



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”

BÚSQUEDA DE ALTERACIONES TROMBOGÉNICAS  
EN TROMBOSIS SUBAGUDA, TARDÍA Y  
REESTENOSIS DEL STENT

**T E S I S**  
**Q U E P R E S E N T A :**  
**DRA. ZAIRA YADIRA GARCÍA LÓPEZ**  
**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**  
**LA ESPECIALIDAD EN:**  
**C A R D I O L O G Í A**

ASESOR DE TESIS  
DR. RAÚL IZAGUIRRE ÁVILA

DR. FERNANDO GUADALAJARA BOO  
Director de Enseñanza

QFB EVELYN CORTINA DE LA ROSA  
Colaborador



MEXICO, D.F

OCTUBRE DE 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Agradecimientos**

**A mis padres por permitirme venir al mundo, darme su cariño, cuidado, educación así como su apoyo incondicional para lograr mi desarrollo como persona y profesionista.**

**A mis abuelos por sus sabios consejos.**

**A mis hermanos quienes han crecido conmigo y son las personas más importantes para mí.**

**Al Dr. Raúl Izaguirre Ávila por sus enseñanzas.**

**A la UNAM por haberme brindado una invaluable enseñanza académica**

**A Carlos Mauricio Paredes Fernández y todas las personas que me han guiado y enseñado durante la especialidad.**

**Gracias**

## INDICE

Antecedentes.....	5
Planteamiento del problema.....	34
Justificación.....	34
Objetivo.....	36
Hipótesis.....	36
Diseño.....	36
Material y métodos.....	37
Resultados.....	41
Discusión.....	58
Conclusiones.....	62
Bibliografía.....	64

## **ANTECEDENTES.**

El uso de la intervención percutánea coronaria (IPC) para tratar la enfermedad arterial coronaria (EAC) isquémica ha aumentado en los últimos dos decenios.

El éxito de la intervención, la seguridad y duración de la IPC han mejorado debido a la evolución tecnológica continua (endoprótesis con fármacos, dispositivos de protección distal), mejoría en la farmacología complementaria a lo largo del procedimiento (inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, inhibidores alternativos de la trombina, trombolíticos, inhibidores del receptor plaquetario ADP)<sup>1</sup>.

En 1994 Dotter y colegas introdujeron el concepto de un dispositivo endovascular, cuyo diseño inicial fue un resorte en anillo que se colocó en un modelo animal. En 1987 Sigwart fue el primero en implantar una endoprótesis en la arteria coronaria de un humano y Palmaz diseñó una endoprótesis en la que la expansión del balón fue utilizada para desplegarlo.

La angioplastia con balón o angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) la realizó por primera vez Andreas Gruentzing en 1997<sup>2</sup>, utilizando un prototipo (un catéter con un balón fijado a un cable). En la década posterior evolucionó rápidamente el diseño del equipo y la experiencia del operador, la IPC se amplió a pacientes con enfermedad de múltiples vasos, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) baja y otros trastornos médicos más graves. A pesar de estas mejoras, dos complicaciones importantes limitaron el uso generalizado de ACTP con balón:

---

- Primero fue el cierre brusco del vaso tratado, que se producía en el 5-8% de los casos y requerían una intervención de derivación arterial coronaria (IDAC) urgente en el 3-5%.

- El segundo fue la recidiva de los síntomas debido a la reestenosis del segmento tratado en el 15 –30% de los pacientes en los 6-9 meses siguientes de la intervención inicial.

La angioplastia con balón aumenta la luz coronaria al estirar y rasgar la placa aterosclerótica de la pared vascular y, en menor grado, al redistribuir la placa aterosclerótica a lo largo de su eje longitudinal. Aunque la isquemia disminuía generalmente (>90%) tras la angioplastia con balón en las primeras series, la retracción elástica de la pared vascular estirada dejaba una estenosis promedio residual (del 30-35%), de forma que cuanto mayor era la estenosis residual, mayor era la recidiva posterior. Antes de disponer de las endoprótesis, el proceso de estiramiento dejó disecciones coronarias que se propagaban y daban lugar a cierre brusco en el 5-8% de los pacientes.

Las endoprótesis coronarias han revolucionado la práctica de la cardiología intervencionista. La idea de una férula endoluminal temporal para apoyar un vaso periférico ocluido la introdujo Charles Dotter hace 40 años, pero no fue practicada hasta que se realizó la primera intervención coronaria humana en 1986<sup>2</sup>.

En agosto de 1994 la cardiología a nivel mundial cambió dramáticamente para mejorar. Después de una investigación científica intensa, la FDA evaluó y autorizó el stent Palmaz-Schatz para su uso en pacientes de Estado Unidos. Hasta el año 2000 más de 30 tipos de stents se han implantado en la circulación coronaria: los tipos de stents se clasifican de acuerdo a:

- su composición ( acero inoxidable, tantalum, nitinol)
- su arquitectura ( tubo ranurado, superpuesto en una guía) y - por el modo de implantación (autoexpandible, expandible con balón).

En teoría el stent coronario perfecto debe fabricarse de un material relativamente no trombogénico y tener la suficiente flexibilidad en su estado no expandido para permitir su paso a través de los catéteres guía y vasos tortuosos. A pesar de su flexibilidad y bajo perfil en su estado colapsado, debe tener una configuración una vez expandido de tal manera que proporcione un soporte uniforme a la pared del vaso con baja retracción y máxima fuerza o resistencia radial.

En resumen, el stent debe ser lo suficientemente radio-opaco para permitir su visualización fluoroscópica pero no tan opaco que impida visualizar los detalles vasculares importantes. Todos los stents coronarios probados clínicamente han sido construidos de acero inoxidable tantalum, nitinol y cobalto/platino.

La mayor experiencia ha sido con acero inoxidable. Aunque cada diseño es único, estos pueden dividirse en amplias categorías basadas sobre si son expandibles con balón o autoexpandibles y subcategorizarse de acuerdo a su arquitectura (enrollado, tubo, híbrido etc.) estos se conocen como stent de metal<sup>3</sup>. Fig. 1

---

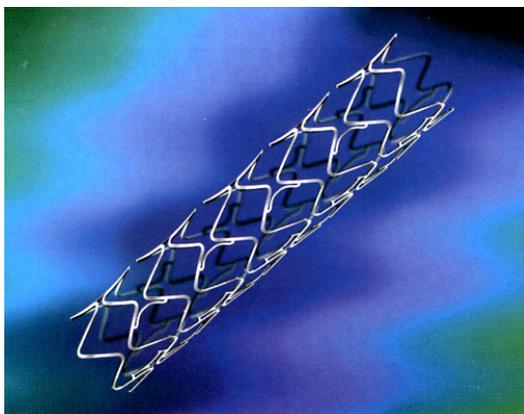


Fig. 1. Stent de metal.

Dos grandes estudios, el STRESS ( A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease) y BENESTENT (A comparison of ballon-expandable-stent implantation with ballon angioplasty in patients with coronary artery disease) comprueban que este producto (stent) reduce la reestenosis.

Con el advenimiento de estos dispositivos se disminuyó la trombosis y reestenosis pero no se logró desaparecer.

La trombosis continuaba siendo una complicación importante. Al producir fármacos antiagregantes plaquetarios se creyó que una de las complicaciones más importantes (trombosis del stent) había sido superada. El Ticlid (ticlopidina), un inhibidor del receptor plaquetario ADP, reducía la incidencia de trombosis subaguda del stent a menos del 1% demostrada en el estudio STARS (clinical and angiographic results from the stent anticoagulation regimen study) comparada con el 3.4% reportada en los estudios STRESS y 3.5% en el BENESTENT<sup>4</sup>.

---

A pesar de los avances en tecnología y en el tratamiento farmacológico en cardiología intervencionista, la trombosis subaguda del stent (TSAS) sigue siendo del 0.17% al 3.5%<sup>5</sup>, la tardía de 0.35 - 4%<sup>6</sup> y la reestenosis del 15-30%<sup>7</sup> frecuencia. Esta que depende de variables angiográficas y clínicas.

### **Trombosis subaguda del stent**

La definición de la trombosis subaguda del stent varía de acuerdo a los diferentes Estudios. En general se considera como la oclusión trombótica del stent que se presenta desde un día hasta un mes (incluyendo o excluyendo las primeras 24 horas).

La trombosis del stent es un proceso multifactorial, aunque el mecanismo fisiopatológico no ha sido totalmente aclarado, múltiples factores están implicados en el desarrollo de esta complicación<sup>8</sup>.

a) La primera categoría importante consiste en los factores relacionados al dispositivo (o trombogenicidad del stent), incluyendo el material del stent, diseño, superficie, cubierta e interacción con la terapia adjunta (incluyendo la braquiterapia intracoronaria).

El stent de metal se ha asociado a mayor riesgo de trombosis comparado con los stents cubiertos con fármacos antiproliferativos. El mecanismo de acción de éstos

---

fármacos antiproliferativos es la disminución de depósito de fibrina densa corroborada por braquiterapia intracoronaria.

b) El segundo grupo comprende al paciente o factores específicos de la lesión, estos incluyen: tamaño del vaso, síndrome coronario agudo y/o angina inestable, características de la placa, actividad plaquetaria local y de la coagulación, flujo sanguíneo coronario y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Cheneau et al<sup>9</sup> observaron que la trombosis subaguda se presentaba principalmente en lesiones no calcificadas. Propusieron que un diámetro inadecuado postprocedimiento solo o en combinación con otras lesiones morfológicas anormales (disección, trombo o prolapso tisular) relacionadas al procedimiento contribuyen a este fenómeno.

Se han encontrado factores de riesgo dependientes del estado del paciente que se han asociado a la trombosis subaguda del stent, entre los que destacan la edad y diabetes mellitus de manera importante.

Un polimorfismo en el gen de la glucoproteína IIIa ( $PA2$ ) puede también estar asociado a un mayor riesgo de trombosis<sup>10</sup> aunque otros estudios refieren que la presencia aislada de alelos heterocigotos del  $PA2$  no está asociada con un incremento en el riesgo de resultados adversos a 30 días después de la colocación del stent intracoronario. Se ha sugerido un probable aumento del riesgo en pacientes homocigotos para el alelo del  $PA2$ , lo cual se debe confirmar con series más grandes de pacientes<sup>11</sup>.

---

El fibrinógeno es otro marcador de riesgo de trombosis que se ha asociado a un mayor riesgo de eventos cardiacos después de la colocación de dispositivos intracoronarios<sup>12,13</sup>.

Estos factores de riesgo son frecuentemente difíciles de modificar inmediatamente, pero si se identifican, se puede dar una terapia farmacológica más completa.

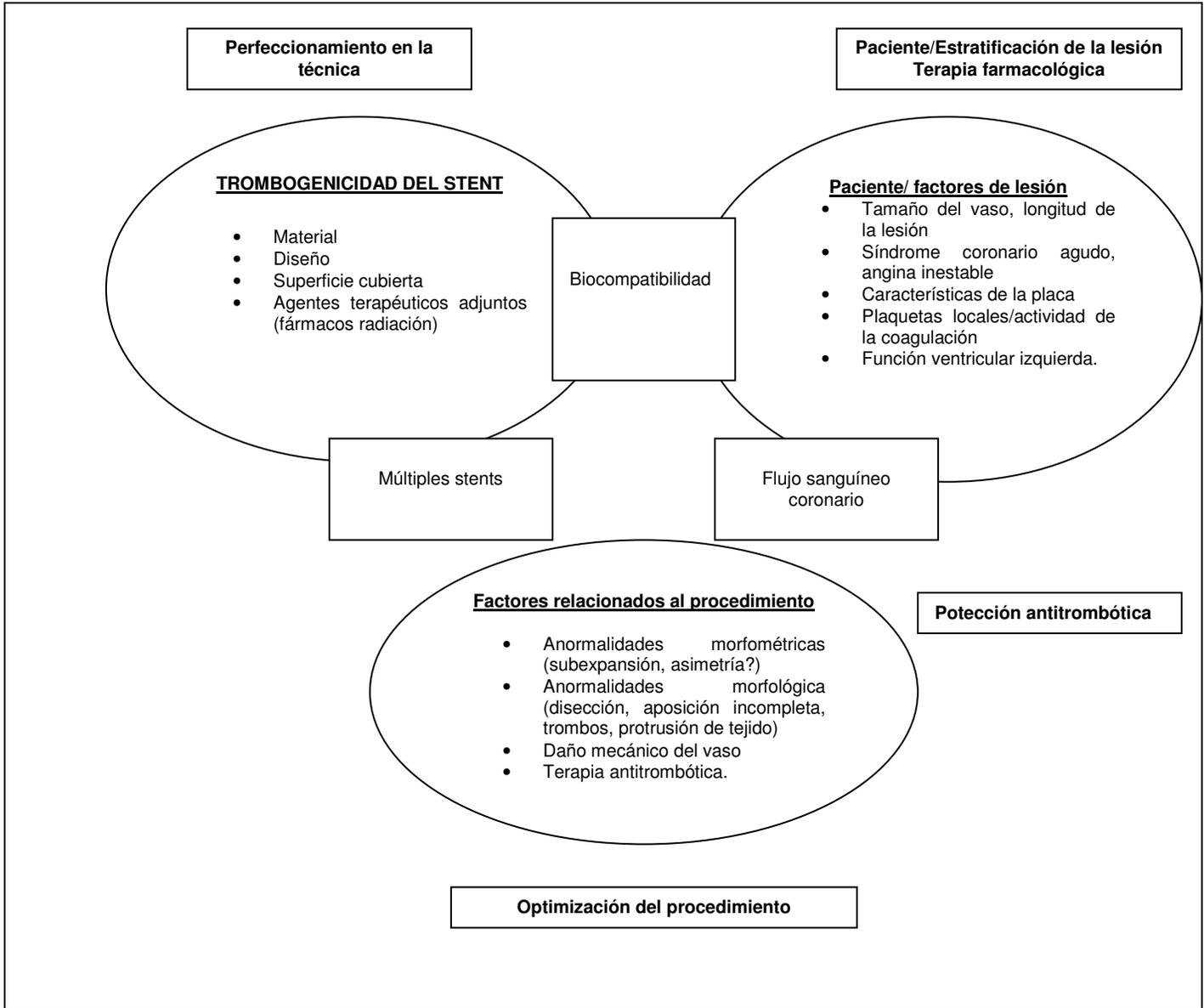
En pacientes que reciben de manera estándar clopidogrel y aspirina 30 días después de la colocación del stent, se ha documentado una reducción en la actividad plaquetaria del 30% en relación a la actividad basal. Estos datos sugieren la insuficiente inhibición plaquetaria a un mes de iniciado el tratamiento. La importancia de estos hallazgos debe ser investigada para establecer la potencial asociación entre insuficiente inhibición, trombosis del stent y reestenosis<sup>14</sup>.

c) La tercera categoría incluye los factores relacionados al procedimiento.

Entre estos se han propuesto:

- pequeño lumen al final del procedimiento (stent subexpandido) y
- disecciones residuales. Fig. 2.

---



**Fig. 2.** Múltiples factores involucrados en el desarrollo de la trombosis del stent

También se ha investigado la influencia del ciclo circadiano en la trombosis subaguda del stent. El infarto del miocardio, la enfermedad cerebrovascular y la tromboembolia pulmonar varían de una manera circadiana con un incremento en la frecuencia entre la mañana y el medio día. La oclusión trombótica vascular es la principal causa de estas enfermedades y su fisiopatología puede estar relacionada con un estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis durante la mañana.

Para confirmar esta hipótesis se realizó un estudio donde se confirmó la relación entre el ciclo circadiano y la trombosis subaguda del stent; ésta se presenta con más frecuencia entre las 6:00 AM y las 12:00 PM<sup>15</sup>.

### **Trombosis tardía y muy tardía del stent.**

La trombosis tardía se define como la oclusión trombótica después de un mes de haberse realizado la colocación del stent; la incidencia para tal complicación, tanto en stent de metal como del stent medicado, es del 0.4% y 0.5% respectivamente<sup>16</sup>.

En los últimos años, a pesar del avance en tecnología de los stents medicados, se han reportado oclusiones trombóticas muy tardías. Se presentan posterior a un año de haberse colocado el dispositivo, a pesar de estar con tratamiento antiagregante; la incidencia es del 0.35%<sup>6</sup>.

