa siendo una cuestión controvertida. Yonetsu *et al.* (45) observaron que la incidencia de NA era inferior con los *stents* liberadores de everólimus (SLE) (es decir, SFA-2G) en comparación con los SFA-1G y similar a la de los SMSR. De igual modo, las técnicas de imagen de OCT de *stents* implantados 5 años después de un IAMCEST en pacientes sin eventos que participaron en el estudio RE-EXAMINATION (*A Clinical Evaluation of Everolimus Eluting Coronary Stents in the Treatment of Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction*) revelaron una prevalencia de la NA comparable con los SLE y los SMSR (46). Sin embargo, en otros estudios, los SFA-2G se han asociado a una NA acelerada en comparación con la de los SMSR, y no han tenido un efecto protector frente a la NA superior al de los SFA-1G (44, 47). Es de destacar que la distinción *in vivo* de la NA respecto a otros tipos de lesiones en el *stent* puede resultar extremadamente difícil, y no hay un consenso absoluto entre los investigadores en cuanto a los criterios diagnósticos en la OCT (44, 47).

Desde un punto de vista fisiopatológico, la NA en el *stent* debe interpretarse como un mecanismo de fallo del *stent* que puede manifestarse clínica y angiográficamente como una RES o como una TST/TSMT (44). Así, la mala cobertura de los *struts*, la inflamación crónica, la MS de aparición tardía y la NA con eventos trombóticos asociados pueden comportar efectos adversos tardíos del tratamiento antiproliferativo para abordar la HNI (**ilustración central**).

TECNOLOGÍA DE LOS STENTS Y TS

SFA-1G FRENTE A SFA-2G. Los *stents* farmacoactivos pueden ser modificados de diversas formas para optimizar su eficacia y seguridad: 1) la estructura metálica en sí del *stent* (plataforma), con sus características específicas de grosor y geometría de los *struts*; 2) el agente farmacológico; y 3) el polímero (es decir, el vehículo del fármaco), que controla la dosis y la liberación farmacocinética del fármaco (**tabla 2**).

ILUSTRACIÓN CENTRAL Mecanismos patogénicos de la TS tardía/TS muy tardía



Torrado, J. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(15):1676-95.

Puede haber más de 1 mecanismo en el mismo segmento arterial con complicación de trombosis de stent (TS). El desmantelamiento del stent se produce en los armazones vasculares bioabsorbibles (BVS) como fenómeno adverso del proceso de bioabsorción. Este fenómeno dificulta la correcta aposición del strut y la reendotelización.

Los stents liberadores de everólimus son los SFA-2G más estudiados. En un análisis combinado de los resultados finales a 3 años de los ensayos SPIRIT, los SLE de cobalto cromo (CoCr) (stents XIENCE V/PROMUS) produjeron una mayor reducción de la RLD (6,0% frente a 8,2%; hazard ratio [HR]: 0,72; IC del 95%: 0,58 a 0,90; $p = 0,004$) y de la TS (0,7% frente a 1,7%; HR: 0,45; IC del 95%: 0,26 a 0,78; $p = 0,003$) en comparación con los stents liberadores de paclitaxel (48). Es importante señalar que la mortalidad por cualquier causa se redujo también con el empleo de los SLE-CoCr (3,2% frente a 5,1%; HR: 0,65; IC del 95%: 0,49 a 0,86; $p = 0,003$) (48). Se ob-

servaron tendencias similares al comparar los SLE-CoCr con los SLS (49). Un metanálisis de los 2 estudios más grandes de SLE, el estudio RESET (*Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting Versus Everolimus-eluting Stent Trial*) y el SORT OUT IV (*Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV*), puso de manifiesto que los SLE-CoCr redujeron significativamente el riesgo de RLD y de TS, con una mortalidad por cualquier causa similar (50).

SFA-2G FRENTE A SMSR. El diámetro del vaso puede influir también en el riesgo de RES, y se planteó la hipóte-

TABLA 2. Cuadro general de las principales características de los SFA-1G y SFA-2G y datos de los registros o ensayos clínicos controlados y aleatorizados de gran tamaño publicados

Nombre de stent (fabricante)	Fecha de autorización de comercialización por la FDA	Fármaco liberado	Mecanismo de acción del fármaco	Tipo de polímero	Densidad del fármaco	Cinética de liberación del fármaco	Plataforma metálica	Grosor del strut* (µm)
CYPHER (Johnson & Johnson)	4/2003	Sirólímus	Se une al FKBP12 y forma un complejo, el cual inhibe a su vez la mTOR. Bloquea la progresión de las fases G1 a S del ciclo celular	PEVA y PBMA	1,4 µg/mm ²	80% en 30 días; el resto se ha liberado al final de un período de 90 días	Al	140
TAXUS Express ² (Boston Scientific)	5/2004	Paclitaxel	Se une a la β-tubulina, que a su vez estabiliza los microtúbulos frente a la despolimerización. Bloquea la migración y proliferación celulares con una detención del ciclo celular en G0/G1 y G2/M	SIBS	1 µg/mm ²	<10% a los 30 días; ~90% permanece secuestrado en el interior de la formulación de polímero sin una ulterior liberación medible	Al	132
TAXUS Liberté (Boston Scientific)	5/2009			SIBS	1 µg/mm ²	<10% a los 30 días; ~90% permanece secuestrado en el interior de la formulación de polímero sin una ulterior liberación medible	Al	97
XIENCE V† (Abbott Vascular)	7/2008	Everólímus	Derivado semisintético del sirólímus con unos efectos similares. Agrega más propiedades lipófilas	PVDF-HFP y PBMA	1 µg/mm ²	80% en 30 días; el resto se ha liberado al final de un período de 120 días	CoCr	81
PROMUS Element (Boston Scientific)	11/2011			PVDF-HFP y PBMA	1 µg/mm ²	80% en 30 días; el resto se ha liberado al final de un período de 120 días	PtCr	81
ENDEAVOR (Medtronic)	2/2008	Zotarólímus	Derivado semisintético del sirólímus con unos efectos similares. Agrega una supresión más potente de la reacción inflamatoria local mediada por linfocitos	PC	1 µg/mm ²	95% en 14 días; el resto se ha liberado al final de un período de 30 días	CoCr	91
RESOLUTE (Medtronic)	2/2012			C10, C19 y PVP	1 µg/mm ²	~70% en 30 días; el resto se ha liberado al final de un período de 120 días	CoCr	91

* Basado en un stent de 3 mm, sin aumento del grosor del polímero. † XIENCE V (Abbott Vascular) y PROMUS (Boston Scientific) son stents idénticos comercializados por las respectivas empresas con nombres de marca diferentes.

Al = acero inoxidable; C10 = polibutil metacrilato; C19 = polihexil metacrilato, polivinil acetato; CoCr = aleación de cobalto y cromo; FKBP12 = proteína de unión a FK 12; mTOR = diana de rapamicina de mamífero; PBMA = poli n-butil metacrilato; PC = fosforilcolina; PEVA = polietileno-co-vinil acetato; PtCr = aleación de platino y cromo; PVDF-HFP = fluoruro de polivinilideno co-hexafluoropropileno; PVP = polivinil pirrolidona; SFA-1G = stent(s) farmacoactivo(s) de primera generación; SFA-2G = stent(s) farmacoactivo(s) de segunda generación; SIBS = poli(estireno-b-isobutileno-b-estireno).

sis de que el uso de SMSR en las arterias grandes pudiera evitar los riesgos de TST/TSMT al tiempo que proporcionaba una reendotelización temprana. Sin embargo, el ensayo aleatorizado BASKET-PROVE (*Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial- PROspective Validation Examination*), en el que se incluyó a pacientes con arterias diana de un diámetro de 3 a 4 mm, demostró que la RVD se reducía significativamente con los SFA (es decir, SLS y SLE-CoCr) en comparación con los SMSR (3,7% y 3,1% frente a 8,9%, respectivamente; $p < 0,001$) sin que hubiera diferencias significativas en la tasa de mortalidad o de TS en un seguimiento de 2 años (51).

Los beneficios de los SFA-2G no se limitan a los efectos anti-reestenosis a corto plazo. En el estudio NORSTENT (*Norwegian Coronary Stent Trial*) (N = 9013), los pacien-

tes tratados con SFA (96% de SFA-2G, principalmente SLE-CoCr) presentaron no solo unas tasas inferiores de RVD (16,5% frente a 19,8%; $p < 0,001$), sino también tasas más bajas de TS (0,8% frente a 1,2%; $p = 0,0498$) en un seguimiento de 6 años, en comparación con los tratados con SMSR (52). Además, se combinaron los datos de múltiples ensayos controlados y aleatorizados (ECA) en los que se evaluó la eficacia y la seguridad de diferentes SFA (SFA-1G y SFA-2G) y SMSR en un metanálisis en red con más de 50 000 pacientes. Según los resultados obtenidos, los SLE (y en especial los SLE-CoCr) resultaron ser los stents más seguros por lo que respecta a la TS a largo plazo, incluso en comparación con los SMSR (53).