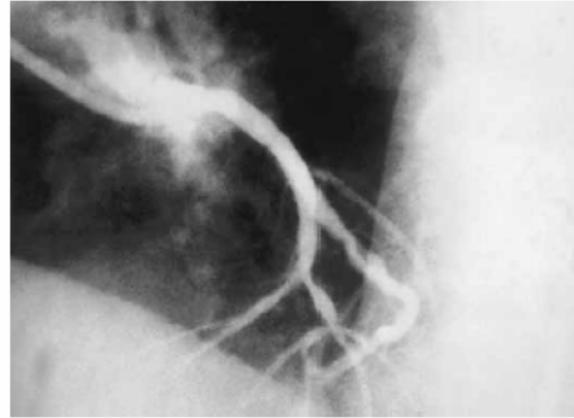
El mecanismo fisiopatológico no está claro, pero algunas descripciones de ultrasonido intracoronario han encontrado una inusual respuesta vascular hacia el stent medicado (una importante remodelación positiva en toda la extensión de

---

vaso), provocando una impresionante e incompleta adhesión del stent que finalmente causa trombosis e infarto<sup>17</sup>. Fig 3 y 4.



**Fig. 3.** Oblicua anterior derecha. Oclusión total (flujo TIMI 0) Del segmento medio de la Descendente Anterior. Oclusión total proximal de la primera obtusa marginal. Tomado de *Cardiology* 1998;90:306.



**Fig. 4.** Oblicua anterior izquierda con cráneo. Resultado posterior a ACTP + stent al segmento medio de la descendente anterior, dilatación de primera diagonal y reapertura de primera marginal. Tomado de *Cardiology* 1998;90:306.

La reestenosis se define como la oclusión crónica desde 1 mes hasta 33 meses, después de colocado y se presenta en el 24% de los pacientes.

Se han utilizado numerosas definiciones angiográficas basadas en estudios clínicos y sobre cambios absolutos en el mínimo diámetro luminal durante el seguimiento angiográfico.

La definición angiográfica de reestenosis es:

- Un aumento de  $\geq 30\%$  del diámetro del vaso inmediatamente postangioplastía.

---

- Un diámetro inicial de estenosis < 50%. Después de la angioplastía un incremento  $\geq 70\%$  en seguimiento angiográfico.- Aumento en el diámetro de estenosis en el seguimiento angiográfico del 10% del valor preangioplastía.
- Una pérdida de > 50% del incremento de la íntima en el diámetro de estenosis postangioplastía.- Un diámetro postangioplastía <50% con incremento > 50% en el seguimiento angiográfico.
- Disminución en el mínimo diámetro luminal en la lesión de 0.72 mm inmediatamente postangioplastía en el seguimiento angiográfico.

La reestenosis se debe a una exagerada proliferación de la neointima. Fig. 5. Los dispositivos metálicos al expandirse provocan el reclutamiento de plaquetas y macrófagos. Las citocinas y los factores de crecimiento también contribuyen a la proliferación del músculo liso.

En adición, la transcripción de los genes de las metaloproteinasas inducen el crecimiento celular, remodelación de la matriz extracelular y migración de células de músculo liso.



**Fig. 5.** Oclusión casi total que representa la hiperplasia de la capa neointima. Tomado de *Circulation* 2002; 106: 2734-2740.

La combinación de estos factores resulta en un grave estrechamiento luminal varios meses después de la colocación del dispositivo<sup>18</sup>.

A partir de los 10-15 minutos después de colocado el stent, el reclutamiento de leucocitos puede detectarse a nivel del segmento coronario dañado por el dispositivo; la invasión de leucocitos (principalmente macrófagos y linfocitos T) está también asociada a depósito masivo de plaquetas (trombo mural), lo que produce un aumento significativo en la expresión de una variedad de ligandos sobre la superficie celular; las plaquetas activan su receptor a fibrinógeno y los neutrófilos regulan su expresión de los receptores de superficie.

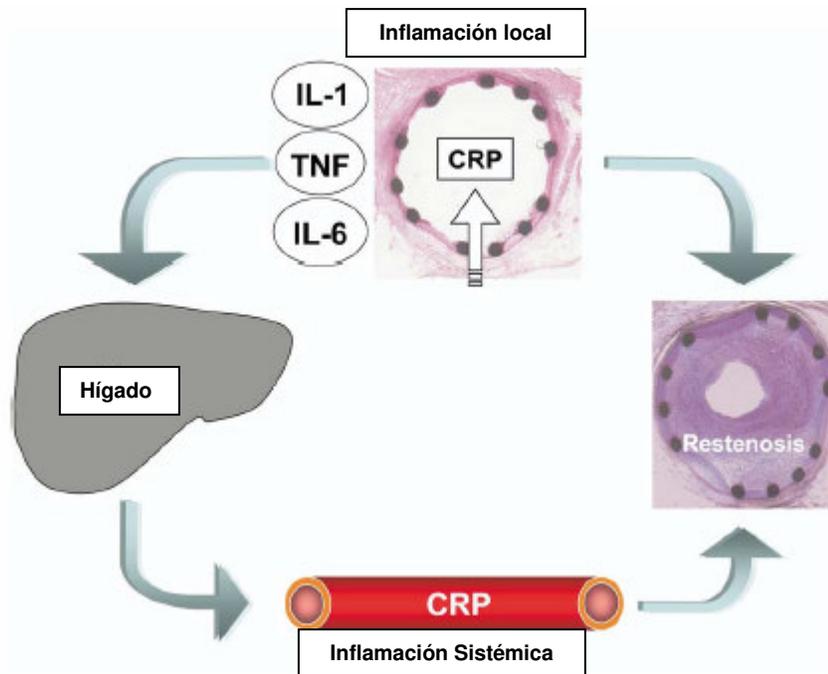
Durante las primeras cuatro semanas ya se puede observa en el stent un nuevo endotelio (neoíntima) con mínima matriz extracelular que lo cubre.

El reclutamiento de células inflamatorias en el stent está causado por una secreción local y poderosa de moléculas quimioatrayentes (factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-6) desde las células endoteliales dañadas y leucocitos. En pocas horas, estos mediadores promueven la producción de proteína C reactiva (PCR) y otras moléculas inflamatorias en el hígado, que rápidamente aumentan en la sangre y pueden directamente amplificar la respuesta inflamatoria local y ésta a moléculas inflamatorias sistémicas.

Recientemente, también se ha demostrado la producción local de PCR.<sup>19</sup> La magnitud de la respuesta inflamatoria local puede afectar el proceso de reestenosis.

---

Los pacientes con mayor secreción de IL-6 tiene mayor riesgo de reestenosis. Ciertos polimorfismos genéticos con incremento de IL-1 (molécula antiinflamatoria) tienen menor riesgo de ésta. Fig. 6.



**Fig. 6.** A partir de los 10-15 minutos después de colocado el stent, el reclutamiento de leucocitos puede ser detectado en el segmento coronario dañado por el stent. La invasión de leucocitos también está asociado con depósito masivo de plaquetas activadas. El reclutamiento de células inflamatorias a nivel del stent está ocasionado por secreción local de poderosas moléculas quimioatrayentes, factor de necrosis tumoral (TNF), e IL-1 e IL-6 por células endoteliales dañadas y leucocitos. Dentro de pocas horas, estos mediadores promueven la producción de proteína C reactiva (PCR) y otras moléculas inflamatorias en el hígado, que rápidamente aumentan en la sangre y pueden directamente amplificar la respuesta inflamatoria local y esta a moléculas inflamatorias sistémicas. Recientemente también ha sido demostrada la producción local de PCR. Tomado de *Am J Cardiol* 2005; 96 [suppl]: 65L-70L.

La magnitud y persistencia de la inflamación desencadenada por el stent parece estar relacionada con una susceptibilidad individual<sup>19</sup>.

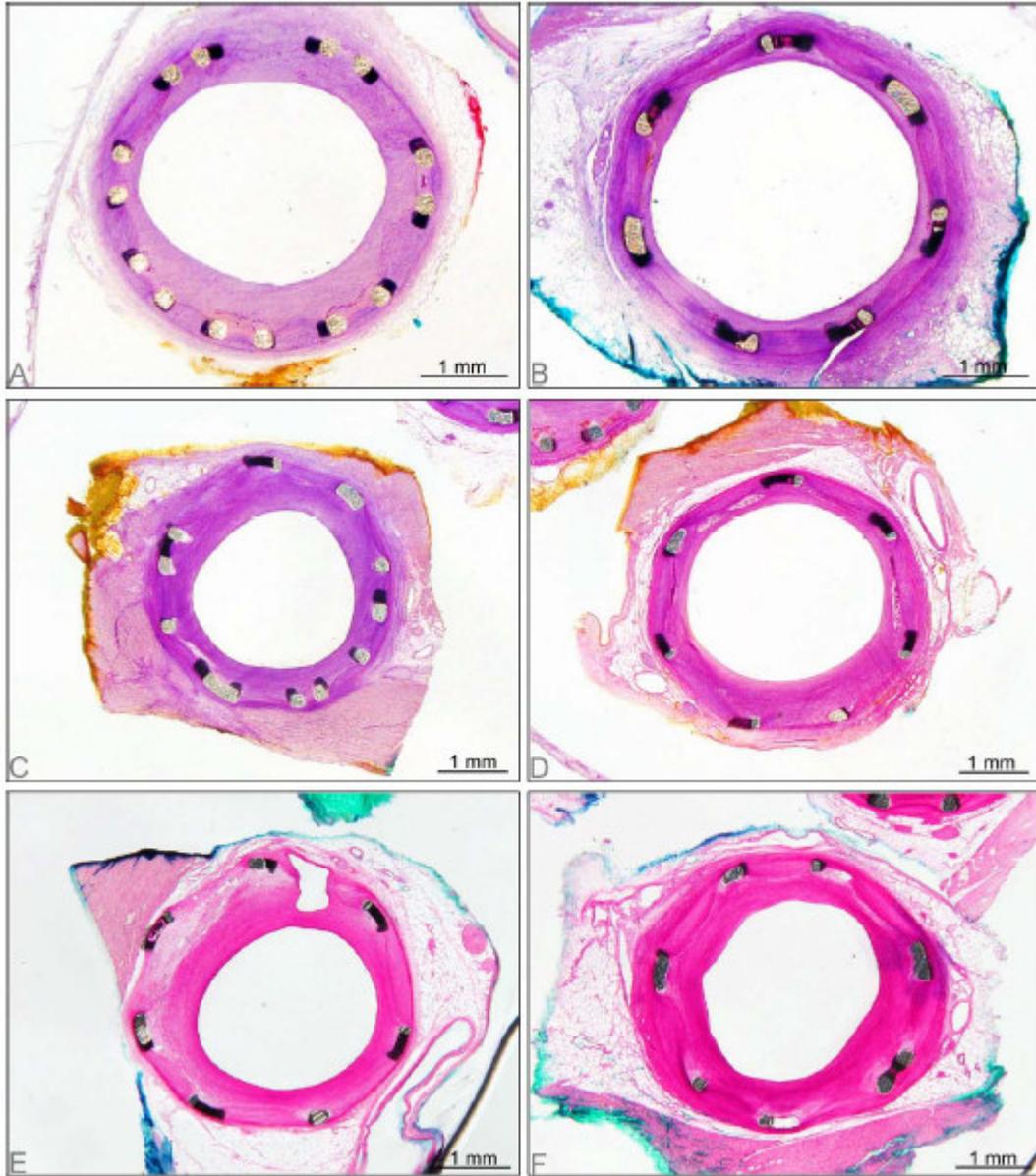
La presencia de disfunción endotelial relacionada a un defecto en la producción y actividad de óxido nítrico acelera la reestenosis. Además, la resistencia a la

---

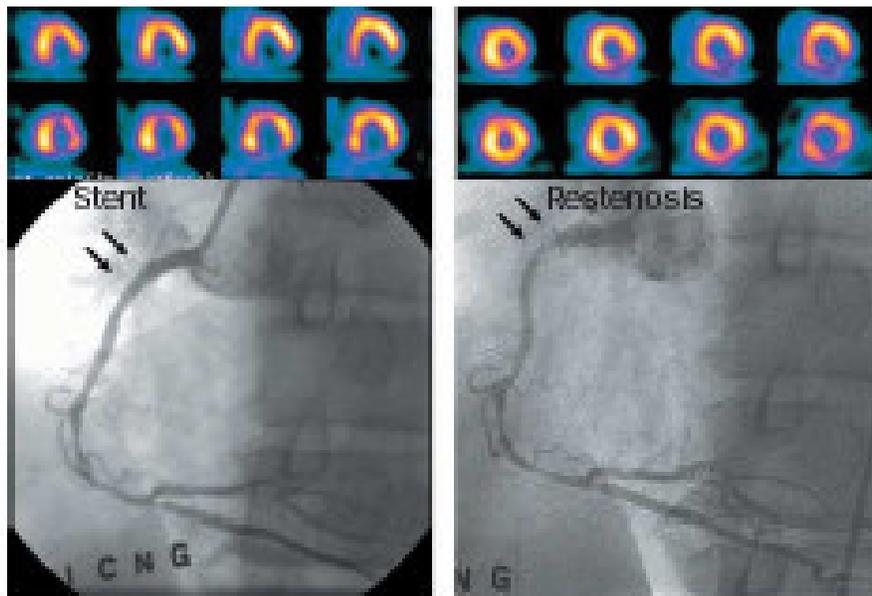
insulina y la disfunción endotelial son importantes marcadores en el desarrollo de reestenosis después de la colocación del stent. Fig. 7 y 8.

La leptina, una hormona relacionada con el metabolismo de las grasas y la resistencia a la insulina, ha sido reconocida como un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria<sup>20</sup>.

---



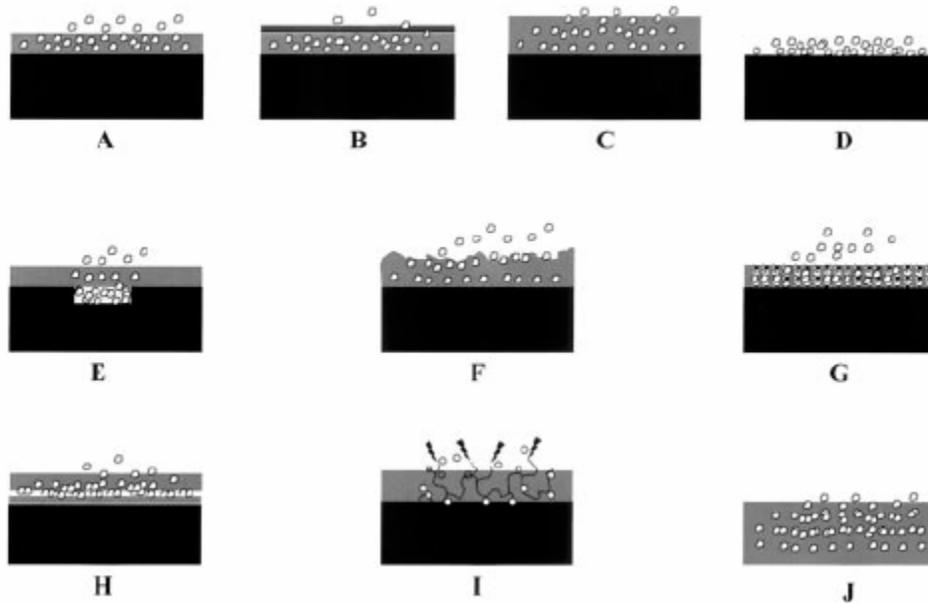
**Fig. 7.** Fotografías de 30,90 y 180 días después de la colocación de un stent medicado en arterias coronarias de porcinos. A 30 días el área neointimal es mayor en el stent metal (A) comparada con el stent medicado (B). A 90 y 180 días el área neointima y morfología son iguales en el stent metal (C, 90 días y E, 180 días) comparado con el stent medicado D, 90 días y E, 180 días). *Tomado de Cardiovascular Research 63 (2004) 617-624.*



**Fig. 8.** Coronariografía de arteria coronaria derecha con colocación de stent proximal. Seis meses de seguimiento se observa una reestenosis intrastent.  
 Tomado de *Lancet* 2004;363: 751-756.

Para abatir esta complicación, en el año 2000 se crearon los stents medicados. Éstos actúan a través de fármacos antiproliferativos colocados en una superficie de polímero a través de la cual son secretados y controlados directamente en la pared del vaso. Están asociados con un retardo en la endotelización (basada en la interferencia con la división celular por medio de fármacos que interrumpen el ciclo celular de la fase G1-S: sirulimus, evelolimus, zotarolimus, ciclosporina, tracolimus, micofenolato). El stent cubierto con estos medicamentos ha demostrado disminuir la trombosis subaguda, y reestenosis, pero en los 4 años que se ha probado su uso, hay una tendencia a desarrollar más trombosis muy tardía que con el stent de metal<sup>21,22</sup>. Fig.9.

---



**Fig.9.** Representación esquemática de las diferentes modalidades de plataformas en stents recubiertas con fármacos. A. secreción por difusión. B. Por difusión a través de una cubierta adicional de polímero. C. Secreción por trasudación de la cubierta. D. Secreción no basada en polímero. E. Carga del fármaco en reservorio del stent. F. Secreción por erosión. G. Fármaco cargado en reservorios (nanoporos) de cubierta. H. Fármaco cargado entre cubiertas (Sandwich). I. Fármaco conjugado con acción enzimática. J. Stent con polímero biodegradable. *Tomado de Circulation, 2003; 107:2274-2279.*

## HEMOSTASIA

Hay dos sistemas en el humano que tienden a mantener el equilibrio hemostático: el de la coagulación que evita, ante una lesión, la hemorragia excesiva, y el sistema fibrinolítico que limita la magnitud del coágulo. Los dos mecanismos son estructuralmente muy similares: pueden ser activados por un mecanismo intrínseco y/o extrínseco para producir una enzima activa. Por otra parte en ambos sistemas, un conjunto de inhibidores condicionan el equilibrio y limitan el proceso. Mientras que en la coagulación la trombina es la enzima central la plasmina lo es para la fibrinólisis. La primera deriva de una proteína inactiva circulante en el plasma, la protrombina, la segunda deriva por activación del plasminógeno plasmático, también por sí inactivo. La trombina determinará la transformación del fibrinógeno en fibrina y, si su acción no es limitada por los inhibidores y las condiciones se hallan modificadas, se produce la trombosis.

La plasmina producirá la digestión del fibrinógeno y de la fibrina: si hay un defecto de inhibidores fibrinolíticos la hemorragia puede ser la patente clínica más recuente. La ausencia o disminución en la concentración o en la actividad de los inhibidores del sistema de coagulación condicionarán, por el contrario, una tendencia trombótica.

Pero es seguramente la plaqueta la que interviene prioritariamente en la hemostasia cuando se produce una lesión, extrínseca o intrínseca, de un vaso, especialmente arterial. Formando el tapón plaquetario, la fibrina completará la estructura básica para la detención de una potencial hemorragia.

## **Mecanismos de la coagulación.**

Los mecanismos de la coagulación está compuesto por distintos zimógenos plasmáticos que circulan en forma inactiva. Estos son los factores de la coagulación que se activan secuencialmente dando lugar a la formación de enzimas activas que culminan con la formación de trombina, que al actuar sobre el fibrinógeno forma la malla de fibrina. Este proceso ocurre en forma de cascada y, aunque se han descrito dos mecanismos de activación, uno intrínseco y otro extrínseco, existen interconexiones y sistemas de retroalimentación positivos y negativos entre ellos que lo hacen un mecanismo complejo.

### **Mecanismo intrínseco.**

Se inicia por la activación de la llamada fase de contacto en la que intervienen cuatro proteínas plasmáticas: Factor XII (FXII), precalicreína (PreC), Factor XI (FXI) y cininógeno de alto peso molecular (QAPM). Los tres primeros son serino-proteasas y el último un cofactor no enzimático. La activación del mecanismo se inicia con la unión del FXII a superficies extrañas cargadas negativamente, por ejemplo, “*in vivo*” el colágeno subendotelial que queda al descubierto cuando se lesiona el endotelio vascular, los complejos antígeno-anticuerpo, las endotoxinas, ciertos lípidos, etc. e “*in vitro*” las cargas negativas del vidrio, el celite, caolín, etc.

Sobre esta superficie se produce una autoactivación: el zimógeno de FXII sufre un cambio conformacional y se transforma en una serino-proteasa activa (FXIIa).

Para poder explicar la aparición de las primeras moléculas del factor XIIa, debemos aceptar que el FXII nativo tiene una débil actividad enzimática propia responsable de la autoactivación. El factor XII, por ruptura del enlace arginina-valina, se convierte en FXIIa o alfa FXIIa que posee 2 cadenas unidas por puentes disulfuros: una liviana donde se encuentra el sitio activo serina y otra pesada que conserva la propiedad de fijarse a superficie negativa. Una posterior ruptura, da lugar a la formación del beta FXIIa. Este se halla en fase fluida siendo por ello menos efectivo que el alfa FXIIa para la activación del factor XI, que es una reacción estrictamente de superficie.

Los cininógenos de alto peso molecular concentran precalicreínas y FXI sobre la superficie. Allí, el FXIIa ya unido, transforma las precalicreínas en calicreínas y el FXI en FXIa. Se produce luego una activación recíproca de las calicreínas que generan más FXIIa potenciando su propia activación en una reacción que se amplifica varias veces y conduce a la formación de suficiente cantidad de FXIa.

Las calicreínas se disocian de la superficie negativa, mientras que el FXI permanece unido separándose tardíamente. Las calicreínas también pueden actuar sobre los cininógenos de alto peso molecular liberando bradicinina que activa el sistema de las cininas y del complemento, responsables de los fenómenos inflamatorios.

El FXIIa, además de iniciar la vía intrínseca de la coagulación, posee otras dos acciones: activa el Factor VII (FVII) de la vía extrínseca y activa el sistema fibrinolítico a través de la activación del plasminógeno.

Activado el FIX actúa sobre el factor IX (FIX) en una reacción dependiente de calcio formando el FIXa. El factor IXa junto con los factores II, VII, X, Proteína C y Proteína S, forman las llamadas proteínas vitamina K dependientes con actividad coagulante inhibidora. Otras proteínas K dependientes que no inciden sobre la coagulación, son la osteocalcina, la aterocalcina y las proteínas M y Z.

El FIXa forma un complejo enzimático con los fosfolípidos, el calcio y el factor VIII para transformar el FX en FXa. Los fosfolípidos ofrecen la superficie y el calcio los puentes de unión con los factores IX y X. El FVIII es el cofactor que acelera la velocidad de reacción unas 1000 veces, la trombina en pequeñas cantidades y el factor Xa incrementan la actividad del FVIII y constituye otro ejemplo de retroalimentación positiva. A partir del FXa se inicia la vía final común.

### **Mecanismo extrínseco.**

Se inicia cuando la sangre entra en contacto con elementos tisulares. Un factor tisular (tromboplastina), relacionado con los microsomas y las membranas celulares, compuesto por fosfolípidos y una reacción proteica, se combina en forma estequiométrica con el factor VII de cadena simple, en presencia de calcio iónico formando un complejo enzimático capaz de activar al FVII en FVIIa de dos cadenas que es más activo que el FVII nativo. Así se amplifica varias veces la activación del FX y del FIX; un nuevo ejemplo de retroalimentación positiva.

A nivel de este complejo se producen cortocircuitos de activación en ambas vías. Como ya mencionamos el FIX, además de ser activado por el FXI, es activado

por el FVIIa. A su tiempo, este último se puede activar por el FIXa, por el FXa, por el FXIa o por el complejo FXIIa-calicreína.

Sin embargo, pese a estas interrelaciones, cuando se altera la hemostasia por déficit de algún factor de las vías de activación, el defecto no es compensado por la integridad de la otra vía.

### **Vía final común.**

Se inicia con la activación del FX tanto por la vía intrínseca como por la extrínseca. El FX se activa en forma secuencial sufriendo dos escisiones consecutivas. El FXa resultante forma un complejo con los fosfolípidos, el calcio y el factor V (FV) llamado protrombinasa. El FV es el cofactor de la reacción y su actividad es incrementada por la trombina. Por sus grupos hidrofóbicos se fija a la superficie hidrofílica de los fosfolípidos a la que también se unen por sus residuos gama-carboxi-glutámicos, el FX y el FII. La protrombinasa actúa sobre la protrombina y produce una primera escisión en la unión arginina-treonina, libera el fragmento 1-2 queda un producto intermedio, la pretrombina, que por una segunda proteólisis dará lugar a una molécula de dos cadenas unidas por un puente disulfuro, que es la trombina. La misma trombina ejerce una retroalimentación negativa actuando sobre la protrombina liberando únicamente el fragmento 1; de esta manera impide que la protrombina se active completamente por acción del FXa. La trombina es la enzima coagulante por excelencia. Una vez formada actúa sobre el fibrinógeno para formar la malla de fibrina, sobre los co-factores V y VIII aumentando su actividad y sobre el factor XIII, factor estabilizador de la fibrina. Participa además, en la adhesividad y agregación plaquetaria.

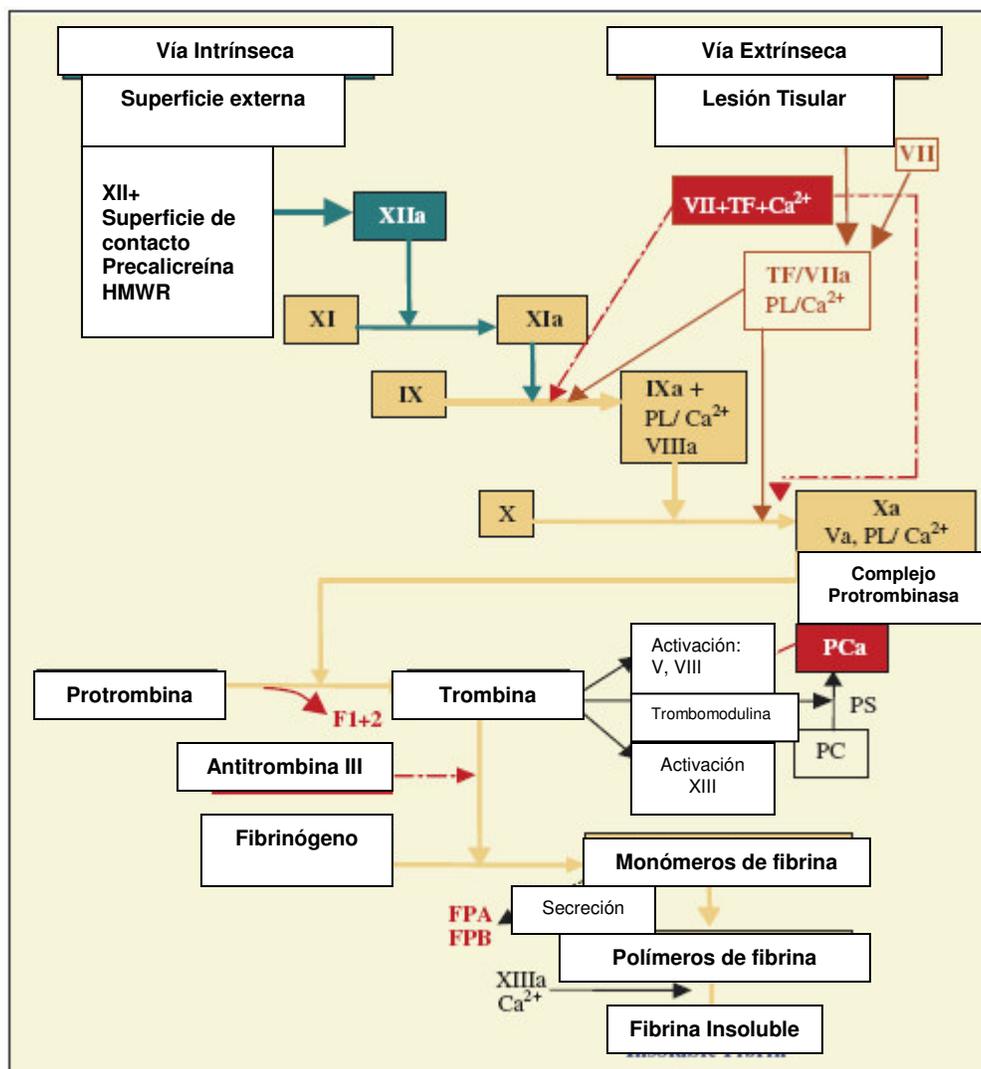
Al mismo tiempo la trombina constituye un mecanismo regulador de los fenómenos trombóticos al activar el sistema de inhibidores fisiológicos de la coagulación, el de la proteína C y proteína S que por proteólisis inactivan los factores Va y VIIIa. Por este mecanismo la trombina disminuye su actividad coagulante y constituye una auto-regulación del sistema. También concentraciones muy bajas de trombina favorecen la producción del factor relajante derivado del endotelio, sustancia relajante del músculo liso (óxido nítrico). Además, la trombina intervendría en otros procesos: en la inflamación aumentando la permeabilidad endotelial, estimularía la reabsorción ósea, favorecería la angiogénesis y la proliferación celular.

### **Formación y estabilización de la fibrina.**

El fibrinógeno es un dímero donde cada monómero está constituido por tres cadenas distintas:  $\alpha$  A,  $\beta$  B y  $\gamma$ . De acuerdo a la estructura terciaria del fibrinógeno podemos considerar la existencia de 3 dominios. El nódulo central constituye el dominio correspondiente a los extremos amino-terminales (dominio E) y a los laterales se hallan unidos los dominios correspondientes a los extremos carboxi-terminales (dominio D) unidos al central por las cadenas enrolladas en el  $\alpha$  hélice. A y B son los fibrinopéptidos con densidad de carga negativa que producen repulsión entre las moléculas de fibrinógeno. La trombina escinde una unión arginino-glicina en el extremo amino-terminal liberando el péptido A de la cadena  $\alpha$  y posteriormente el B de la  $\beta$ . Así se forman los monómeros que una vez

separados de los fibrinopéptidos, polimerizan por uniones tipo hidrógeno de manera termino-terminal y término-lateral formando un gel soluble: la fibrina.

Los polímeros adquieren una mayor cohesión y estabilidad cuando actúa sobre ellos el Factor XIII (FXIII) previamente activado por trombina que introduce enlaces covalentes entre los monómeros de fibrina, convirtiendo la fibrina soluble en una malla resistente a la acción proteásica.



**Fig. 10.** Cascada de la coagulación. FPA, fibrinopéptido A; FPB, fibrinopéptido B; HMWK, cininógeno de alto peso molecular; PC, proteína C, PL, superficie fosfolípídica plaquetaria, PS, proteína S. Tomado de *Clinical Lab Med* 26 (2006) 665-678.

La conversión hemostática de la pared vascular es desencadenada por un daño mecánico o por una perturbación y activación de las células vasculares por factores como citocinas, endotoxina bacteriana, hipoxia y fuerzas hemodinámicas. De forma similar existe un delicado equilibrio en la capacidad de las células endoteliales de modular el tono vascular. Un importante vasodilatador fisiológico liberado por células endoteliales es el óxido nítrico que es un potente vasodilatador que inhibe la adhesión y agregación plaquetaria al estimular la guanilato ciclasa soluble, elevando así las concentraciones intracelulares de guanosina monofosfato cíclico en las células musculares lisas y en las plaquetas. La prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub> prostaciclina) actúa como vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria (aunque no de la adhesión), otros; como el factor hiperpolarizante derivado del endotelio, el monóxido de carbono, un subproducto del metabolismo del hemo a biliverdina por las hemo oxigenasas son vasodilatadores directos elaborados por las células endoteliales.

La ecto-adenosina difosfatasa (ADOasa) endotelial, o CD39 es un inhibidor plaquetario asociado a la membrana que también puede estimular indirectamente la vasodilatación a través de la producción de adenosina.

Estas propiedades vasodilatadores del endotelio son contrarrestadas por sustancias vasoconstrictoras (factor activador de las plaquetas, endotelina-1 y tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)).

Cuando se altera la tromboresistencia natural del sistema vascular, por una lesión mecánica o por estímulos sistémicos inflamatorios o de otro tipo (rotura de una

placa coronaria en pacientes con angina inestable), el sistema de coagulación se activa.

### **Mecanismos anticoagulantes**

Los inhibidores fisiológicos a) Inhibidores del mecanismo intrínseco Podemos clasificar en: 1) Inhibidores de serino-proteasas ( Antitrombina III, cofactor II de la heparina, C1 inhibidor,  $\alpha$ 2 Macroglobulina,  $\alpha$  2 Antiplasmina,  $\alpha$ 1 antitripsina, 2) Inhibidores de los cofactores activados (Proteína C y proteína S).