Con los SLE-CoCr se ha demostrado incluso un resultado similar al de los SMSR por lo que respecta a la TS en

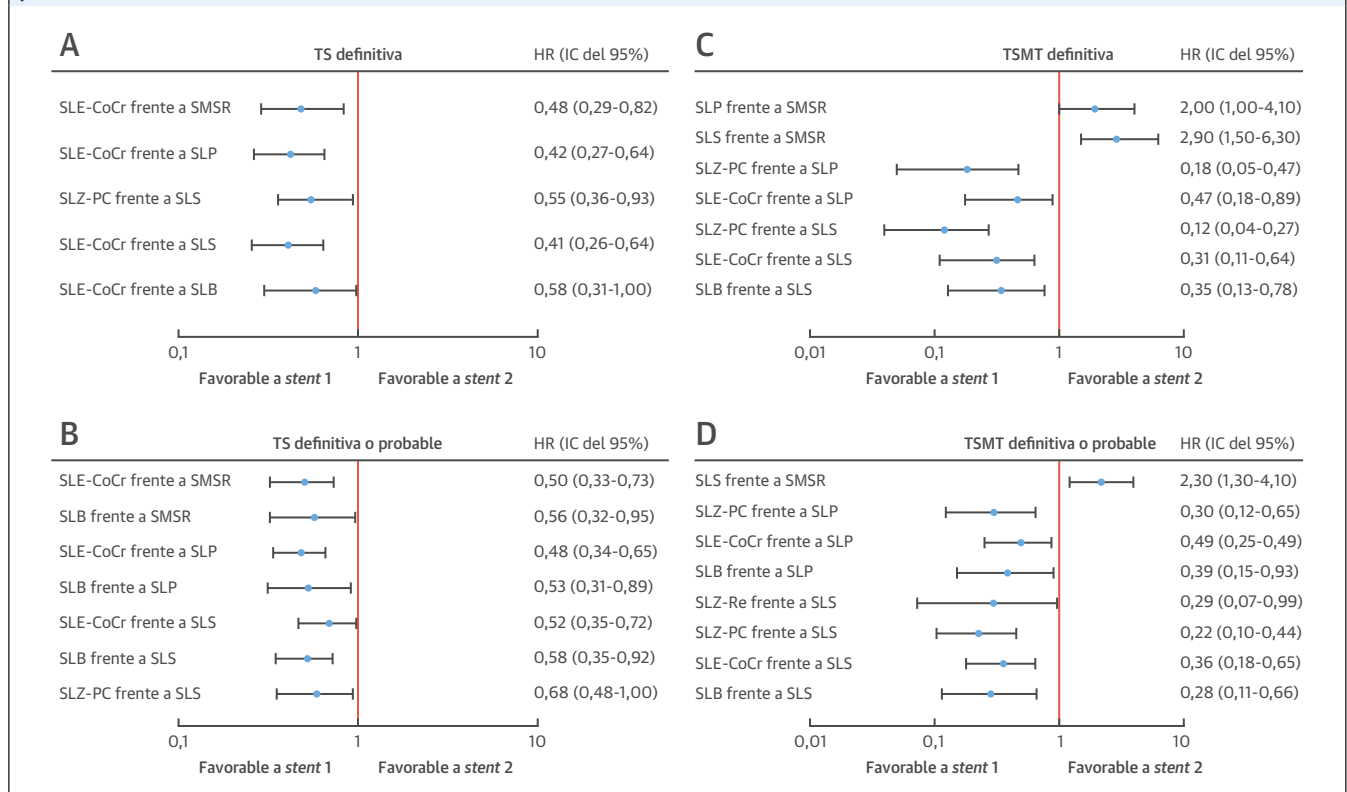
un seguimiento a 5 años en el ensayo EXAMINATION (*Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*) realizado en pacientes con IAMCEST no seleccionados (*all-comers*), que conforman una situación clínica difícil para poner a prueba nuevos dispositivos intracoronarios debido al entorno muy trombótico (54).

El mejor perfil de seguridad de los SFA-2G (es decir, SLE o SLZ), sin el fenómeno de “aceleración tardía”, no se conoce bien, pero se ha atribuido a la estructura menos trombógena de su diseño, con plataformas de CoCr (o de platino cromo [PtCr]), el menor grosor de los *struts* (81 µm), y los recubrimientos de polímero de mayor duración y biocompatible (10) (tabla 2). En el caso de los SLE-CoCr, el polímero inerte o no erosionable está formado por fluoruro de vinilideno y monómeros de hexafluoropropileno, y ello podría inducir una endotelización del *stent* más sana y una mayor tromborresistencia y hemocompatibilidad, según sugieren los análisis de laboratorio y las exploraciones de OCT (54, 55).

Este conjunto de evidencias condujo a un nuevo paradigma y a un cambio revolucionario en la práctica de la cardiología intervencionista (10). Desde 2010, >75% de los *stents* implantados durante las ICP en los Estados Unidos son SFA-2G (56) y estos dispositivos se prefieren ampliamente a los SMSR en la mayor parte de las situaciones clínicas, incluidos los de la diabetes, enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda, enfermedad multi-vaso, insuficiencia cardiaca e IAMCEST (57).

COMPARACIÓN DE LOS DIVERSOS SFA-2G. Se han introducido otros dos SFA-2G, a saber, el *stent* liberador de zotarólimus Resolute (SLZ-Re) (Medtronic Cardiovascular, Dublín, Irlanda) y el SLE-PtCr (PROMUS Element, Boston Scientific, Natick, Massachusetts, Estados Unidos) en la práctica intervencionista. En el ensayo RESOLUTE All Comers (*Randomized, Two-arm, Non-inferiority Study Comparing Endeavor-Resolute Stent With Abbot Xience-V Stent*) (N = 2292) se comparó la eficacia y la seguridad del patrón de referencia, SLE-CoCr, con las del SLZ-Re (58). En el seguimiento realizado a los 5 años, a pesar de que se

FIGURA 3. HR e IC de los datos combinados, según lo indicado por un metanálisis en red para la TS definitiva, TS definitiva/probable, TSMT definitiva y TSMT definitiva/probable



Tras una mediana de seguimiento de 3,8 años, se determinaron los valores de HR e IC en cuanto al riesgo de TS definitiva (A), TS definitiva/probable (B), TSMT definitiva (C) y TSMT definitiva/probable (D). Se muestran tan solo las diferencias significativas en el análisis de los datos originales. Figura basada en el análisis de los datos de Palmerini et al. (53). CoCr = cobalto cromo; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza del 95%; SLB = *stent* liberador de biólímus; SLE = *stent* liberador de everólímus; SLP = *stent* liberador de paclitaxel; SLS = *stent* liberador de sirólímus; SLZ-PC = *stent* liberador de zotarólimus fosforilcolina; SLZ-Re = *stent* liberador de zotarólimus Resolute; SMSR = *stent* metálico sin recubrimiento; otras abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

TABLA 3. Cuadro general de los SFA de polímero biodegradable más ampliamente estudiados y datos de los registros o ensayos clínicos controlados y aleatorizados de gran tamaño publicados

Nombre de stent (fabricante)	Fármaco liberado	Mecanismo de acción del fármaco	Autorización de comercialización de la FDA	Tipo de polímero
BioMatrix Flex (Biosensors)	Biólímus A-9	Derivado semisintético del sirólímus con una lipofilia 10 veces superior	No	PLA
Noborit (Terumo)	Biólímus A-9		No	PLA
Ultimaster (Terumo)	Sirólímus	Véase la tabla 2	No	PDLLA y PCL
Yukon Choice PC (Translumina)	Sirólímus		No	PLA y laca
ORSIRO (Biotronik)	Sirólímus		No	PLLA
MiStent (Micell Technologies)	Sirólímus cristalino	La forma cristalina de sirólímus proporciona un control respecto a la liberación del fármaco y permite que este permanezca en el tejido y sea liberado durante períodos de tiempo más largos	No	PLGA
DESyne BD (Elixir Medical)	Novólímus	Derivado semisintético del sirólímus producido mediante eliminación del grupo metilo de C16	No	PLA
SYNERGY (Boston Scientific)	Everólímus	Véase la tabla 2	Sí	PLGA
Combo DTS (OrbusNeich Medical)	EPC (anticuerpos anti-CD34) + sirólímus	Los anticuerpos anti-CD34 están inmovilizados en la superficie del stent y capturan las células progenitoras endoteliales circulantes, con lo que fomentan la diferenciación y la reendotelización	No	PLA, PLGA y CAP

* Basado en un stent de 3 mm. † La única diferencia entre Biomatrix Flex y el stent Nobori es un recubrimiento de polilactida no degradable ultrafino entre el stent y el polímero biodegradable en el stent Nobori (para fomentar la adhesión del polímero a los struts), que no está presente en el Biomatrix Flex.
CAP = κ-caprolactona; EPC = captura de progenitor endotelial; PCL = poli-L-lactida-co-e-caprolactona; PDLLA = ácido poli-D, L-láctico; PLA = ácido poliláctico; PLGA = poli(D,L-lactida-coglicólida); PLLA = ácido poli-L-láctico; SLB = stent liberador de biólímus; otras abreviaturas como en la **tabla 2**.

observó una tendencia a una menor TS definitiva, favorable al SLE-CoCr (0,8% frente a 1,6%; $p = 0,084$), ambos stents mostraron unas tasas similares de RLD, TS definitiva/probable y mortalidad por cualquier causa (58).

En el ensayo HOST-ASSURE (*Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-Safety & Effectiveness of Drug-Eluting Stents & Anti-platelet Regimen*) se estudiaron pacientes no seleccionados (*all-comer*) de Corea del Sur a los que se practicó una ICP ($N = 3755$) y se les asignó aleatoriamente el empleo del SLE-PtCr o el SLZ-Re (59). Un año después de la ICP, el SLE-PtCr fue no inferior al SLZ-Re por lo que respecta a la TS (0,7% frente a 0,3%, respectivamente; $p = 0,340$) (59). De forma análoga, no hubo diferencias en las tasas de fallo de la lesión diana (FLD) o de TS en el ensayo aleatorizado DUTCH PEERS (*Durable Polymer-Based STent CHallenge of Promus ElemEnt Versus ReSolute Integrity*) (TWENTE II) del SLE-PtCr en comparación con el SLZ-Re a los 2 años de seguimiento (60).