La proteína C es una proteasa de serina de síntesis hepática que pertenece al grupo de las proteínas dependientes de vitamina K. Posee dos cadenas, una pesada donde se encuentra su sitio activo y una liviana, responsable de su unión a los fosfolípidos, tiene un peso molecular de 62 000 daltons y una vida media de 5-7 horas.

La proteína C se activa en presencia de trombina, calcio y fosfolípidos de la célula endotelial o de las plaquetas. La activación trombínica es potenciada por una proteína de la superficie endotelial, la trombomodulina. La proteína C activada necesita de un cofactor que es la proteína S que facilita la interacción con la proteína C. La PCa neutraliza la actividad coagulante del FVa y FVIIIa y aumenta la actividad fibrinolítica por que neutraliza al inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1).

El grupo de Dahlback y col. han descrito un cofactor adicional a la proteína C activada que es el Factor V de la coagulación. El FV se une a plaquetas y células

endoteliales donde forma un complejo con la PCa y la PS libre, el cual hidroliza eficientemente el factor VIIIa y al FVa. La activación del factor V por la trombina desencadena la actividad procoagulante del mismo con pérdida de su función de cofactor sobre el sistema de la PCa.

Cuando se produce una mutación en el gen que codifica para el factor V, cambiando una arginina en posición 506 por una glutamina, el factor V resultante pierde su capacidad como cofactor de la proteína C activada. A este defecto congénito se denomina resistencia a la proteína C activada. El Inhibidor del mecanismo extrínseco es el inhibidor de la vía del factor tisular.

### **Fibrinolisis.**

El sistema fibrinolítico endógeno se activa para eliminar la fibrina intravascular y de este modo mantener y restablecer el flujo local. Del mismo modo que la trombina es la enzima proteasa fundamental del sistema de la coagulación, la plasmina es la principal enzima proteasa del sistema fibrinolítico y su función es digerir la fibrina a productos de ésta. El plasminógeno, la forma cimógeno inactivo de la plasmina, se sintetiza principalmente en el hígado y circula en el plasma a gran concentración.

Esta glucoproteína monocatenaria tiene una secuencia con homología significativa con la apolipoproteína a. Las concentraciones plasmáticas elevadas de apolipoproteína a, se asocian a un riesgo ateroescleroso cardiovascular. Así la

apolipoproteína a puede competir con el plasminógeno por la generación de plasmina.

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos liberados a la sangre a partir de los megacariocitos de la médula ósea, las cuales circulan durante una vida media de 7-10 días; éstas carecen de núcleo, por lo que su capacidad de sintetizar nuevas proteínas es limitada. Entre las propiedades antitrombóticas del endotelio vascular indeme está la producción de potentes inhibidores plaquetarios.

La lesión de la intima vascular disminuye localmente las propiedades antiplaquetarias del endotelio, al mismo tiempo que expone sustancias subendoteliales trombogénicas, previamente inaccesibles a la sangre circulante.

Las plaquetas circulantes reconocen lugares de rotura vascular y se adhieren a la zona de lesión, la adhesión provoca la formación de una capa de plaquetas sobre la superficie vascular de la intima denudada. La adhesión plaquetaria es mediada fundamentalmente por el factor de Von Willebrand (FvW); el receptor para esta proteína en la superficie plaquetaria [glucoproteína (GP)Ib], forma parte del complejo Gp Ib/IX-V de la membrana plaquetaria.

La adhesión plaquetaria también es facilitada por la fijación directa a la colágena subendotelial por medio de receptores de colágena específicos de la membrana plaquetaria entre ellos la integrina  $\alpha 2\beta 1$  (conocida como glucoproteína Ialla) y el miembro de la superfamilia de las integrinas Gp VI.

La generación de señales intracelulares por parte de GpIb y Gp VI conduce a la activación plaquetaria y a la activación de receptores de integrina para reforzar la adhesión inicial.

Las plaquetas activadas sufren una reacción de liberación, durante el cual se secretan componentes previamente almacenados en gránulos citoplasmáticos: ADP, adenosina trifosfato y serotonina de los gránulos densos: proteínas adhesivas solubles (fibrinógeno, FvW, trombospodina, fibronectina), factores de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento transformante alfa y factor de crecimiento transformante beta) y procoagulantes (factor 4 plaquetario, factor V) de los gránulos alfa. Simultáneamente las plaquetas sintetizan *de novo* y liberan el potente activador plaquetario y vasoconstrictor TXA2.

El tromboxano A2 es el principal producto del metabolismo del ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa en las plaquetas.

Los productos de la reacción de liberación plaquetaria, incluidos los componentes de los gránulos de secreción y TXA2 median la fase final de la activación plaquetaria, el proceso de agregación. Durante la agregación plaquetaria (interacción plaqueta-plaqueta), se reclutan nuevas plaquetas de la circulación

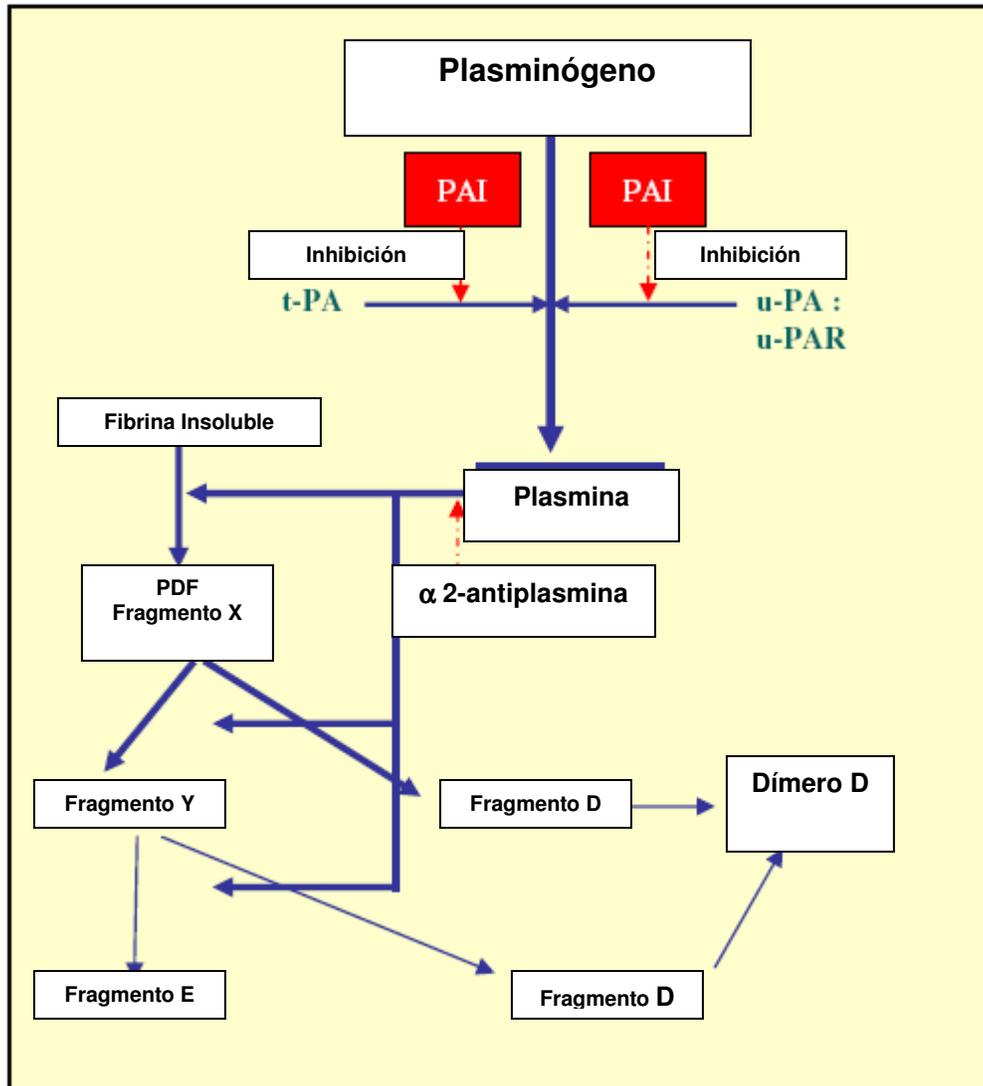
hacia el lugar de lesión vascular, dando lugar a la formación de un trombo plaquetario oclusivo. Como se ha expuesto, el tapón plaquetario anclado y estabilizado por la red de fibrina que se forma simultáneamente gracias a la cascada de la coagulación.

El fibrinógeno o el FvW se unen a receptores específicos de la membrana plaquetaria localizados en el complejo integrina Gp IIb/IIIa.

La trombina constituye la molécula clave en la coordinación, integración y regulación de la hemostasia. Esta enzima cataliza varias reacciones de activación de factores de la coagulación que culmina con la formación de fibrina, la activación

del factor XIII para estimular la formación de enlaces cruzados en la fibrina y la activación y agregación de las plaquetas<sup>23,24,25</sup>.

---



**Fig. 13.** Vía de la fibrinólisis. FDP, productos de la degradación de la fibrina; t-PA, activador del plasminógeno tisular; u-PA, activador del plasminógeno uroquinasa, u-PAR, receptor del tipo del activador del plasminógeno. *Tomado de Clinical Lab Med 26 (2006) 665-678.*

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” se realiza angiografías coronarias transluminales percutáneas (ACTP) desde 1989. Se colocaron en 1991, 600 stents. Desde entonces los stents más utilizados son los stents de metal (Costar, Multilink, Driver, Píxel, Penta, Jomed) y en menor proporción los medicados (Taxus, Chypher, Endeavor).

¿ Cuáles son los factores de riesgo y los factores mecánicos asociados a trombosis subaguda, tardía y reestenosis del stent en pacientes con coronariografía percutánea intravascular en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”?

## **OBJETIVO.**

Analizar la obstrucción subaguda, tardía, muy tardía y reestenosis del stent en pacientes con Intervención Coronaria Percutánea desde enero de 2005 hasta septiembre de 2006.

- OBJETIVO PRIMARIO. Analizar los factores de riesgo de trombosis (fibrinógeno, factor VIII, resistencia a la proteína C activada).
- OBJETIVO SECUNDARIO. Analizar los factores mecánicos.

## **HIPÓTESIS.**

Si en nuestra institución conociéramos los factores inflamatorios, trombogénicos o mecánicos de la trombosis subaguda, tardía y reestenosis del stent que condicionan Síndrome Coronario Agudo (Infarto Agudo del Miocardio, muerte súbita, etc.), podríamos determinar cual es la fisiopatología relacionada y tomar las medidas preventivas en cada caso en particular.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La oclusión subaguda, tardía y muy tardía del stent es una complicación de la intervención coronaria percutánea (ICP). A pesar de los avances en la terapia antiplaquetaria ésta sigue siendo la principal causa de muerte después de ICP. La incidencia descrita a nivel mundial es del 0.17-3.5%<sup>22</sup> para trombosis subaguda,

---

el costo estimado de un episodio de TSAS es de 11 100 dólares en Estados Unidos<sup>26</sup>.

La trombosis tardía y la muy tardía, de la cual se han publicado casos aislados, su fisiopatología aún no se conoce<sup>17,27</sup>. Su incidencia publicada a nivel mundial es de 0.35-0.5%.

La reestenosis se presenta en el 15-30%.

Los factores que intervienen son:

- Inflamación, proliferación de músculo liso y producción de matriz extracelular.

Los factores bioquímicos que se han relacionado son:

- Interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , proteína C reactiva. T-PA, neurocinina, sustancia P, bradiquinina, Kalicreina, factor VIII, fibrinógeno, integrinas las cuales favorecen la proliferación de músculo liso<sup>28,29,30</sup>.

El conocimiento de los mecanismo fisiopatológicos es de suma importancia, ya que:

- permitirían la rápida identificación de pacientes con alto riesgo de trombosis del stent.
  - Evitarían la complicaciones catastróficas, como infarto, muerte súbita (20-25% en la trombosis subaguda)<sup>22</sup>.
-

## **MATERIALES, MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS.**

### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes con trombosis subaguda, tardía y reestenosis del stent en el INC “Ignacio Chávez” en el servicio de Hemodinámica durante el periodo 1 de enero de 2005 a octubre de 2006.

Se analizaron 2 grupos de pacientes: el primero con oclusión trombótica o reestenosis del stent denominados casos con el desenlace. El segundo con este dispositivo permeable.

Los datos angiográficos se tomaron del informe emitido por el cardiólogo intervencionista de cada estudio.

El primer grupo se dividió en subgrupos: 1) trombosis subaguda del stent, 2) trombosis tardía y 3) reestenosis. El segundo constituido se llamó control que incluyó pacientes sin oclusión del stent. Se calculó promedio, porcentaje, media, desviación estándar y se utilizó la prueba de ANOVA para analizar las variables independientes así como  $\chi^2$ , correlación de Pearson.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

Características de los grupos casos y controles.

Casos: Pacientes con estenosis:

- Subaguda (24 horas a 3 días)
- Tardía > 30 días

- Muy Tardía > 1 años
- Reestenosis del stent (oclusión angiográfica > 50%)

2. Controles: Pacientes con ACTP + stent con flujo TIMI 3, sin historia de trombosis.

Criterios de selección

Criterios de inclusión para casos.

- Edad (Mayores de 18 años)
- Hombres/Mujeres
- Oclusión del stent en coronaria (derecha, descendente anterior o circunfleja)
- Segmento ocluido (proximal, medio y distal)
- Duración de la oclusión desde las primeras 24 horas hasta más de un año
- Tipo de oclusión: abrupta o crónica
- Flujo TIMI 0-1

Criterios de selección

Criterios de inclusión para controles

- Edad (Mayores de 18 años)
- Hombres/Mujeres
- ACTP + stent de arteria coronaria (Derecha, descendente anterior o circunfleja)
- Flujo TIMI 3, sin historia de trombosis.

### 3 Definición de variables

INDEPENDIENTES		DEPENDIENTES	
Terapia Antiplaquetaria	Nominal dicotómica Sí No	Trombosis subaguda, tardía, muy tardía y reestenosis del stent.	Nominal dicotómica 1= sí 2= no
Tabaquismo	Nominal dicotómica Sí No		
Sexo	Nominal dicotómica Masculino Femenino		
Comorbilidad	Nominal dicotómica Sí No		
Marcadores Inflamatorios	Nominal dicotómica Sí No		

### Características Generales y Clínicas.

<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES Y CLÍNICAS</b>
Edad
Sexo
Arteria Coronaria Ocluída (Descendente Anterior, Circunfleja, Coronaria Derecha)
Segmento Ocluido ( Proximal, medio, distal)
Flujo TIMI (0,1,2,3)

## Estado Mórbito

<b>ESTADO MÓRBIDO</b>
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA
DIABETES MELLTIUS 2
DISLIPIDEMIA
TABAQUISMO

VARIABLE	
Tiempo de hemorragia	Método de Ivy para evaluar efecto de clopidogrel
Trombosis	Fibrinógeno, factor VIII, TP, TTPA.
Función plaquetaria	Agregometría, ADP, colágena, epinefrina, ácido araquidónico.
Fibrinolisis	Lisis de euglobulinas postoclusión venosa
Inflamación	Leucocitos, VSG, Hb.
Trombofilia hereditaria	Resistencia a la proteína C activada, factor V Leiden

## **DISEÑO.**

1.1 Abierto

1.2 Observacional

1.3 Prospectivo

1.4 Transversal

1.5 Comparativo

## RESULTADOS

Analizamos los datos de treinta y ocho pacientes, atendidos en el Instituto por colocación de stent, que cumplían los criterios de inclusión en el período comprendido entre primero de enero de 2005 a octubre de 2006. El número de casos (pacientes que tuvieron el desenlace: trombosis subaguda del stent, trombosis tardía o reestenosis) y controles (pacientes sin el desenlace con stent permeable) fueron 20 y 18, respectivamente. Las características clínicas y de laboratorio más relevantes se exhiben en el cuadro 1. No apreciamos diferencias entre grupos. El tiempo entre colocación del stent y el desenlace (Trombosis Subaguda del Stent, Reestenosis o Trombosis tardía) fue de  $5.25 \pm 4.4$ ,  $565.37 \pm 555.7$  y  $167.75 \pm 145$  días, respectivamente.

	CASOS (n=20)	CONTROLES (n=18)	p
Edad, mediana (rango)	59.5 (28-84)	56 (41-77)	
Mujeres (%)	4/20 (20)	5/18 (27.78)	0.57
Arteria coronaria ocluida (%)			
DA	8 (40)	10 (55.6)	0.33
CD	6(30)	3 (16.7)	0.33
Cx	1 (5)	3 (16.7)	0.24
2 arterias	4 (20)	1 (5.6)	0.18
Otras	1 (5)	1 (5.6)	0.93
Factores de riesgo (%)			
Tabaquismo	10 (50)	6 (33.3)	0.29
HAS	8 (40)	8 (44.4)	0.78
Dislipidemia	8 (40)	8 (44.4)	0.78
DM	7 (35)	5 (27.8)	0.63
Tiempo a la oclusión, días			
TSAS	5.25±4.	-	-
REE	565.37±555.7	-	-
TT	167.75±145	-	-
VSG (mm/hr)	13.40±9.75	15.28±11.83	0.59

**Cuadro 1.** Características de los pacientes.

Las variables hematológicas preoclusión son listadas en el cuadro 2.

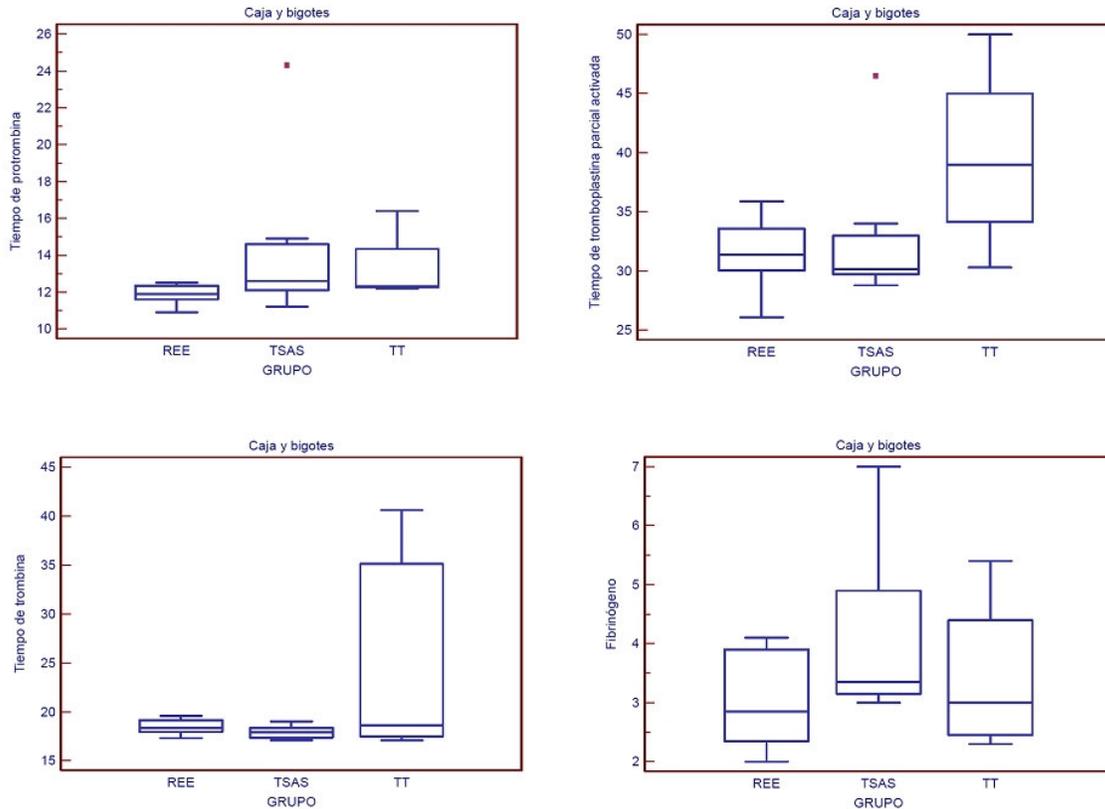
Variable	Pacientes con oclusión del stent	Pacientes sin oclusión del stent	p
	N=20 (n=20)	N=17 (n=17)	
TP preoclusión	13.08±2.94	18.31±26.21	0.42
TP control	12.05±0.26	11.98±0.08	0.28
TTPa preoclusión	33.8±6.1	32.3±4.8	0.54
TTPa control	32.46±0.88	31.94±0.53	0.04
TT preoclusión	(n=18) 19.46±5.33	(n=17) 18.67±0.67	0.54
TT control	17.44±4.11	18.52±0.4	0.29
Fibrinógeno	(n=20)	(n=17)	
Preoclusión	3.5±1.3	3.26±0.84	0.89
Lisis de euglobulinas P	(n=19) 1/20 (5%)	(n=13) 1/13 (7.6%)	0.75
Tiempo de Ivy	(n=17) 13±7.16	(n=13) 10.12±5.85	0.24
Factor VIII	(n=18) 129 ± 38031	(n= 17) 132.1 ± 57.9	ns

**Cuadro 2.** Variables hematológicas preoclusión de pacientes con oclusión del stent y pacientes con stent permeable.

Por análisis de varianza entre grupos de TSAS, REE y Tt no encontramos diferencias significativas en las variables hematológicas preoclusión. (cuadro 3 y figura 14).

Variable	REE (n=8)	TSAS (n=8)	Tt (n=4)	p
TP	12.25±1.24	14.51±4.24	12.07±0.15	0.23
TTPa	31.5±3.0	32.13±6.2	37.8±9.2	0.09
TT	18.27±0.99	21.4±8.48	17.85±0.61	0.43
Fibrinógeno	3.53±0.99	3.26±1.04	4.10±2.07	0.57
Factor VIII	137.6±36.14	114.28±28.18	144.17±52.18	0.36

**Cuadro 3.** Análisis de varianza para variables entre grupos de reestenosis (REE), trombosis subaguda (TSAS) y trombosis tardía (TT)

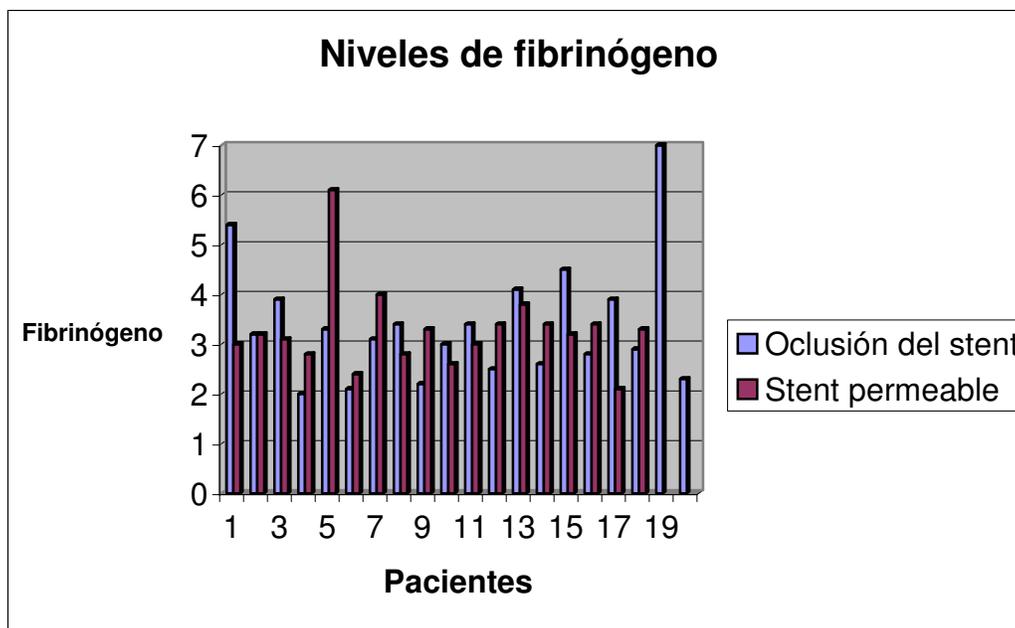


**Fig. 14.** Gráficos de caja y bigotes en subgrupos de Reestenosis, Trombosis Subaguda del stent y Trombosis tardía.

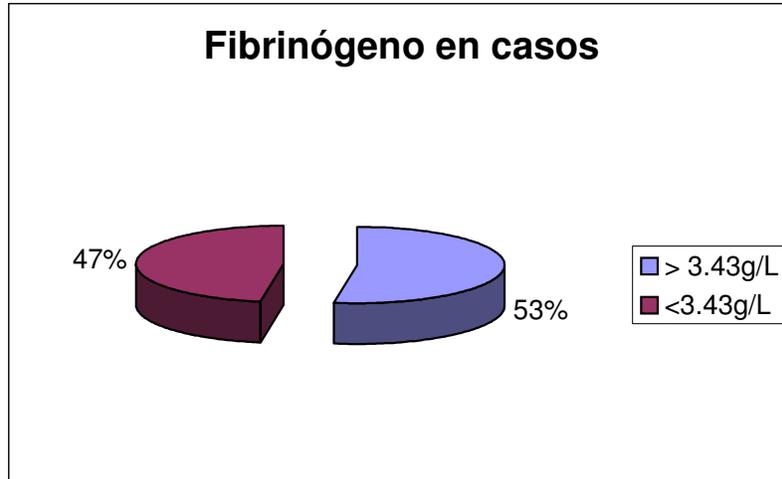
Un total de 10 pacientes con oclusión del stent y 3 pacientes con stent permeable tuvieron fibrinógeno > 3.43 g/L (52.6% y 16.7%, respectivamente. Promedio para pacientes con oclusión: 4.8g/L y para pacientes con stent permeable: 4.6g/L). Se encontró niveles de fibrinógeno más elevados en pacientes con el desenlace que en quienes no lo tuvieron. Al analizar por subgrupos para el fibrinógeno hallamos diferencias significativas entre trombosis subaguda del stent en relación con el grupo de reestenosis ( $p = 0.038$ ) y con el grupo con stent permeable ( $p = 0.049$ ), Cuadro 4 y Figuras 15,16,17 y 18. Diez pacientes con stent ocluido y 9 pacientes con stent permeable tuvieron factor VIII > 130% (56% y 53%, respectivamente), con promedio de 126% para pacientes con stent ocluido y 132% para pacientes

con stent permeable; podemos observar una tendencia en la frecuencia de factor VIII por arriba de 130% en los pacientes que tuvieron el desenlace y el promedio por arriba de lo normal. No existió diferencia significativa entre pacientes con oclusión y con stent permeable para este indicador pero observamos una tendencia entre subgrupos con trombosis subaguda del stent en relación al grupo de reestenosis ( $p = 0.075$ ) y con el grupo de trombosis tardía ( $p = 0.076$ ). Encontramos por correlación de Pearson una relación estadísticamente significativa entre fibrinógeno y factor VIII ( $p = 0.001$ ).

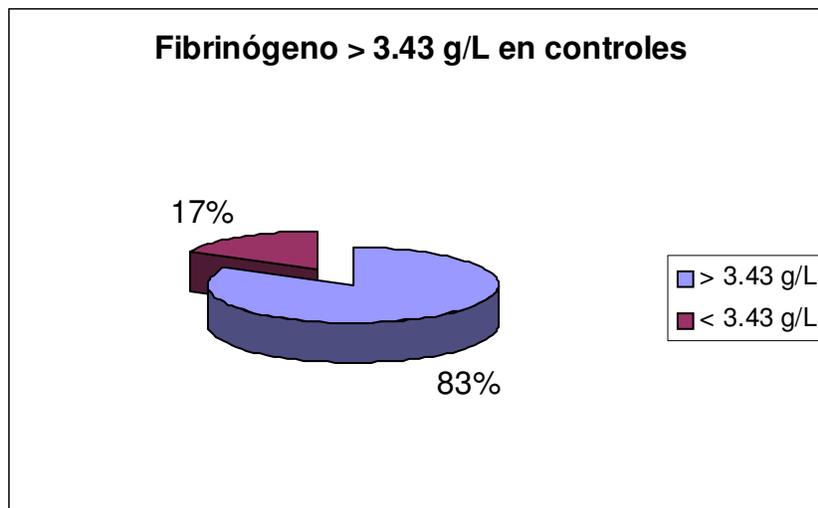
Cuadro 5. En las figuras 19, 20 y 21 mostramos los valores de factor VIII por grupos y subgrupos con líneas de referencia para puntos de corte.



**Fig.15.** Muestra los niveles de fibrinógeno en pacientes con oclusión del stent y pacientes con stent permeable.



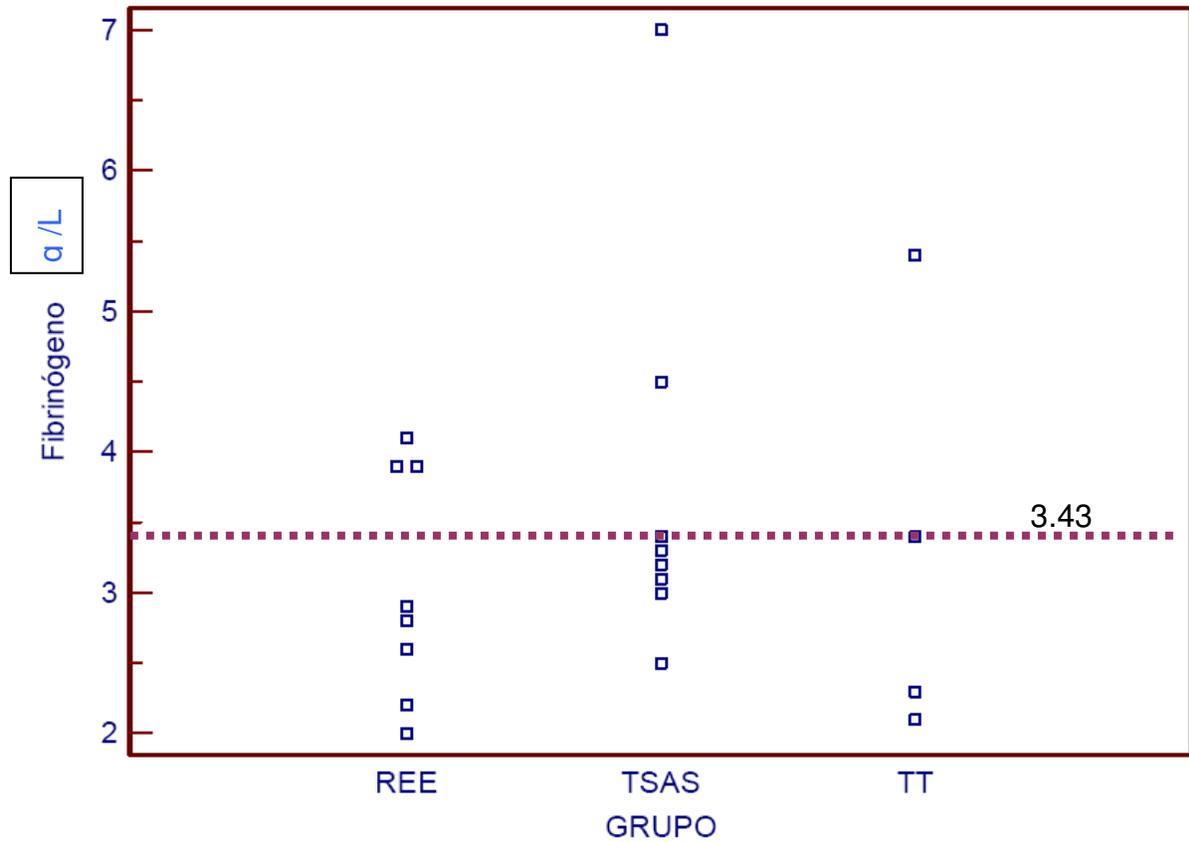
**Fig. 16.** El 52.6% de los casos tuvo fibrinógeno > 3.43 g/L, promedio 4.8.



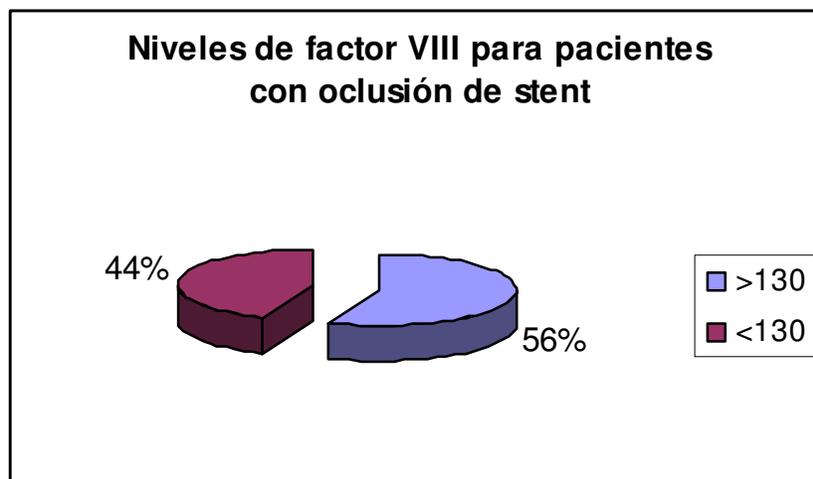
**Fig. 17.** El 17% de los controles tuvo fibrinógeno > 3.43 g/L, promedio 4.6.