El SLE-PtCr utiliza el mismo fármaco y el mismo polímero que el SLE-CoCr en una plataforma de stent con una aleación más densa, que se fabricó principalmente para aumentar la radioopacidad, la fuerza radial y la resistencia a la fractura (61). Se observó que el SLE-PtCr y el SLE-CoCr eran comparables en cuanto a sus resultados en el informe de seguimiento a los 3 años del ensayo PLATINUM (*a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of Up to Two de Novo Coronary Artery Lesions*) (61).

De manera coherente con lo indicado por los estudios previos, 2 metanálisis en los que se comparó la eficacia y la seguridad de los SFA-2G (incluidos los SLZ-Re, SLE-CoCr y SLE-PtCr) no han observado diferencias importantes en las variables indirectas de reestenosis o TS entre estos dispositivos (53, 62).

SFA DE POLÍMEROS BIODEGRADABLES FRENTE A SFA DE POLÍMEROS DURADEROS. Como se ha comentado antes, un presunto mecanismo involucrado en el aumento del riesgo de TST/TSMT que se observa tras el implante de un SFA es el de la inflamación crónica o las reacciones de hipersensibilidad que pueden ser desencadenadas por la presencia de un polímero duradero. Para superar estas limitaciones, se desarrollaron los SFA sin polímero o con polímeros biodegradables.

En el ensayo LEADERS (*Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating*) ($N = 1707$) se comparó la eficacia y la seguridad del primer SFA con polímero biodegradable (stent liberador de biólímus [SLB]) (BioMatrix Flex, Biosensors, Newport Beach, California, Estados Unidos) con las de un SFA con polímero duradero (es decir, SLS) (63). El SLB contiene biólímus A-9, un análogo semisintético del sirólímus con una lipofilia 10 veces superior, en un polímero biocompatible de ácido poliláctico biodegradable sobre una plataforma de stent de acero inoxidable flexible. En el informe final a los 5 años, se observó una reducción significativa de la TSMT favorable al SLB respecto al SLS (0,6% frente a 2,2%; respectivamente; cociente de tasas: 0,26; IC del 95%: 0,10 a 0,68; $p = 0,003$) (63). Sin embargo, cuando se comparó el SLB

TABLA 3. Continuación

Recubrimiento de polímero	Grosor de polímero (µm)	Cinética de reabsorción	Concentración/densidad del fármaco	Cinética de liberación del fármaco	Plataforma metálica	Grosor del strut (µm)*
Superficie externa	10	6-9 meses	15,6 µg/mm	45% en 1 mes	Al	120
Superficie externa	10	6-9 meses	15,6 µg/mm	45% en 1 mes	Al	120
Superficie externa	15	3-4 meses	3,9 µg/mm	-100% en 3-4 meses	CoCr	80
Superficie externa	5	3 meses	1,25 µg/mm ²	-100% en 1 mes	Al	87
Circular	7	12-24 meses	1,4 µg/mm ²	80% en 3 meses y -98% en 12 meses	CoCr	60
Circular	10	3 meses	2,44 µg/mm ²	100% en 9 meses	CoCr	64
Circular	<3	6-9 meses	5 µg/mm	90% en 3 meses	CoCr	81
Superficie externa	4	4 meses	1 µg/mm ²	50% en 2 meses y -100% en 3 meses	PtCr	74
Superficie externa	3-5	<3 meses	5 µg/mm	-95% en 1 mes	Al	100

con el SLE-CoCr en los ensayos BASKET-PROVE II y COMPARE II (*Comparison Between the Durable Polymer Coated Everolimus-Eluting Xience/Promus Stent and the Biodegradable Polymer Coated Biolimus-Eluting Nobori Stent in All-Coroner Population*), no se apreciaron diferencias en los resultados de seguridad y de eficacia a los 2 y 5 años de seguimiento, respectivamente (64, 65).

Además, en un metanálisis en red a gran escala (N = 52 158) crucial, en el que se investigó el perfil de seguridad y eficacia relativo de diferentes tipos de SFA (incluidos el SLB) y SMSR, se observó que, si bien las tasas de RVD fueron similares entre SLE-CoCr/SLE-PtCr y SLB, casi todos los tipos de *stents*, incluido el SLB, tenían tasas de TS más altas que las de los SLE-CoCr/SLE-PtCr tras una mediana de seguimiento de 3,8 años (53). Esta evidencia situó a estos SFA-2G como patrón de referencia del tratamiento y como comparadores para los ensayos clínicos de *stents* (53) (figura 3). Es importante mencionar que el SLB no está comercializado en los Estados Unidos.

Se desarrollaron también otros SFA de polímeros biodegradables mediante la introducción de varias modificaciones en el proceso de fabricación de los *stents* (por ejemplo, grosor de los *struts*, cinética de biodegradación de los polímeros y cinética de liberación del fármaco en el recubrimiento) que están todavía en fase de investigación clínica (66-69) (tabla 3, tabla 1 online). El segundo SFA de polímero biodegradable más ampliamente evaluado en la práctica clínica es el *stent* SYNERGY (Boston Scientific), un nuevo *stent* de la aleación de PtCr con *struts* de poco grosor (74 a 81 µm) que libera everolimus a partir de una matriz de polímero muy delgada y biodegradable con rapidez (70). El ensayo EVOLVE II (*A Prospective Randomized Investigation of a Novel, Bio-*

absorbable Polymer-Coated, Everolimus-Eluting Coronary Stent) (N = 1684) fue un ensayo de no inferioridad diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia del *stent* SYNERGY en comparación con el SLE-PtCr. Este estudio no mostró diferencias en las tasas de FLD ni de TS a los 12 meses entre los dos *stents* (70). A la vista de estos resultados, el *stent* SYNERGY fue autorizado por la *Food and Drug Administration* en 2015.

BVS FRENTE A SFA “METÁLICOS PERMANENTES”. El siguiente capítulo que se ha abierto en la cardiología intervencionista ha sido el de la evaluación de los ABA totalmente reabsorbibles. Estos nuevos dispositivos, que se han considerado “la cuarta revolución en la cardiología intervencionista (71), se diseñaron para aplicar el apoyo mecánico necesario para evitar una retracción inmediata o tardía, y una vez reabsorbidos, liberar a la arteria de los inconvenientes teóricos que comporta el carácter inherente de un “cuerpo extraño” permanente”, restableciendo su integridad fisiológica (función endotelial, vasomoción y retorno de la pulsatilidad) (72).

El sistema ABSORB GT1 Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) (Abbott Vascular, Santa Clara, California, Estados Unidos) es el dispositivo de ABA más ampliamente estudiado. Este dispositivo ha sufrido una evolución tras la experiencia clínica inicial con el primer prototipo de su clase (BVS 1.0), que tenía la limitación de que se evidenció un encogimiento a los 6 meses a causa de una pérdida de la fuerza radial (71). En la actualidad, el armazón (BVS 1.1) tiene un *strut* de 150 µm, un diseño mejorado, unos aros en zigzag en fase unidos mediante puentes a un cuerpo de poli-l-lactida recubierto de poli-d,l-lactida (71), que controla la liberación del everolimus (Novartis, Basilea, Suiza).

El ABSORB III (N = 2008) es el primer ensayo aleatorizado amplio que evalúa este nuevo concepto revolucionario (73). El estudio alcanzó su objetivo principal de no inferioridad del BVS frente al SLE-CoCr en cuanto al FLD a 1 año (7,8% frente a 6,1%; IC del 95%: -0,5 a 3,9; $p = 0,007$ para la no inferioridad) (73). Sin embargo, el criterio elegido *a priori* para la no inferioridad (margen de δ amplio de un 4,5%) ha sido criticado por considerarlo demasiado laxo y es posible que haya favorecido al BVS. Además, la tasa de trombosis subaguda definitiva/probable del dispositivo (TD) descrita en este estudio fue mayor con el BVS que con el SLE-CoCr (0,9% frente a 0,1%, respectivamente; riesgo relativo: 6,26; IC del 95%: 0,82 a 48,04; $p = 0,040$) (73).

Lamentablemente, estas señales de alarma en cuanto a la seguridad se han reproducido en otros estudios, como los registros y el metanálisis de los ensayos existentes en los que se ha evaluado el BVS, así como en el mismo estudio cuando se presentaron los resultados del seguimiento de 3 años (11, 12, 74, 75). En un amplio registro multicéntrico europeo de la práctica clínica real (registro GHOST-EU [*Gauging coronary Healing with bioresorbable Scaffolding platforms in Europe*]) (N = 1189) se planteó la primera alarma de seguridad importante que indicó una incidencia acumulada de TD elevada (1,5% a los 30 días y 2,1% a los 6 meses) (74). El reciente seguimiento de 3 años del ensayo ABSORB III confirmó el aumento de la TD con el BVS (2,3% frente a 0,7%, respectivamente; $p = 0,01$) (75). Además, en un metanálisis que combinó los datos de pacientes individuales de los ensayos ABSORB, el BVS se asoció a un aumento de las tasas de RLD y TD entre los años 1 y 3, y de forma acumulada a lo largo del seguimiento de 3 años, en comparación con el SLE-CoCr (12). Es importante señalar que el diámetro del vaso de referencia $<2,25$ mm fue un predictor independiente de la TD y el FLD (75). Además, el beneficio previsto de restablecimiento de la reactividad vasomotora no se demostró en los estudios de seguimiento a más largo plazo en los que se evaluó la respuesta angiográfica (es decir, el cambio del diámetro medio de la luz) al nitrato intracoronario (76).

A la vista de estas inquietudes sobre la seguridad, a pesar de que la *Food and Drug Administration* autorizó el uso del ABSORB GT1 BVS System en julio de 2016, más tarde, en 2017, hizo pública una declaración respecto a este motivo de preocupación, tras lo cual la empresa fabricante del *stent* (Abbott Vascular) retiró el dispositivo del mercado mundial en setiembre de 2017. En el ensayo a gran escala (N = 2610) ABSORB IV, actualmente en marcha, se espera obtener una evaluación definitiva de la relación beneficio-riesgo a largo plazo (seguimiento de 7 años) sobre el uso del BVS en comparación con el SLE-CoCr (NCT02173379).