Variable Fibrinógeno	Promedio (X) g/L	P
TSAT	4.2 ± 1.54	
REE	3.03 ± 0.82	<b>0.038</b>
Tt	3.4 ± 1.4	
CSP	3.26 ± 0.84	<b>0.049</b>

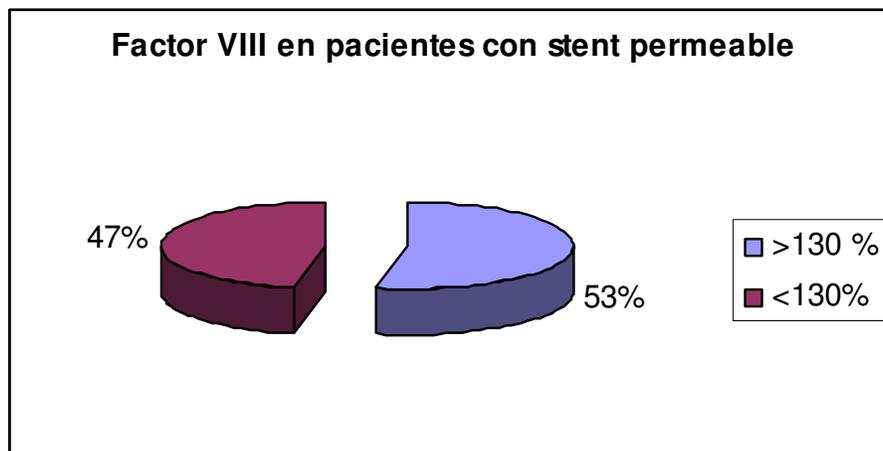
**Cuadro 4.** Fibrinógeno entre subgrupos, TSAT; trombosis subaguda del stent; REE; reestenosis Tt; trombosis tardía, CSP; con stent permeable.



**Fig 18.** Valores de fibrinógeno por subgrupos. REE; reestenosis, TSAT; trombosis subaguda del stent; TT; trombosis tardía.



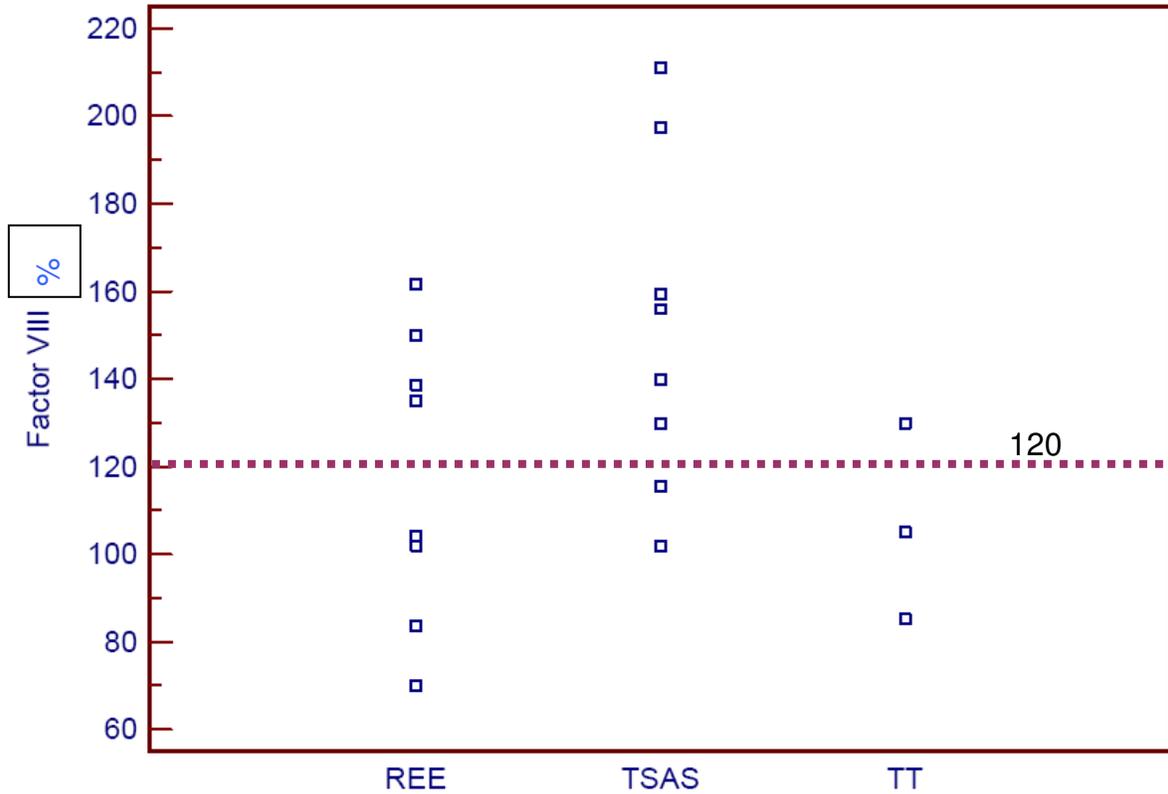
**Fig. 19.** El 56% de los casos tuvo factor VIII > 130%, promedio 126%.



**Fig. 20.** El 53% de los pacientes con stent permeable tuvo factor VIII > 130%, promedio de 132%.

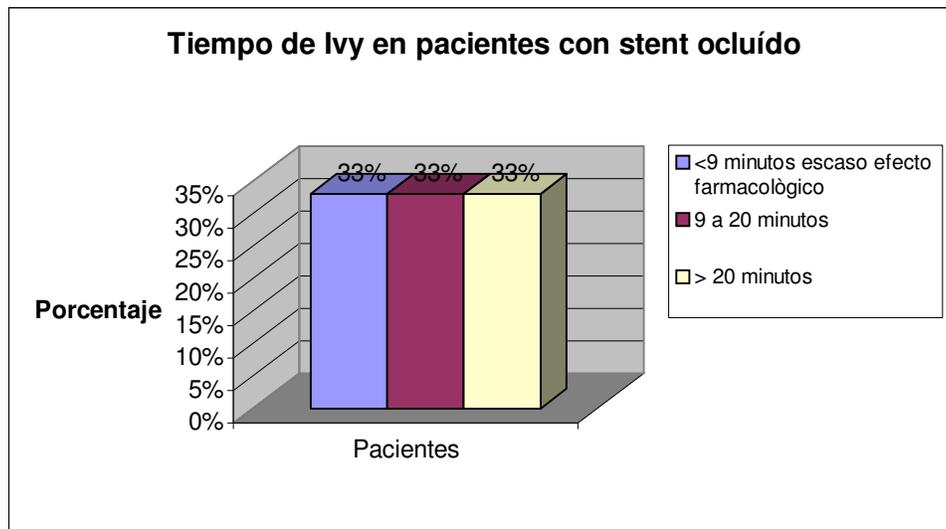
Variable FVIII	Promedio (X) %	P
TSAT	153 ± 40.7	
REE	118.2 ± 32.9	<b>0.075</b>
Tt	106.8 ± 22.4	<b>0.076</b>
CSP	132.1 ± 57.9	

**Cuadro 5.** Factor VIII entre subgrupos., TSAT; trombosis subaguda del stent; REE; reestenosis Tt; trombosis tardía, CSP; con stent permeable.

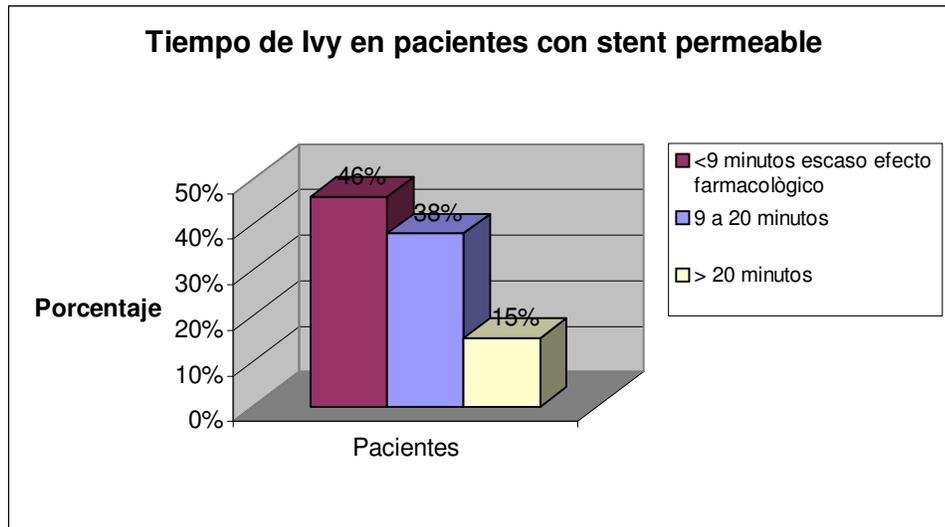


**Fig. 21.** Valores de factor VIII por subgrupos. REE; reestenosis, TSAT; trombotosis subaguda del stent; TT; trombotosis tardía.

Evaluamos el tiempo de hemorragia con el método de Ivy: En el 66% de los casos y en el 53% de los controles la antiagregación era adecuada (figura 22 y 23)



**Fig. 22.** Tiempo de Ivy, expresado en porcentaje: con escaso efecto terapéutico <9, normal (9 –20 minutos) y (> 20 minutos). En pacientes con oclusión del stent.



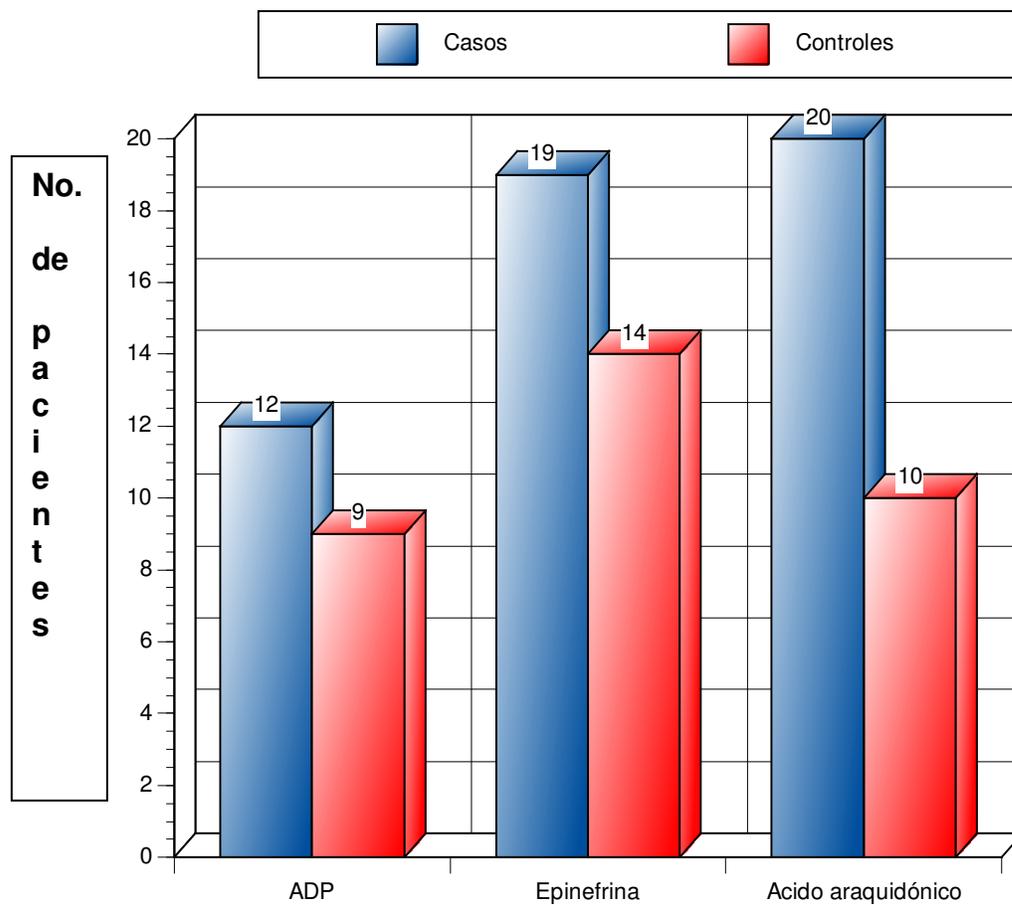
**Fig. 23.** Tiempo de Ivy, expresado en porcentaje: con escaso efecto terapéutico <9, normal (9 –20 minutos) y (> 20 minutos). En pacientes con stent permeable.

Cuando lo analizamos por subgrupos encontramos diferencias significativas entre el subgrupo de trombosis tardía en relación a los subgrupos de trombosis subaguda del stent, reestenosis y en el grupo con stent permeable, por lo que consideramos que los que mejor efecto terapéutico con clopidogrel tuvieron fue el grupo con trombosis tardía. Cuadro 6.

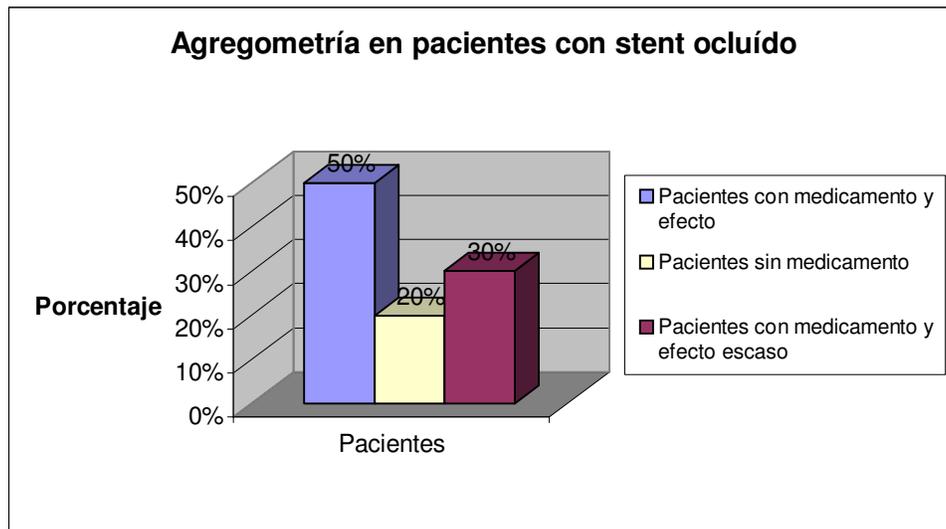
Variable Tiempo de Ivy	Minutos (X)	P
TSAT	12 ± 7.1	<b>0.06</b>
REE	10.9 ± 7	<b>0.029</b>
Tt	20.7 ± 0.6	
CSP	10.11 ± 5.86	<b>0.014</b>

**Cuadro 6.** Tiempo de Ivy entre subgrupos de casos, TSAT; trombosis subaguda del stent; REE; reestenosis Tt; trombosis tardía, CSP; con stent permeable.