Es importante señalar que la presunta ventaja del BVS respecto al SFA metálico se produciría teóricamente tan

solo una vez reabsorbido por completo el dispositivo (a los 2 a 4 años) (71). En un intento de superar algunas de las limitaciones de los dispositivos de primera generación, se están investigando clínicamente otros ABA, con plataformas poliméricas o metálicas (aleación de hierro o magnesio) (**tabla 2 online**): dispositivos con *struts* menos gruesos con un aumento de la fuerza radial para una aplicación mejor o más fácil; *struts* más flexibles o de mayor resistencia para evitar la fractura del dispositivo; mejor visibilidad para mejorar el despliegue; y lo que probablemente es más importante, una mayor velocidad de reabsorción y compuestos más biocompatibles para reducir tanto la necesidad de un TAPD muy prolongado como el riesgo de TD tardía o muy tardía, son algunos de los nuevos objetivos en el desarrollo de los dispositivos que están siendo objeto de una activa investigación clínica. Aunque se han realizado algunos estudios iniciales pequeños de “primer uso en el ser humano” con resultados alentadores, no disponemos todavía de ningún ensayo clínico a gran escala para ninguno de estos ABA (72).

OTRAS CONSIDERACIONES RESPECTO A LA TROMBOSIS DEL BVS

La investigación en marcha parece mostrar otros posibles mecanismos involucrados en la trombosis del BVS. Recientemente, en un artículo de consenso de expertos se han analizado en profundidad los factores que pueden estar involucrados en el exceso de riesgo de TD con el BVS, incluidas las características del propio armazón, la técnica de despliegue y la selección de los pacientes y las lesiones, entre otros (77).

La TD temprana y tardía puede haberse visto favorecida a causa de las dificultades de la intervención y la falta de experiencia con el empleo de estos dispositivos. En un amplio estudio de la implantación del BVS en una población de pacientes no seleccionados, se observó que la expansión insuficiente del BVS era un factor predictivo independiente para la TD (13). Además, la aplicación de un protocolo específico para el BVS con objeto de asegurar las dimensiones máximas del armazón a través de una pos-dilatación sistemática, llevó a una reducción de ~70% del riesgo de TD a los 12 meses (que pasó del 3,3% al 1,0%) (13). Además, en un subanálisis de los ensayos ABSORB, una pre-dilatación agresiva y una técnica de pos-dilatación óptima fueron predictores independientes para la ausencia de TD (HR: 0,44; $p = 0,03$) y de FLD (HR: 0,55; $p = 0,05$) al cabo de entre 1 y 3 años, respectivamente (78).

Un inconveniente conocido de esa nueva tecnología es la fractura del *strut*. A diferencia de lo que ocurre con los *stents* metálicos, los dispositivos poliméricos tienen un límite inherente de expansión y pueden romperse con una sobredilatación (71). De hecho, los BVS deben diseñarse con *struts* más gruesos y más anchos que los de los SLE-

CoCr, para mejorar la fuerza radial, que no obstante sigue siendo de alrededor de la mitad de la de un SMSR (71). La falta de un apoyo mecánico apropiado, en especial en lesiones complejas y muy calcificadas, puede predisponer a la TD. Además, una mayor protrusión de los *struts* (tanto en longitud como en altura) causa una pérdida del flujo laminar y de las áreas de tensión de cizalladura oscilatoria, lo cual fomenta la activación plaquetaria (77).

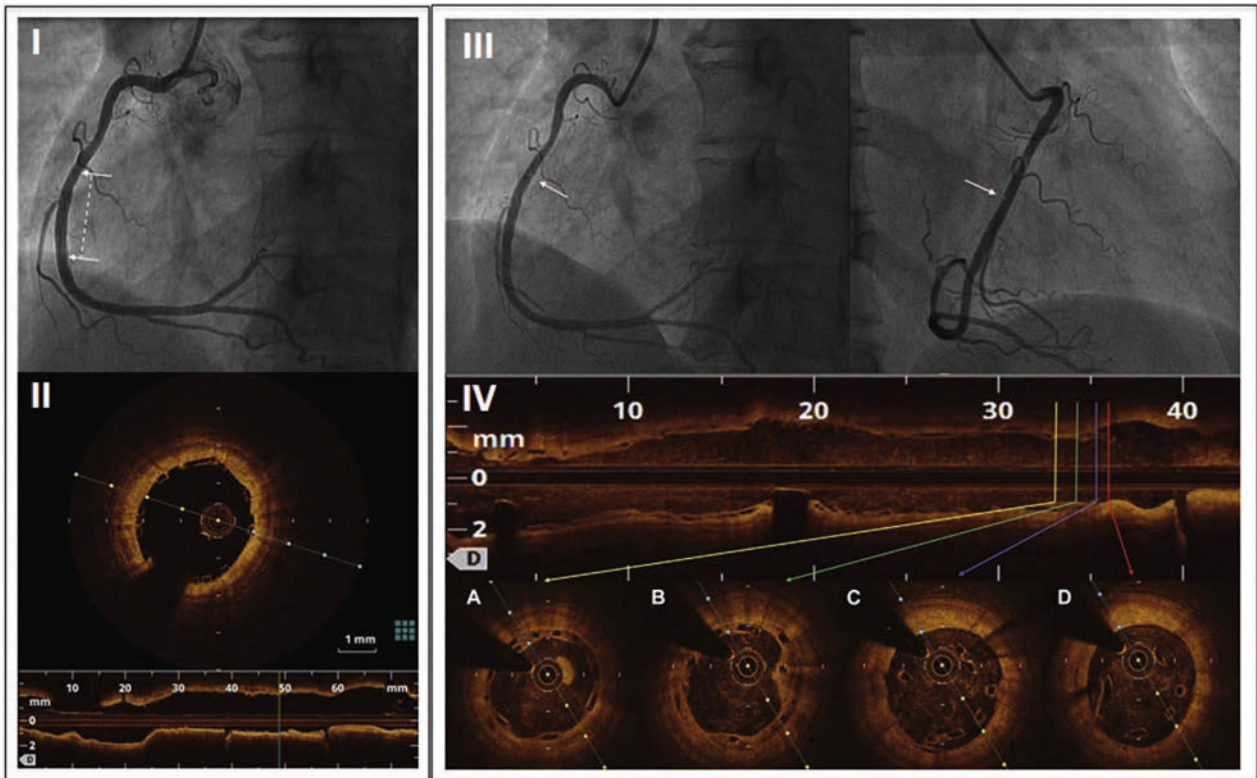
Tiene interés señalar que, con el empleo de imágenes de OCT intracoronarias, el registro INVEST (*Independent OCT Registry on Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis*) (N = 36) reveló la existencia de mecanismos multifactoriales en la TD muy tardía, en la que la discontinuidad del armazón (42,1%) fue la observación predominante, seguida de la mala aposición (18,4%) y la NA (18,4%) (79). Los signos indicativos de estos problemas, que se describen como “desmantelamiento tardío del armazón intraluminal”, se detectaron inicialmente mediante OCT

en un paciente que presentó una TD muy tardía (a los 13 meses) (**figura 4**) (80). Esto sucede finalmente como resultado del proceso de bioabsorción (**tabla 4**) y conduce a un prolapso de un segmento del armazón en la luz vascular, discontinuidades de los *struts*, mala aposición tardía del *stent* y reendotelización incompleta, todo lo cual crea un nido para la formación del trombo (**ilustración central**) (72, 80).

TAPD Y TS

En tres estudios a gran escala se ha demostrado una asociación temporal entre la interrupción prematura del clopidogrel y la TS en los primeros 6 a 9 meses tras el implante del *stent*, y una ausencia de asociación posteriormente (81-83). La mediana de tiempo transcurrido hasta un evento de TS tras la suspensión del clopidogrel fue de 9 días (intervalo intercuartílico [IIC]: 5,5 a

FIGURA 4. Trombosis de BVS muy tardía causada por desmantelamiento de armazón intraluminal



(I) Coronariografía final de una ICP electiva no complicada, con implante de un BVS de 3,5 × 28 mm en la arteria coronaria derecha (**flechas blancas y línea a trazos blanca**) en una mujer de 61 años. (II) La imagen de OCT del armazón proximal confirmó el implante óptimo del armazón. La paciente completó 12 meses de TAPD. Un mes más tarde, la paciente presentó un IAMCEST de cara inferior y se le administró trombólisis seguida de traslado a un centro con capacidad de ICP. (III) La coronariografía mostró un aspecto difuso en el segmento proximal del BVS (flechas blancas). (IV): La imagen de OCT mostró un desmantelamiento del armazón intraluminal en el segmento proximal del BVS con trombos blancos adheridos. Imágenes de OCT en el segmento proximal del BVS de la parte distal a la proximal (**A a D**). (**A**) Trombo blanco intraluminal con *struts* apilados a las 11 del reloj. (**B a D**) Se observó un desmantelamiento del armazón intraluminal. Se evidenciaron discontinuidades del armazón por la pérdida del patrón circular de los *struts* y *struts* intraluminales. No se detectaron indicios de cobertura tisular en los *struts* intraluminales. Adaptado con permiso de Chan *et al.* (80). BVS = armazón vascular bioabsorbible; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; OCT = tomografía de coherencia óptica; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