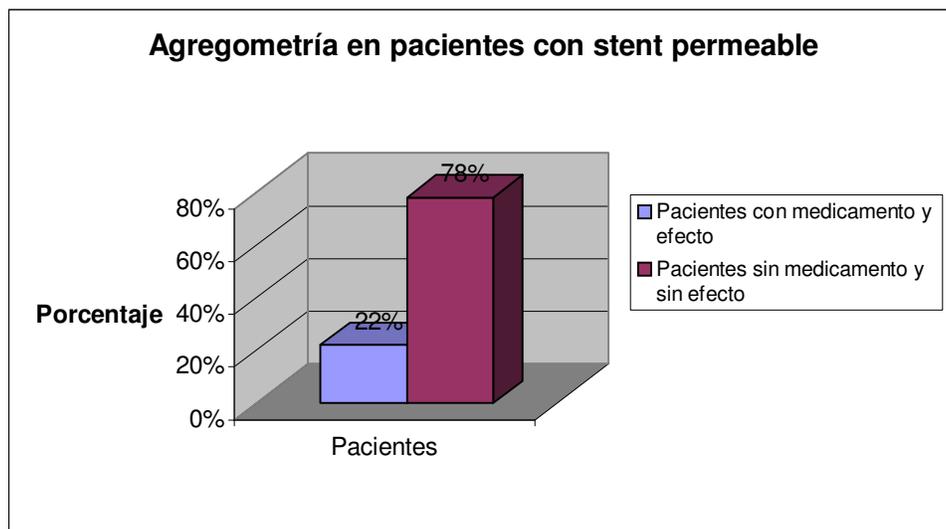
Analizamos la función plaquetaria mediante agregometría y encontramos que 10 casos y 4 controles (50% y 22.2%) cumplían con los criterios propuestos para verificar la existencia de una adecuada antiagregación (ADP < 60%, ácido araquidónico < 20% y epinefrina < 60%). La figura 24, 25 y 26 ilustran el número de pacientes con oclusión del stent y pacientes con stent permeable con agregometría en rangos normales y los porcentajes para cada grupo. Cuatro pacientes en los pacientes con stent ocluído (20%) no tuvieron una agregometría en límites normales por que no estaban tomando clopidogrel.



**Fig. 24.** Número de casos y controles con agregometría en límites normales.



**Fig. 25.** Porcentaje con agregometría en límites normales, pacientes con oclusión del stent 50%, el 20% no estaba tomando clopidogrel y el 30% no tuvo efecto al clopidogrel.



**Fig. 26.** Porcentaje de agregación en límites normales en pacientes con stent permeable fue del 22% que estaban tomando clopidogrel, el resto no lo tomaba.

Analizamos a los pacientes por subgrupos relacionando ADP y ácido araquidónico; los resultados se encuentran en el cuadro 7.

<b>Variable ADP y ácido araquidónico</b>	<b>TSAT</b>	<b>REE</b>	<b>Tt</b>	<b>CSP</b>
Sin efecto para ADP con clopidogrel	4/7 (57.1%)	3/6 ( 50%)	0 (0%)	6/17 (35.3%)
Sin efecto para ácido araquidónico con aspirina	2/8 (25%)	-	-	1/13 (7.7%)

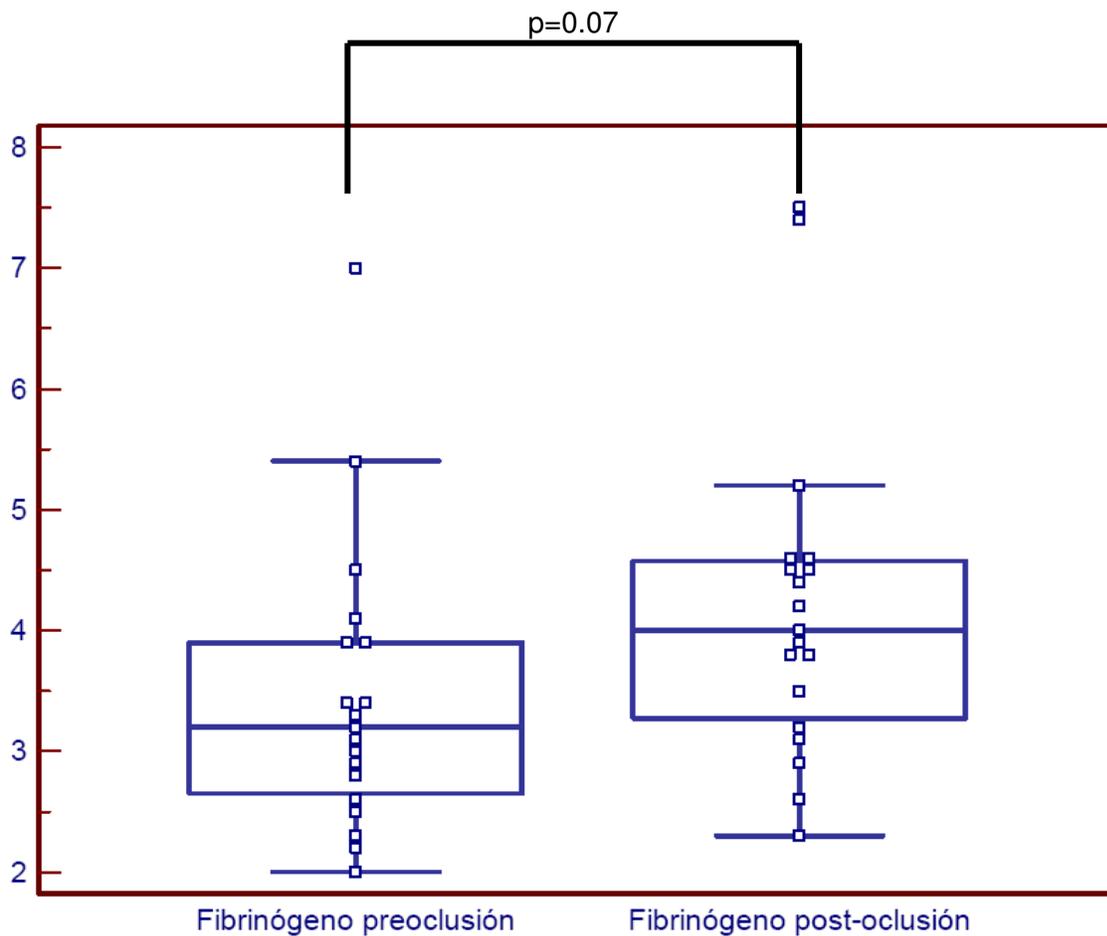
**Cuadro 7.** Porcentaje de enfermos sin efecto de clopidogrel y aspirina de acuerdo a agregometría plaquetaria, divididos por subgrupos.

En el cuadro 8 (variables hematológicas post-oclusión). Analizamos las siguientes variables: lisis de euglobulinas postoclusión venosa; en los pacientes con oclusión del stent, 6 fueron positivas (31.5%), 13 negativas (68.4%), en el subgrupo de trombosis subaguda del stent, 3 fueron positivas (42.8%) y 4 negativas (57.1%), en el grupo de reestenosis 1 fué positiva (12.5%) y 7 fueron negativas (87.5%), en el subgrupo de trombosis tardía 2 fueron positivas (50%) y 2 negativas (50%). En el grupo de stent permeable 4 fueron positivas (22.2%) y (77.7%) fueron negativas. Esto sugiere una reserva fibrinolítica deficiente tanto en los pacientes con stent ocluído como en los pacientes con stent permeable, podría explicarse esta aparente deficiencia fibrinolítica por interferencia con otros factores; entre ellos el fibrinógeno, se ha descrito que este factor de riesgo cardiovascular está elevado en la enfermedad coronaria. Sin embargo no se observó diferencia significativa entre grupos tanto pre como post-oclusión para el porcentaje de pacientes con lisis de euglobulinas positivas ( $p= 0.75$  y  $p=0.81$ , respectivamente). Debemos realizar otros estudios más específicos como la determinación del PAI

para documentar de manera más precisa el estado fibrinolítico de todos los pacientes.

<b>Variable</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>p</b>
	N=20	N=17	
<b>TP post-oclusión</b>	(n=20)	(n=17)	
	12.39±2.85	11.19±0.82	0.09
<b>TP control</b>	12.04±0.2	12.00±0.14	0.54
<b>TTP post-oclusión</b>	34.01±7.61	32.65±5.69	0.52
<b>TTP control</b>	(n=18)	(n=15)	
	31.8±0.87	33.4±2.86	0.81
<b>TT post-oclusión</b>	(n=20)	(n=17)	
	19.07±2.96	18.89±0.86	0.52
<b>TT control</b>	(n=15)	(n=15)	
	18.52±0.59	18.56±0.50	0.84
<b>Fibrinógeno post-oclusión</b>	(n=19)	(n=18)	
	4.14±1.37	4.07±1.12	0.87
<b>Lisis de euglobulina post-oclusión venosa</b>	(n=19)	(n=18)	
<b>Positiva</b>	6/19 (32%)	4/16 (22%)	0.81

**Cuadro 8.** Variables hematológicas postoclusión venosa de casos y controles



**Fig. 27.** Gráfico de “cajas y bigotes” para niveles de fibrinógeno pre y post-oclusión en todos los enfermos estudiados, incluyendo casos y controles.

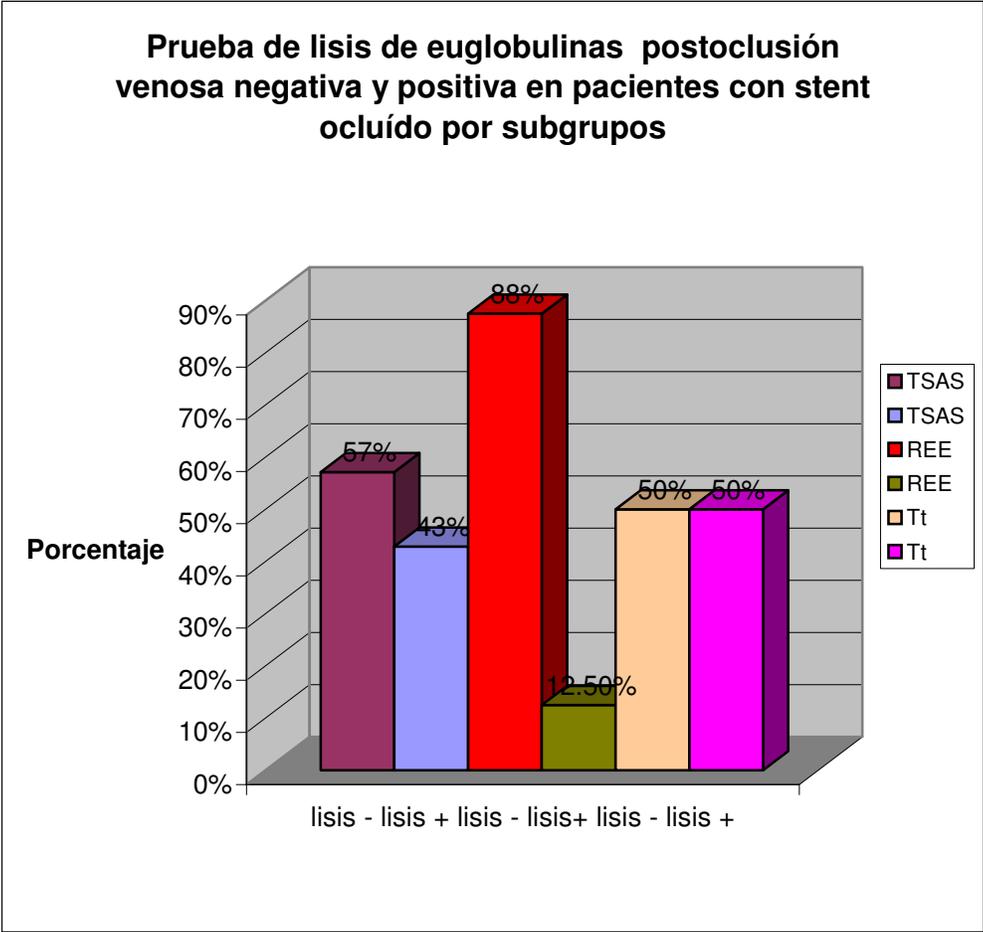
En toda la población evaluada el nivel de fibrinógeno pre y post-oclusión no varió significativamente ( $p=0.07$ ) como se puede apreciar en la figura 27. La variación porcentual del fibrinógeno (pre – post-oclusión) en casos y controles fue  $23.3\% \pm 10.32$  y  $22.19\% \pm 17.62$ , ( $p = 0.81$ ), respectivamente.

Posiblemente el comportamiento en la elevación del fibrinógeno de la lisis de euglobulinas postoclusión venosa tiene una variación diferente en pacientes sanos, en relación con los enfermos.

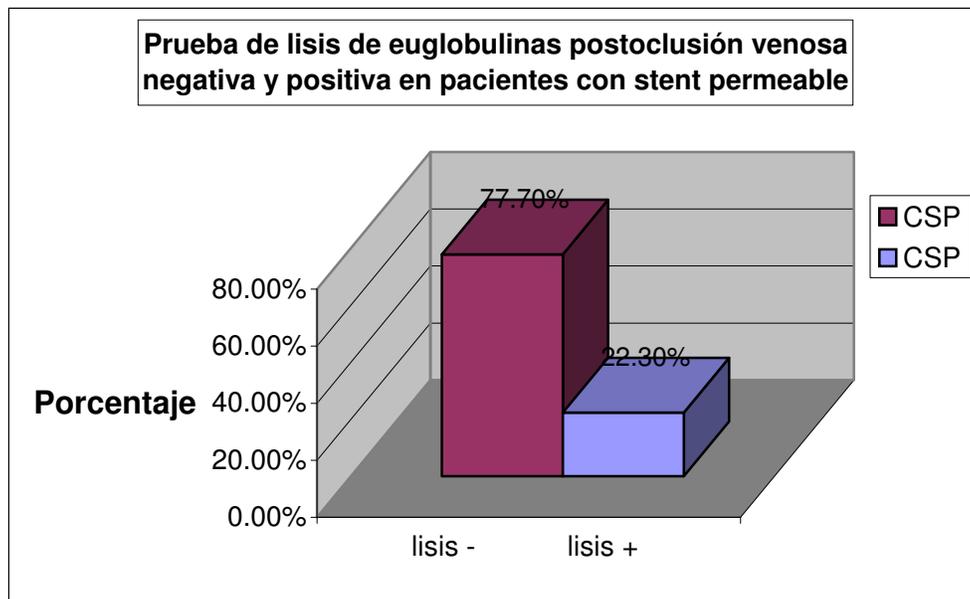
Las variables de fibrinógeno > 3.43 g/L, FVIII > 130% y resistencia adquirida a la proteína C activada. Se encontraron por subgrupos los siguientes datos. Figuras 28, 29. Cuadro 9.

<b>Variable</b>	<b>TSAT</b>	<b>REE</b>	<b>Tt</b>	<b>CSP</b>
Lisis de euglobulinas postoclusión venosa negativa	4/7 (57.14%)	7/8 (87.5%)	2/4 (50%)	14/18 (77.7%)
Hiperfibrinogenemia >3.43 g/L	2/7 (28.6%)	5/8 (37.5%)	3/4 (75%)	3/18 (16.7%)
F VIII > 130%	3/7 (42.9%)	4/8 (50%)	3/3 (100%)	9/17 (52.9%)
Resistencia a la proteína C adquirida	1/6 (16.7%)	-	1/3 (33.3%)	2/14 (14.3%)

**Cuadro 9.** Porcentajes de lisis de euglobulinas postoclusión venosa, fibrinógeno > 3.43 g/L, F VIII > 130%, resistencia a la proteína C activada adquirida en pacientes por subgrupos postoclusión venosa.



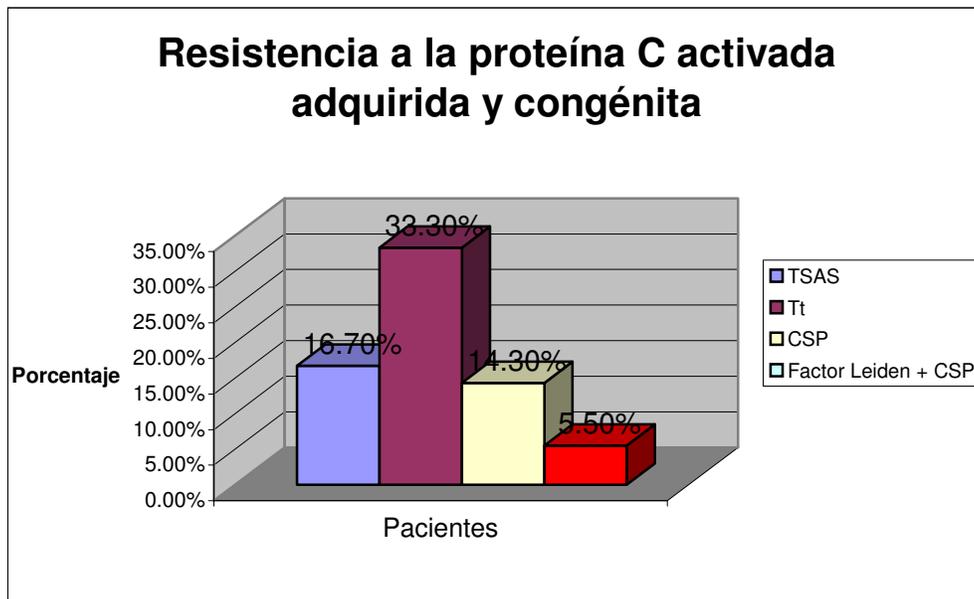
**Fig. 28. Prueba de lisis de euglobulinas postoclusión venosa negativa y positiva en pacientes con stent ocluido.**



**Fig. 29.** Prueba de lisis de euglobulinas postoclusión venosa negativa y positiva en pacientes con stent permeable.

Un caso con factor Leiden positivo en paciente con stent permeable, observamos que se asoció a factor VIII elevado (199%), esto puede dar un falso positivo por lo que se debe corroborar con biología molecular.