TABLA 4. Evolución natural del comportamiento biológico y mecánico de los BVS

	Revascularización	Restauración	Reabsorción
Cronología	Primeros meses tras el implante	Primeros meses a 2-4 años	>2-4 años
Proceso de bioabsorción (reducción de masa)*	Bioabsorción baja	Bioabsorción alta	Bioabsorción completada
Apoyo mecánico	Respaldo de la luz apropiado	Bajo (debilitamiento del armazón)	Ninguno
Actividad antiproliferativa	Alta	Reducida o ninguna†	Ninguna
Ventajas previstas	<ul style="list-style-type: none"> Alivio de la isquemia Prevención de la oclusión temprana del vaso Alta flexibilidad y conformabilidad (reduce la distorsión geométrica y mantiene la curvatura normal del vaso) Supresión de la HNI y NA tempranas. 	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida de rigidez radial y restricción mecánica con recuperación de pulsatilidad y tensión cíclica. Aumento de la capacidad de respuesta a los vasodilatadores Reducción de la reestenosis mediante supresión de la HNI residual y mejora de la función endotelial 	<ul style="list-style-type: none"> Ausencia de permanencia de cuerpo extraño Disminución del fallo muy tardío del stent Recuperación plena de la funcionalidad del vaso sanguíneo Remodelado positivo del vaso sanguíneo
Inconvenientes observados	<ul style="list-style-type: none"> Vulnerable a problemas de implantación Struts grandes en contacto con la pared vascular y con la sangre Aumento del riesgo de TS temprana 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento del riesgo de mala aposición de aparición tardía Vulnerable a la fractura del stent y al desmantelamiento del stent Aumento del riesgo de TS subaguda, tardía y muy tardía 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento del riesgo de TS muy tardía‡

* La reducción progresiva del peso molecular de los armazones poliméricos (seguida de la reducción de la masa) se produce por hidrólisis y despolimerización, seguido de un metabolismo del lactato que es convertido en dióxido de carbono y agua a través del ciclo de Krebs, con sustitución final por colágeno y células de músculo liso vascular. † La liberación del fármaco es casi completa a los 3 meses. ‡ Recientemente han aparecido datos de los ensayos amplios actualmente en marcha de la fase avanzada, y probablemente no sean de prever ya beneficios de esta tecnología (es decir, en comparación con los stents metálicos permanentes) en poblaciones no seleccionadas.

BVS = armazón vascular bioabsorbible; HNI = hiperplasia de neointima; NA = neoaterosclerosis; TS = trombosis de stent.

22,5 días) en los primeros 6 meses siguientes al implante de un SFA, en comparación con 104 días (IIC: 7,4 a 294,8 días) después de transcurridos 6 meses tras la ICP de cualificación (83). Es la pérdida de la protección aportada por el tratamiento con clopidogrel, más que un “rebote de la reactividad plaquetaria”, lo que explica la aparición de la TST/TSMT (82).

Sin embargo, en el amplio registro PARIS (*Cessation of Dual Antiplatelet Treatment and Cardiac Events After Percutaneous Coronary Intervention*) (N = 5018) se observó que un 74% de los eventos isquémicos (incluida la TS) se produjeron mientras los pacientes recibían un TAPD (84). Muchos de estos eventos pueden haber estado relacionados con la variabilidad interindividual en los efectos antiagregantes plaquetarios del clopidogrel. Esta observación fue respaldada por el estudio ADAPT-DES (*Assessment of Dual Antiplatelet Therapy with Drug-Eluting Stents*) en el que se observó una actividad plaquetaria residual elevada durante el tratamiento en casi la mitad de los eventos de TS que se produjeron en presencia de un tratamiento de clopidogrel (85). De hecho, diferentes métodos utilizados para evaluar el efecto antiagregante plaquetario inducido por el clopidogrel (por ejemplo, agregometría por transmisión de luz turbidimétrica) pusieron de manifiesto que aproximadamente ~33% de la población de pacientes tendrán una baja respuesta al clopidogrel (86).

Aunque el “fallo del TAPD” puede atribuirse a diferentes interacciones farmacológicas y características de los pacientes, es posible que la variabilidad interindividual en la respuesta al clopidogrel a causa de los polimorfismos del citocromo P450 (por ejemplo, alelo de función reducida del CYP2C19) sea el factor más importante (87).

BLOQUEADORES MÁS POTENTES DEL RECEPTOR DE DIFOSFATO DE ADENOSINA P2Y₁₂. Para superar estas limitaciones del clopidogrel, se han desarrollado bloqueadores más potentes del receptor de difosfato de adenosina P2Y₁₂, como el prasugrel o el ticagrelor (88). Los ensayos TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*) y PLATO (*A Study of PLATElet Inhibition and Patient Outcomes*) se diseñaron para determinar si el prasugrel o el ticagrelor, que se caracterizan por una mayor potencia y una menor variabilidad de la respuesta, son superiores al clopidogrel en la prevención de los eventos isquémicos y la muerte, en pacientes que presentan un síndrome coronario agudo (SCA) (el prasugrel tan solo en aquellos a los que se practica una ICP programada) (89, 90). Sin que hubiera ninguna diferencia significativa en la mortalidad por cualquier causa, el prasugrel (tienopiridina irreversible y profármaco) produjo reducciones superiores de los eventos isquémicos a los 6 a 15 meses de tratamiento, incluida una disminución de la TS (2,4% frente a 1,1%; p < 0,001), pero a costa de un aumento del riesgo de hemorragia mayor (89).

En cambio, el ticagrelor (no tienopiridina, reversible, antagonista de acción directa del receptor de difosfato de adenosina P2Y₁₂) redujo significativamente la variable de valoración isquémica principal a los 12 meses, que incluía la TS (1,3% frente a 1,9%; p = 0,009), sin que hubiera un aumento de la tasa global de hemorragias mayores, pero con un incremento en la tasa de hemorragias mayores no relacionadas con la intervención (90). En general, se prefiere el empleo de estos fármacos al del clopidogrel en los

pacientes con un SCA y un riesgo de hemorragia bajo, con independencia de la respuesta plaquetaria (8, 88).

Carecemos de estudios con una potencia estadística adecuada en los que se haya comparado la potencia antiagregante plaquetaria del prasugrel con la del ticagrelor a lo largo de todo el periodo de mantenimiento y los resultados de los estudios pequeños han sido poco uniformes (91). El estudio PRAGUE-18 (*Comparison of Prasugrel and Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction*), que es el ECA más grande realizado hasta la fecha (N = 1230) para evaluar el beneficio obtenido en cuanto a los resultados clínicos con prasugrel en comparación con ticagrelor, no observó ninguna diferencia significativa en la TS definitiva (0,5% frente a 0,9%, respectivamente; OR: 0,56; IC del 95%: 0,13 a 2,35; p = 0,428) en un plazo de 30 días (92). Es de destacar que la inclusión en el estudio se interrumpió prematuramente por futilidad (se había diseñado para el seguimiento de 2500 pacientes con IM durante 1 año) (92), y no se dispone todavía de resultados a largo plazo.

TAPD DE CORTA FRENTE A LARGA DURACIÓN. Tradicionalmente, el papel principal del TAPD en los implantes de *stents* ha sido la protección frente a los efectos adversos de la presencia de un cuerpo extraño trombógeno en el interior de la arteria hasta que se ha completado una reendotelización plena (es decir, en los SMSR), y durante un período de tiempo mayor, para “mantener la seguridad” de los efectos antirreestenóticos de los SFA. Esto reduciría la aparición de TS tanto tempranas como tardías. Sin embargo, continúa existiendo un intenso debate acer-

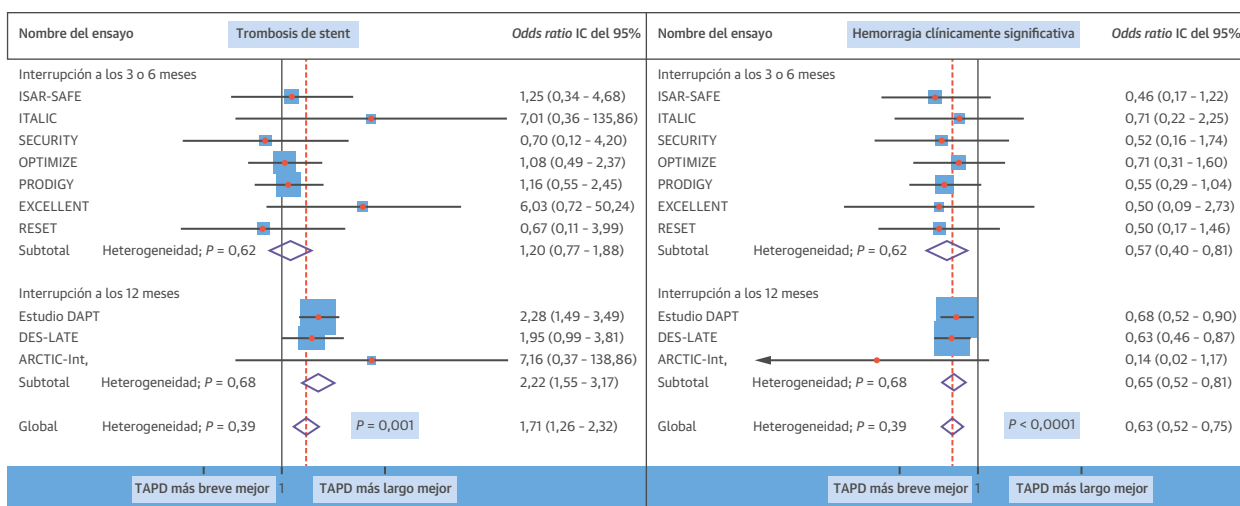
ca de los beneficios del empleo del TAPD más allá de 1 año tras la ICP, para mitigar la incidencia de TSMT en los pacientes con SFA-2G (8, 88). De igual modo, no se conoce la duración óptima del TAPD en los pacientes tratados con los BVS actuales, que podría ser más prolongada (8).

Varios ECA realizados con criterios de inclusión, situaciones clínicas y *stents* diferentes han examinado los beneficios del empleo de una duración menor (3 o 6 meses) con los del uso de una duración mayor (12 o 24 meses) del TAPD. Además, en otros estudios se han comparado también las ventajas clínicas de un período de 12 meses de TAPD en comparación con las de un período más prolongado (>12 meses) (tabla 3 online).

Los metanálisis de estos ECA indicaron que un TAPD prolongado de más de 12 meses reduce los eventos trombóticos en comparación con una pauta de 12 meses, pero a costa de un mayor riesgo de hemorragias mayores (figura 5) (93). Es de destacar que, puesto que la mortalidad por cualquier causa no pudo prevenirse de manera clara con un TAPD prolongado (o llegó incluso a aumentar), parece que los eventos trombóticos que se pueden prevenir con un TAPD prolongado podrían ser lo que se han denominado “*infarctlets*” (pequeños infartos) o “*strokelets*” (pequeños ictus).

Con el empleo de los datos obtenidos en algunos de estos estudios, Giustino *et al.* (93) observaron una interacción significativa entre la generación de los SFA y la duración del TAPD respecto al riesgo de TS. Así, el efecto beneficioso de prolongar el TAPD más allá de los 6 meses en cuanto a la reducción de la TS fue significativo en los pacientes tratados con los SFA-1G (2,4% frente a 0,6%;

FIGURA 5. TS y hemorragia clínicamente significativa en los ECA



El tamaño de los marcadores centrales indica la ponderación de cada estudio. Reproducido con permiso de Giustino *et al.* (93). ECA = ensayo clínico aleatorizado; otras abreviaturas como en las figuras 1 y 3.

$p < 0,05$), pero no lo fue con los actuales SFA-2G (0,6% frente a 0,4%; $p = n.s.$) (93).

El ensayo SENIOR (*Short Duration of Dual antiplatelet Therapy With Synergy II Stent in Patients Older Than 75 Years Undergoing Percutaneous Coronary Revascularization*) recientemente publicado respalda los resultados de este análisis. En pacientes ancianos (edad >75 años), que tienen de manera inherente un riesgo elevado de hemorragia, una estrategia basada en combinar un SFA-PB (stent SYNERGY) con una duración corta del TAPD (1 y 6 meses para la enfermedad coronaria estable y el SCA, respectivamente) fue igual de segura que la de un SMSR más una duración del TAPD similar, por lo que respecta a las tasas de TS y de hemorragia, con una reducción significativa de la RLD en el seguimiento a 1 año (94).

COMPROMISO ENTRE EL RIESGO ISQUÉMICO Y EL HEMORRÁGICO: LAS PUNTUACIONES “DAPT” Y PRECISE-DAPT. La identificación de pacientes concretos en los que pueda ser beneficioso el empleo de un TAPD breve, largo o ampliado tras el implante del stent, en vez de una indicación generalizada, podría ser la respuesta a este dilema de seguridad y eficacia. Recientemente, los investigadores del ensayo DAPT han elaborado la “puntuación de riesgo DAPT”, con una predicción simplificada de la variable de valoración combinada formada por el IM y la TS (modelo de isquemia) y de la hemorragia moderada/grave según el GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*) (modelo de hemorragia) en los 18 meses siguientes a la conclusión de forma segura de una tanda de TAPD de 12 meses (95). En la población del estudio DAPT, se observó un “claro gradiente del efecto” con un valor de corte de 2 (figura 6).

Sin embargo, esta estrategia no puede aplicarse de manera más temprana, en el momento de iniciar el tratamiento, para elegir una duración inferior a 12 meses en los pacientes con un riesgo hemorrágico elevado. Para superar esta limitación, un instrumento estandarizado (una puntuación de riesgo de 5 ítems) elaborada por Costa et al. (96) predice la hemorragia extrahospitalaria en los pacientes tratados con una ICP y facilita, por lo tanto, la definición de la duración óptima del TAPD en el momento de implantar el stent (figura 6).

Estas herramientas clínicas complementarias pueden ayudar a los clínicos a personalizar la duración del TAPD al identificar a los pacientes en los que puede obtenerse un beneficio clínico neto con un TAPD breve, largo o ampliado tras el implante del stent.

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS Y PREVENCIÓN DE LA TS

La prevención de la hemorragia tras el implante del stent tiene una repercusión importante en la prevención de la TS

y en la mortalidad (97). Tras una pérdida hemática aguda, se produce un aumento del riesgo de TS, presumiblemente a causa de la rápida formación de plaquetas inmaduras, de mayor tamaño, más densas y más reactivas (98).

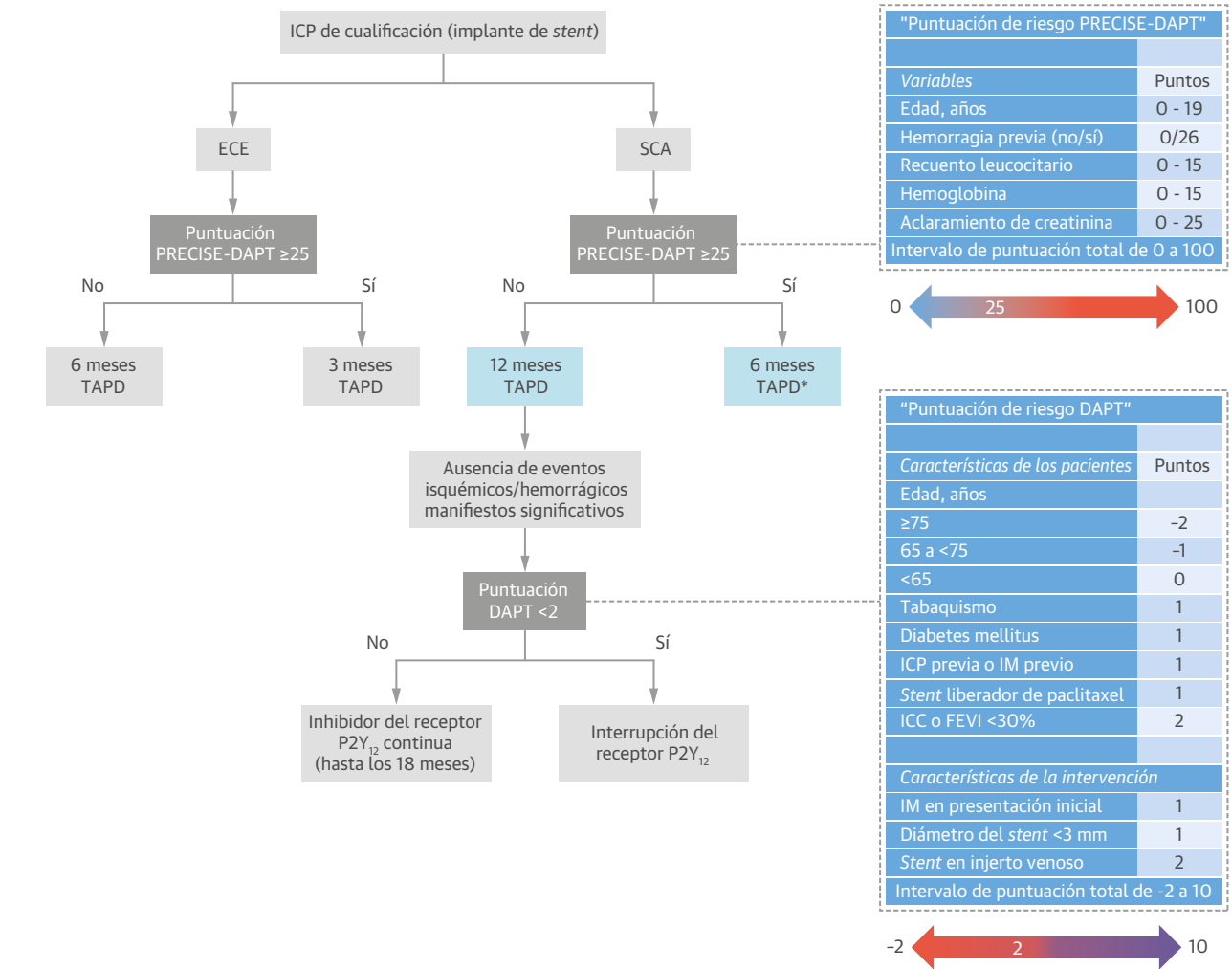
Los datos obtenidos del *National Cardiovascular Data Registry* indicaron que la tasa de hemorragias mayores tras la ICP es de un 1,7%, y que alrededor de la mitad tienen su origen en el lugar de acceso arterial y la otra mitad en otras localizaciones, las más frecuentes en el tubo digestivo (99). La incorporación progresiva de la vía de acceso radial en la práctica intervencionista ha reducido drásticamente los casos de hemorragia mayor (en su mayor parte de hemorragias asociadas al acceso vascular) en comparación con lo que sucede con el acceso femoral (100). Por otro lado, el control de los factores de riesgo hemorrágico modificables (por ejemplo, hipertensión, uso concomitante de fármacos antiinflamatorios, tratamiento de la gastritis) es de capital importancia para la prevención a largo plazo de los eventos hemorrágicos no originados en la zona de acceso (101).

El tratamiento de las complicaciones hemorrágicas en presencia de un implante de stent reciente plantea siempre un importante dilema. Aunque la agregación plaquetaria inhibida por el ácido acetilsalicílico puede restablecerse tras la transfusión de 2 a 5 unidades de plaquetas, resulta más difícil restablecer la función plaquetaria dependiente del difosfato de adenosina tras el empleo de un inhibidor oral (101). En los pacientes a los que se administra clopidogrel o prasugrel, las transfusiones de plaquetas pueden restablecer la función plaquetaria tan solo de 4 a 6 horas después de la última toma del fármaco (102). Sin embargo, en los pacientes tratados con ticagrelor, pueden ser necesarias ≥ 24 h de eliminación del fármaco para que las plaquetas trasfundidas puedan restablecer la competencia hemostásica (101). El efecto antitrombótico rápidamente reversible del canagrelor facilitaría la aplicación de una hemostasia rápida en caso de sangrado, simplemente “apagando” el bloqueo del receptor P2Y₁₂. Además, este fármaco permite a los médicos abordar la hemorragia de manera más conservadora si hay un riesgo elevado de TS (es decir, evitar el uso de transfusiones de plaquetas al tiempo que se mantiene inhibida la vía del TxA₂), con lo que se mantiene como mínimo una cierta protección del stent recién implantado. En la figura 7 se propone un algoritmo para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas.