La resistencia a la proteína C activada adquirida se encontró en 4 pacientes; dos con trombosis del stent (uno con trombosis subaguda del stent y otro con trombosis tardía), el fibrinógeno fue normal, el factor VIII se encontró alto. Los otros dos pacientes (con stent permeable) tuvieron fibrinógeno alto, uno de ellos con factor VIII normal y otro con factor VIII alto. Figura 30.



**Fig. 30.** Porcentaje de pacientes por subgrupos con resistencia a la proteína C activada adquirida y congénita.

Encontramos una correlación significativa entre la resistencia adquirida a la proteína C activada y el factor VIII  $p$  **0.008**, no así para el fibrinógeno  $p$  0.345.

## DISCUSION

Los casos analizados incluían eventos de trombosis subaguda del stent, trombosis tardía y reestenosis. Si bien nuestros datos nos permiten inferir la incidencia de trombosis subaguda del stent en el instituto (2% anual) la probabilidad de sesgo es alta debido a subregistro de los pacientes con trombosis subaguda del stent (pacientes que presentan eventos fatales fuera del hospital). La incidencia estimada de trombosis tardía (0.66% anual) está de acuerdo a lo descrito en los estudios realizados en los últimos 4 años.<sup>6,16,17</sup> . Nuestros datos no permiten calcular la incidencia de reestenosis ya que sólo analizamos ocho casos de esta entidad. Los pacientes elegidos como controles no diferían significativamente de los casos en las características demográficas y de laboratorio. De manera similar, las variables hematológicas preoclusión venosa eran comparables entre estos dos grupos. Esto puede ser consecuencia de los mecanismos fisiopatológicos comunes que derivaron en la aparición de cardiopatía isquémica en todos los pacientes. *A priori*, la presencia de un dispositivo intravascular sumada a un fenómeno trombótico o reestenosis tendría el potencial de modificar la respuesta inflamatoria sistémica a partir de cambios inducidos localmente. Nuestros resultados no son concluyentes para refutar esta hipótesis debido a la no elección de pacientes infartados sin stent como grupo control. Muchos otros factores no considerados en nuestro estudio (etnicidad, aspectos genéticos, etc.) podrían modular la respuesta inflamatoria.

---

El fibrinógeno ha sido descrito como factor de riesgo cardiovascular<sup>31</sup>. Si bien la diferencia entre casos y controles no fue significativa cuando dividimos estas variables (fibrinógeno > 3.43 g/L), se encontró una diferencia significativa entre el grupo de trombosis subaguda del stent comparado con el de reestenosis  $p = 0.038$  y el grupo con stent permeable  $p = 0.049$ , por lo que el grupo de mayor riesgo se ubica en los pacientes con trombosis subaguda del stent. Para el caso del fibrinógeno la literatura describe un amplio rango de valores a partir de los cuales se puede considerar incremento del riesgo cardiovascular e incluso ha sido sugerido que esta variable sea analizada de manera continua (con incremento significativo del riesgo por cada mcg/mL de elevación). Se obtuvo un valor por arriba del límite superior de corte del factor VIII. No han sido descritos niveles de corte como factor de riesgo cardiovascular para el factor VIII en población mexicana y nosotros empleamos los límites de valores de individuos sanos (expresados como porcentaje de actividad).

Encontramos una correlación entre fibrinógeno y factor VIII a través de correlación de Pearson ( $p = 0.001$ ). Un análisis prospectivo de esta variable en pacientes cardíopatas mexicanos permitiría establecer el valor de corte para el factor VIII como factor de riesgo cardiovascular. Encontramos una tendencia a valores más altos en pacientes con trombosis subaguda del stent en relación al grupo de reestenosis ( $p = 0.075$ ) y trombosis tardía ( $p = 0.076$ ).

Las pruebas de agregometría en nuestra población revelan que el 57% de los pacientes con trombosis subaguda del stent, 50% en pacientes con reestenosis y 35% con stent permeable no tenían efecto terapéutico, solo el grupo de trombosis

---

tardía el 100% había efecto sobre ADP. En relación al ácido araquidónico el 25% de los pacientes con trombosis subaguda no tuvo efecto, el grupo con stent permeable el 92.3% tenía rangos terapéuticos, estos pacientes tienen mejor apego al tratamiento farmacológico antiagregante por lo que inferimos que están mejor protegidos ante eventos trombóticos, es por esto que mantienen su stent permeable. El tiempo de hemorragia evaluado por el método de Ivy mostró una diferencia significativa entre el grupo de trombosis tardía en relación al grupo de reestenosis (  $p = 0.029$  ) y con el grupo de trombosis subaguda del stent ( $p=0.06$  ), se encontró que el grupo de trombosis tardía tiene tiempo de hemorragia más prolongado.

Mediante análisis de varianza entre subgrupos no hallamos diferencia para valores de TTPa, TP, TT.

Un caso con factor Leiden positivo<sup>32,33</sup> en paciente con stent permeable, observamos que se asoció a factor VIII elevado (199%), esto puede dar un falso positivo por lo que se debe corroborar con biología molecular.

La resistencia a la proteína C activada adquirida se ha descrito como factor de riesgo para aterosclerosis avanzada<sup>34</sup>. Se encontró en 4 pacientes; dos con trombosis del stent (uno con trombosis subaguda del stent y otro con trombosis tardía); en ellos el fibrinógeno fue normal, y el factor VIII se encontró alto. Los otros dos pacientes con resistencia a la proteína C activada pertenecían al grupo con stent permeable. Tuvieron fibrinógeno alto. Uno de ellos con factor VIII normal y otro con factor VIII alto.

---

Encontramos una correlación significativa entre la resistencia adquirida a la proteína C activada y el factor VIII  $p$  0.008, no así para el fibrinógeno  $p$  0.345.

La reserva fibrinolítica se analizó a través de la lisis de euglobulinas postoclusión venosa, encontramos que el 43% de los pacientes con stent permeable tuvo una lisis de euglobulinas postoclusión venosa negativa.

Aspectos fisiopatológicos comunes subyacen a estas complicaciones del intervencionismo. Los procesos inflamatorios sistémicos modulados por eventos locales (es decir, en el área circundante al stent) son determinantes en la patogenia. La identificación de factores que resulten en distintos patrones temporales de presentación (subagudo a crónico) podría permitir un mejor conocimiento fisiopatológico y adopción de medidas terapéuticas y preventivas.

## CONCLUSIONES.

1. Se encontró valores de fibrinógeno significativamente mayores en los pacientes con trombosis subaguda del stent comparado con los grupos de reestenosis ( $p = 0.038$ ) y con el grupo con stent permeable ( $p = 0.049$ ).
  2. Obtuvimos valores más altos de Factor VIII en el grupo de trombosis subaguda del stent comparado con el grupo de reestenosis ( $p = 0.075$ ) y trombosis tardía ( $p = 0.076$ ), no así con el grupo con stent permeable.
  3. Encontramos una correlación entre fibrinógeno y factor VIII a través de correlación de Pearson ( $p = 0.001$ ).
  4. Un caso con factor Leiden positivo, en paciente con stent permeable, observamos que se asoció a factor VIII elevado (199%), esto puede dar un falso positivo por lo que se debe corroborar con biología molecular.
  5. La resistencia a la proteína C adquirida se encontró en 4 pacientes. Encontramos una correlación significativa entre la resistencia adquirida a la proteína C activada y el factor VIII ( $p = 0.008$ ), no así para el fibrinógeno ( $p = 0.345$ ).
  6. La lisis de euglobulinas postoclusión venosa fue notablemente negativa en el grupo con stent permeable y se asoció a FVIII alto, podemos inferir que estos pacientes tiene una reserva fibrinolítica no adecuada por lo que se debe determinar PAI para evaluar de manera más específica la fibrinólisis.
- En el grupo control es más frecuente la insuficiencia fibrinolítica determinada por la lisis de euglobulinas postoclusión venosa que en los enfermos con trombosis del stent. Esto sugiere que no es un factor asociado a la trombosis de la endoprótesis.

7. En el grupo con stent permeable tenía mejor efecto terapéutico de aspirina cuando éste se evaluó con ácido araquidónico lo que sugiere que la aspirina protege contra la insuficiencia fibrinolítica. Esto se ve reforzado por que en el grupo de pacientes con trombosis del stent el efecto de la aspirina era menor.

El análisis de la aspirina e insuficiencia fibrinolítica sugiere que el factor que más peso tiene sobre la trombosis del stent es más por insuficiente efecto terapéutico de la aspirina que por la insuficiencia fibrinolítica.

8. En el grupo con stent ocluído encontramos 54% sin efecto al inhibidor del receptor de ADP, en el grupo con stent permeable solo el 35% no tenía efecto al inhibidor del receptor de ADP. Debemos considerar e investigar si se trata de resistencia al inhibidor del receptor de ADP.

9. Los resultados nos muestran que encontramos en el grupo de trombosis subaguda del stent un proceso inflamatorio agudo más activo asociado con niveles altos de fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular, el factor VIII también se encontró elevado en estos pacientes sin alcanzar significancia estadística pero si observamos una tendencia.

Por lo anterior debemos aumentar el número de pacientes y determinar el nivel de corte del factor VIII en nuestra población como factor de riesgo cardiovascular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- <sup>1</sup> Lane G, Holmes D. Intervención coronaria percutánea primaria en el tratamiento del infarto agudo de miocardio. En: Braunwald E, Zipes D, Libby P, et al Eds: Tratado de cardiología, texto de medicina cardiovascular, 7<sup>a</sup> edición. Madrid, 2005: 1227-1242.
- 1 Moussa I, Di Mario C, Di Francesco L, et al: Subacute Stent Thrombosis and the Anticoagulation Controversy: Changes in Drug Therapy, Operator Technique, and impact of Intravascular Ultrasound. Am J Cardiol 1996;78(suppl 3<sup>a</sup>):13-17.
- 2 Baim D: Coronary Angioplasty. En: Baim D, W Grossman. Grossman: Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, Sixth Edition. Philadelphia, 2005: 547-599.
- 3 Linnemeier T. Toward the Elimination of Stent Thrombosis. Catheterization and Cardiovascular Interventions 1999; 46:19-20.
- 4 Michowitz Y, Blatt A, Frimmerman A, et al: Stent Thrombosis in patients treated with thienopyridines: clinical description of 10 cases. International Journal of Cardiovascular Interventions 2004; 6:160-164.
- 5 Andrew T, Ong L, Mac Fadden E, et. al: Late Angiographic Stent Thrombosis (LAST) Events With Drug-Eluting Stents. Journal of de America College of Cardiology 2005; 45: 2088-92.

- 6 Sheimban I, Moretti C. Immediate and Medium-Term Outcomes Following the Treatment of Very Long ( $\geq 50$ cc) Chronic Total Coronary Artery Occlusions. *Am J Cardiol* 1999; 83:1164-1169.
- 7 Honda Y, Fitzgerald P. Stent Thrombosis An Issue Revisited in a Changing World. *Circulation* 2003; 108: 2-5.
- 8 Cheneau E, Leborgne L, Mintz G. Predictors of Subacute Stent Thrombosis. *Circulation* 2003; 108:43-47.
- 9 Walter DH, Schachinger V, Elsner M, et al: Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. *Lancet* 1997; 350:1217-1219.
- 10 Kastrati A, Koch W, Gawanz M, et al: PIA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2000 Jul; 36(1): 84-9.
- 11 Heidland UE, Klimek WJ, Michel CJ, et al: Acute coronary vessel occlusion after PTCA-possibility of risk stratification using quantitative coronary angiography, clinical determinants and laboratory chemistry parameters. *Z. Kardiol* 1997 ; 86(12):982-9.

- 12 Germinf A, Dryander V, Machraoui A, et al: Hyperfibrinogenemia increases the risk of cardiac events after coronary artery stenting. *Heart Vessels* 2000; 15(6): 263-7.
- 13 Gurbel P, Samara W, Bliden K. Failure of clopidogrel to reduce platelet reactivity and activation following standard dosing in elective stenting: implications for thrombotic events and restenosis. *Platelets* 2004; 15(2): 95-9.
- 14 Tamura A, Watanabe T, Nagase K, et al: Circadian Variation in Symptomatic Subacute Stent Thrombosis After Bare Metal Coronary Stent Implantation. *Am J Cardiol* 2006; 97: 195-197.
- 15 Schamppaert E, Moses J, Schofer J, et al: Sirolimus-Eluting Stents at two years: A Pooled Analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS With Emphasis on Late Revascularizations and Stent Thromboses. *Am J Cardiol* 2006; 98:36-41.
- 16 Feres F, Costa J, Abizaid A. Very late thrombosis after drug-eluting stents. *Catheter Cardiovascular Interventional* 2006; 8: 122-124.
- 17 Sousa J, Serruys P, Costa M. New Frontiers in Cardiology Drug-Eluting Stents: Part I. *Circulation* 2003; 107: 2274-2279.
- 18 Gaspardone A, and Francesco Versaci. Coronary Stenting and Inflammation. *Am J Cardiol* 2005; 96[suppl]:65-70.

- 19 Piatti P and Monti L. Insulin resistanse, Hyperleptinemia and endothelial dysfunction. *Current Opinion in Pharmacology* 2005, 5:160-164.
- 20 Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al: Localized hypersensitivity and late coronary Thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should be cautions? *Circulation* 2004; 109: 701-705.
- 21 Ong A, Mc Fadden E, Reagar E, et al: Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *Journal American College Cardiology* 2005; 45:2088-2092.
23. Konkle B, Schafer A: Hemostasia, trombosis, fibrinólisis y enfermedades cardiovasculares. En: Braunwald E, Zipes D, Libby P, et al Eds: *Tratado de cardiología, texto de medicina cardiovascular, 7ª edición*. Madrid, 2005: 1227-1242.
24. Conde-Pozzi I, and Kleiman N: Antiplatelet Therapy. En: Cannon C, Brunwald E: *Management of Acute Coronary Syndromes, Second Edition*. Totowa, New Jersey, 2003: 481-518.
25. Scazziota A, Altman R. Mecanismos de la hemostasia normal. En: Altman R, Aznar J, Rouvier J, et al Eds: *Cuadernos de trombosis*, Buenos Aires. Centro de estudios médicos y bioquímicos, 1997: 9-27.

26 Reynolds M, Rinaldi M, Pinto D, et al: Current Clinical Characteristics and Economic Impact of Subacute Stent Thrombosis. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2006;14:364:368.

27 FDA advises physicians of adverse events associated with Cordis Cypher coronary stents. *US Food and Drug Administration Public Health Web Notification*. Octubre 29, 2003: T 03-T 71.

28 Cruden N, Newby D. Clots, Kinins and coronaries. *Atherosclerosis* 2005; 183:189-19.

29 Dichtl W, Stocker E, Mistlberger K, et al: Countervailing effects of rapamycin (sirolimus) on nuclear factor -  $\kappa$  B activities in neointimal and medial smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006; 186: 321-330.

30 Dibra A, Mehilli J, Braun S. Inflammatory response after intervention assessed by serial C- reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *American Heart Journal* 2005;150:344-50.

31 Jing M, Hennekens C. A prospective Study of Fibrinogen and Risk of Myocardial Infarction in the Physicians' Health Study. *American Cardiology* 1999; 33: 1347-52.

32 Mansourati J, Da Costa A, Munier S, et al: Prevalence of Factor V Leiden in Patients with Myocardial Infarction and Normal Coronary Angiography. *Thromb Haemost* 2000; 83: 822-5.

33 Bertina R, Roeleman B, Koster T, et al: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-67.

34 Kiechl S, Muigg A, Santer P. Poor Response to Activated Protein C as Prominent Risk Predictor of Advanced Atherosclerosis and Arterial Diseases. *Circulation* 1999; 99:614-619.