CONCLUSIONES

Los 40 años de historia de la ICP están marcados por intentos continuados de reducir la TS y la RES. Aunque los SFA-1G redujeron la reestenosis asociada a los SMSR, hubo un aumento significativo de las TST que eclipsó este éxito. La reendotelización retardada, la inflamación cró-

FIGURA 6. Algoritmo combinado propuesto con el empleo de las puntuaciones de PRECISE-DAPT y DAPT para el manejo de la duración del TAPD tras el implante del stent



Las variables se obtienen en la ICP de cualificación o en estrecha proximidad con ella y se agregan a la puntuación final. El tabaquismo se definió por el hecho de fumar en el plazo de 1 año antes de la ICP. *Esta recomendación puede tenerse en cuenta si se implanta un SFA-2G/SFA-PB. Para más información, véase Yeh et al. (95) y Costa et al. (96). ECE = enfermedad coronaria estable; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; SCA = síndrome coronario agudo; otras abreviaturas como en la figura 1.

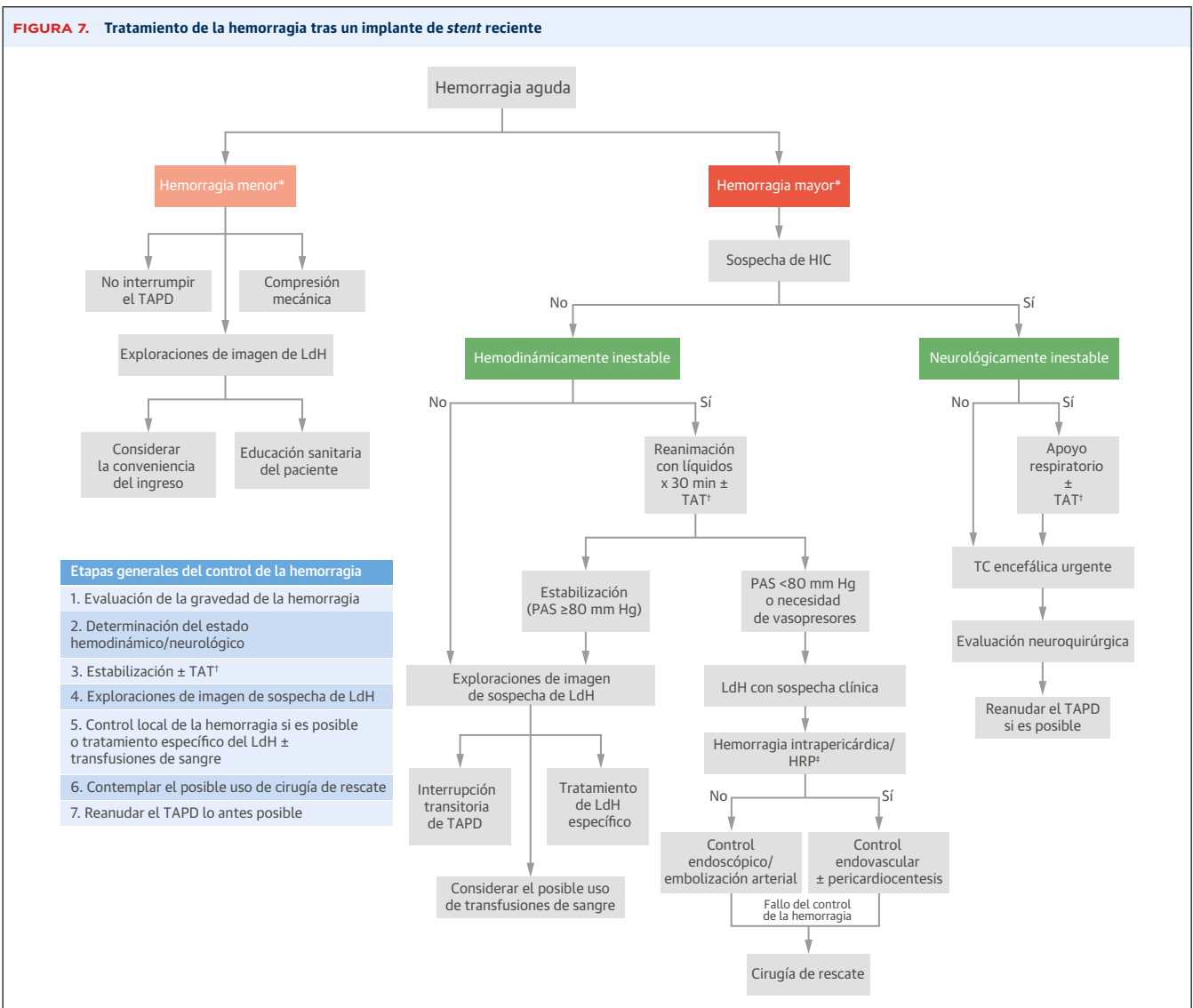
nica y la NA y la MS de aparición tardía se consideran las principales causas subyacentes en asociación con la TST/TSMT y se producen en relación con el tratamiento anti-proliferativo empleado.

El dogma de que los polímeros duraderos tienen un papel importante en el aumento de las tasas de TST/TSMT ha sido puesto en duda con el empleo de los SFA-2G. La notable superioridad de los SLE-CoCr/SLE-PtCr respecto a casi todos los demás SFA podría tener su origen en las propiedades únicas favorables de los fluoropolímeros permanentes utilizados en estos stents. Los SFA de polímero biodegradable con struts menos gruesos pueden ser una alternativa a los SFA-2G actuales.

Los BVS se encuentran todavía en su primera infancia, pero ciertamente abren el siguiente gran capítulo de la cardiología intervencionista. Sin embargo, el aumento de la TD va en contra de la "permanencia de estos dispositivos de acción transitoria" en el arsenal de herramientas terapéuticas. Es de esperar que se disponga pronto de nuevas generaciones de BVS poliméricos, con unos materiales más resistentes, struts menos gruesos y una mejor cinética de reabsorción.

El equilibrio entre eventos hemorrágicos y trombóticos con el TAPD prolongado parece ser más complejo. Con los SFA-2G, 6 meses de TAPD parecen ser suficientes para prevenir la mayoría de las TS. La aplicación de las

FIGURA 7. Tratamiento de la hemorragia tras un implante de stent reciente



La retirada de 1 o ambos fármacos antiagregantes plaquetarios debe considerarse siempre puesto que sitúa al paciente en un riesgo considerable de TS. Tratar la hemorragia localmente si es posible (por ejemplo, compresión en LdH, endoscopia, endovascular). *La hemorragia mayor incluye las siguientes: intracraneal, HRP, hemorragia que causa una incapacidad clínicamente relevante (por ejemplo, hemorragia intraocular con pérdida de visión), hemorragia que causa shock hipovolémico o hipotensión grave y debe sospecharse en presencia de un uso de GP IIb/IIIa. La hemorragia menor incluye las siguientes: GI, hemorragia de tracto GU, intraarticular, intramuscular, superficial, etc., pero no cumple los criterios de hemorragia mayor. †El tratamiento antitrombótico (TAT) puede incluir lo siguiente: suspender las infusiones intravenosas (por ejemplo, cangrelor, inhibidores de GP IIb/IIIa), infusión de antidotos antitrombóticos (por ejemplo, protamina, vitamina K, antidotos específicos, plasma fresco congelado, etcétera) y transfusiones de plaquetas. A diferencia de los anticoagulantes, no hay antidotos para los inhibidores plaquetarios. Las transfusiones de plaquetas se han utilizado ampliamente para mejorar la función plaquetaria en este contexto, pero no está claro el beneficio que pueda aportar. ‡Traslado urgente al laboratorio de cateterismo para coronariografía y control endovascular de la hemorragia, o perforación coronaria no detectada (más pericardiocentesis). GI = gastrointestinal; GP = glicoproteína; GU = genitourinario; HIC = hemorragia intracraneal; HRP = hemorragia retroperitoneal; LdH = lugar de la hemorragia; PAS = presión arterial sistólica; TC = tomografía computarizada; otras abreviaturas como en la **figura 1**.

puntuaciones PRECISE-DAPT y DAPT puede ayudar a los clínicos a personalizar la decisión respecto a la duración del TAPD. Los cardiólogos deben conocer cómo prevenir y tratar las complicaciones hemorrágicas tras el implante de un stent, al tiempo que se reduce al mínimo el riesgo de TS.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Luis A. Guzmán, Department of Cardiology, Virginia Commonwealth University, 1200 East Broad Street, 5th Floor, West Wing, Room #526, Richmond, Virginia 23298, Estados Unidos. Correo electrónico: luis.guzman@vcuhealth.org.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. 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;331:496-501.
2. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103:1967-71.
3. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
4. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004;109:1942-7.
5. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99:44-52.
6. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Lipinski MJ, Vetrovec GW. Recurrent angina after coronary revascularization: a clinical challenge. *Eur Heart J* 2007;28:1057-65.
7. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119:3198-206.
8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:34-78.
9. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
10. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting stents: is the paradigm shifting? *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1915-21.
11. Kang SH, Chae IH, Park JJ, et al. Stent thrombosis with drug-eluting stents and bioresorbable scaffolds: evidence from a network meta-analysis of 147 trials. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:1203-12.
12. Ali ZA, Gao RF, Kimura T, et al. Three-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold: individual-patient-data meta-analysis from the ABSORB randomized trials. *Circulation* 2018;137:464-79.
13. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, et al. Bioresorbable coronary scaffold thrombosis: multicenter comprehensive analysis of clinical presentation, mechanisms, and predictors. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:921-31.
14. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
15. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kapfenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
16. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
17. George BS, Voorhees WD 3rd, Roubin GS, et al. Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical and angiographic outcomes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:135-43.
18. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al., Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
19. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
20. Costa MA, Sabate M, van der Giessen WJ, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation* 1999;100:789-92.
21. Waksman R, Ajani AE, White RL, et al. Five-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *Circulation* 2004;109:340-4.
22. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115:1440-55; discussion 1455.
23. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.
24. Galloe AM, Kelbaek H, Thuesen L, et al. 10-year clinical outcome after randomization to treatment by sirolimus- or paclitaxel-eluting coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:616-24.
25. Capranzano P, Dangas G. Late stent thrombosis: the last remaining obstacle in coronary interventional therapy. *Curr Cardiol Rep* 2012;14:408-17.
26. Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, et al. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J* 2016;37:1208-16.
27. Adriaenssens T, Joner M, Godschalk TC, et al. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: a report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort). *Circulation* 2017;136:1007-21.
28. Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, et al. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography. *Circulation* 2016;133:650-60.
29. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007;115:2435-41.
30. Guagliumi G, Sirbu V, Musumeci G, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:12-20.
31. Takano M, Yamamoto M, Xie Y, et al. Serial long-term evaluation of neointimal stent coverage and thrombus after sirolimus-eluting stent implantation by use of coronary angiography. *Heart* 2007;93:1353-6.
32. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation* 2006;113:414-9.
33. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007;115:2426-34.
34. Attizzani GF, Capodanno D, Ohno Y, Tamburino C. Mechanisms, pathophysiology, and clinical aspects of incomplete stent apposition. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1355-67.
35. Mintz GS, Weissman NJ, Fitzgerald PJ. Intravascular ultrasound assessment of the mechanisms and results of brachytherapy. *Circulation* 2001;104:1320-5.
36. Shah VM, Mintz GS, Apple S, Weissman NJ. Background incidence of late malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation* 2002;106:1753-5.
37. Hassan AK, Bergheanu SC, Stijnen T, et al. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. *Eur Heart J* 2010;31:1172-80.
38. Foin N, Gutierrez-Chico JL, Nakatani S, et al. Incomplete stent apposition causes high shear flow disturbances and delay in neointimal coverage as a function of strut to wall detachment distance: implications for the management of incomplete stent apposition. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:180-9.
39. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701-5.
40. Chen JP. Safety and efficacy of the drug-eluting stent: a double-edged sword? *South Med J* 2008;101:174-8.
41. Hillen U, Haude M, Erbel R, Goos M. Evaluation of metal allergies in patients with coronary stents. *Contact Dermatitis* 2002;47:353-6.
42. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:175-81.
43. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1314-22.
44. Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *Eur Heart J* 2015;36:2147-59.

45. Yonetsu T, Kato K, Kim SJ, et al. Predictors for neoatherosclerosis: a retrospective observational study from the optical coherence tomography registry. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:660-6.
46. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Jacobi F, et al. Five-year optical coherence tomography in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with bare-metal versus everolimus-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9.
47. Lee SY, Hur SH, Lee SG, et al. Optical coherence tomographic observation of in-stent neoatherosclerosis in lesions with more than 50% neointimal area stenosis after second-generation drug-eluting stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e001878.
48. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, et al. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *J Am Coll Cardiol Intv* 2013; 6:914-22.
49. Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, et al. Safety and efficacy of everolimus- versus sirolimus-eluting stents: 5-year results from SORT OUT IV. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:751-62.
50. Toyota T, Shiomi H, Morimoto T, Kimura T. Meta-analysis of long-term clinical outcomes of everolimus-eluting stents. *Am J Cardiol* 2015;116: 187-94.
51. Kaiser C, Galatiús S, Erne P, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010;363:2310-9.
52. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:1242-52.
53. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. Long-term safety of drug-eluting and baremetal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 2496-507.
54. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet* 2016;387:357-66.
55. Ino Y, Kubo T, Tanaka A, et al. Comparison of vascular response between everolimus-eluting stent and bare metal stent implantation in ST-segment elevation myocardial infarction assessed by optical coherence tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:513-20.
56. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-360.
57. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
58. Iqbal J, Serruys PW, Silber S, et al. Comparison of zotarolimus- and everolimus-eluting coronary stents: final 5-year report of the RESOLUTE all-comers trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8: e002230.
59. Park KW, Kang SH, Kang HJ, et al. A randomized comparison of platinum chromium-based everolimus-eluting stents versus cobalt chromium-based Zotarolimus-Eluting stents in all-comers receiving percutaneous coronary intervention: HOST-ASSURE (harmonizing optimal strategy for treatment of coronary artery stenosis-safety & effectiveness of drug-eluting stents & anti-platelet regimen), a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 2805-16.
60. Sen H, Lam MK, Lowik MM, et al. Clinical events and patient-reported chest pain in all-comers treated with resolute integrity and Promus element stents: 2-year follow-up of the DUTCH PEERS (DURable Polymer-Based STent CHallenge of Promus ElemEnt Versus ReSolute Integrity) Randomized Trial (TWENTE II). *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:889-99.
61. Meredith IT, Teirstein PS, Bouchard A, et al. Three-year results comparing platinum-chromium PROMUS element and cobalt-chromium XIENCE V everolimus-eluting stents in de novo coronary artery narrowing (from the PLATINUM Trial). *Am J Cardiol* 2014;113:1117-23.
62. Piccolo R, Stefanini GG, Franzone A, et al. Safety and efficacy of resolute zotarolimus-eluting stents compared with everolimus-eluting stents: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8: e002223.
63. Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013;6: 777-89.
64. Vlachojannis GJ, Smits PC, Hofma SH, et al. Biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report from the COMPARE II Trial (Abulminal Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent). *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:1215-21.
65. Kaiser C, Galatiús S, Jeger R, et al. Long-term efficacy and safety of biodegradable-polymer biolimus-eluting stents: main results of the Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial-PROspective Validation Examination II (BASKET-PROVE II), a randomized, controlled noninferiority 2-year outcome trial. *Circulation* 2015;131:74-81.
66. Saito S, Valdes-Chavarri M, Richardt G, et al. A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *Eur Heart J* 2014;35:2021-31.
67. Kufner S, Byrne RA, Valeskini M, et al. Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease: final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial. *EuroIntervention* 2016;11:1372-9.
68. Zbinden R, Piccolo R, Heg D, et al. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable-polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularization: 2-year results of the BIOSCIENCE Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003255.
69. von Birgelen C, Kok MM, van der Heijden LC, et al. Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in all-comers with coronary artery disease (BIORESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:2607-17.
70. Kereiakes DJ, Meredith IT, Windecker S, et al. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002372.
71. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation* 2011; 123:779-97.
72. Kereiakes DJ, Onuma Y, Serruys PW, Stone GW. Bioresorbable vascular scaffolds for coronary revascularization. *Circulation* 2016;134: 168-82.
73. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2015;373: 1905-15.
74. Capodanno D, Gori T, Nef H, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOSH-EU registry. *EuroIntervention* 2015;10:1144-53.
75. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, et al. 3-year clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable coronary scaffolds: the ABSORB III trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2852-62.
76. Dudek D, Rzeszutko L, Onuma Y, et al. Vasomotor response to nitroglycerine over 5 years follow-up after everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017; 10:786-95.
77. Bangalore S, Bezerra HG, Rizik DG, et al. The state of the absorb bioresorbable scaffold: consensus from an expert panel. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:2349-59.
78. Stone GW, Abizaid A, Onuma Y, et al. Effect of technique on outcomes following bioresorbable vascular scaffold implantation: analysis from the ABSORB trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 2863-74.
79. Yamaji K, Ueki Y, Souteyrand G, et al. Mechanisms of very late bioresorbable scaffold thrombosis: the INVEST registry. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:2330-44.
80. Chan CY, Wu EB, Yan BP. Very late bioresorbable scaffold thrombosis caused by intraluminal scaffold dismantling. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:1844-7.

81. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
82. van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1399-409.
83. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009;30:2714-21.
84. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;382:1714-22.
85. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013;382: 614-23.
86. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-105.
87. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, et al. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics* 2008;9:1251-9.
88. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1082-115.
89. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357: 2001-15.
90. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 1045-57.
91. Kerneis M, Silvain J, Abtan J, et al. Platelet effect of prasugrel and ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:502-10.
92. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation* 2016;134: 1603-12.
93. Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1298-310.
94. Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018;391:41-50.
95. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016;315:1735-49.
96. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025-34.
97. Seropian IM, Angiolillo DJ, Zenni MM, Bass TA, Guzman LA. Should endovascular approach be the first line of treatment for retroperitoneal bleeding with hemodynamic shock following percutaneous intervention? A case series. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;90:104-11.
98. Freyhofner MK, Gruber SC, Grove EL, Weiss TW, Wojta J, Huber K. Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing. *Thromb Haemost* 2015;114:459-68.
99. Chhatrwalla AK, Amin AP, Kennedy KF, et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2013;309:1022-9.
100. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2481-9.
101. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
102. Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA, et al. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. *J Thromb Haemost* 2013;11:100-6.

PALABRAS CLAVE polímeros biodegradables, armazón vascular bioabsorbible, hemorragia, stent farmacológico, intervención coronaria percutánea, reestenosis de stent, trombosis de stent

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas complementarias en la versión de este artículo online.