

ARTÍCULO ORIGINAL

FACTORES CLÍNICOS Y DEL PROCEDIMIENTO RELACIONADOS CON LA TROMBOSIS DE STENT

CLINICAL AND PROCEDURAL FACTORS RELATED TO STENT THROMBOSIS

Dr. Guillermo Pacheco González¹, Dr.C. Ángel G. Obregón Santos², Dr. Ronald Aroche Aportela³, Dr.C. Héctor Conde Cerdeira⁴, Dr. Myder Hernández Navas⁵ y Dr. Julio C. Gandarilla Sarmientos⁶

1. Especialista de I Grado en Cardiología y MGI. Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.
2. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cardiología. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
3. Especialista de II Grado en Cardiología y de I Grado en MGI. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
4. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista II Grado en Cardiología. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
5. Especialista de I Grado en Cardiología y MGI. Hospital General Docente "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.
6. Especialista de I Grado en Cardiología y MGI. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

Recibido: 12 de enero de 2012

Aceptado para su publicación: 27 de febrero de 2012

RESUMEN

Introducción y objetivos: La trombosis del *stent* es una de las complicaciones posterior al intervencionismo coronario percutáneo, asociada a una elevada mortalidad y morbilidad. A pesar del uso de la doble terapia antiplaquetaria (aspirina y clopidogrel) y la optimización de la técnica, su incidencia no ha desaparecido. El objetivo de esta investigación fue determinar los factores de riesgo de trombosis de los *stent* metá-

licos convencionales. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo. De las 2.014 arterias revascularizadas en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas de La Habana, Cuba; entre agosto de 1997 y febrero de 2009, se seleccionaron las 289 reestudiadas. **Resultados:** La trombosis de los *stent* metálicos convencionales estuvo presente en 20 arterias, de las cuales 11 resultaron ser la descendente anterior, y su mayor incidencia se presentó en las primeras 24 horas y después de los 30 días. La diabetes mellitus se comportó como un factor de riesgo de trombosis (OR*=3,06), así como la presión de liberación de menos de 10 atmósferas (OR=3,70) y las lesiones complejas de los tipos B₂ y C (OR=8,80), todos con significación estadística (p < 0,05). **Conclusiones:**

✉ G Pacheco González
Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto".
La Habana, Cuba.
Correo electrónico: guillepa@infomed.sld.cu

La mayor incidencia de trombosis de los *stent* metálicos convencionales fue en el primer día de la revascularización, después de la terminación de la doble terapia de antiagregación plaquetaria y en la arteria descendente anterior. La diabetes mellitus, las lesiones complejas y las bajas presiones de liberación del *stent*, se comportaron como factores de riesgo de trombosis con resultados estadísticamente significativos.

Palabras clave: Enfermedad coronaria, angioplastia, prótesis vascular, trombosis, factores de riesgo

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Stent thrombosis is a complication after percutaneous coronary intervention associated with high mortality and morbidity. Despite the use of dual antiplatelet therapy (aspirin and clopidogrel) and optimization of the technique, its incidence has not disappeared. The objective of this research was to determine the risk factors for thrombosis of the conventional metal stents. **Method:** A retrospective descriptive study was performed. Out of the 2,014

revascularized arteries at the Medical and Surgical Research Center in Havana, Cuba, between August 1997 and February 2009, the 289 redo ones were selected. **Results:** Thrombosis of the bare metal stents was present in 20 arteries, of which 11 corresponded to the anterior descending artery, and the highest incidence occurred in the first 24 hours and after 30 days. Diabetes mellitus was a risk factor for thrombosis (OR=3.06) and the release pressure of less than 10 atmospheres (OR=3.70) and complex lesions of types B₂ and C (OR=8.80), all with statistical significance (p<0.05). **Conclusions:** The highest incidence of bare metal stent thrombosis was on the first day of revascularization after the termination of dual antiplatelet therapy and located in the anterior descending artery. Diabetes mellitus, complex lesions and low pressures of stent release, behaved as risk factors for thrombosis with statistically significant results.

Key words: Coronary disease, angioplasty, blood vessel prosthesis, thrombosis, risk factors

Nota del Editor: *OR (*odds ratio*): razón de probabilidades o posibilidades, índice de probabilidades, cociente de probabilidades. Hay quien plantea con frecuencia la conveniencia de no traducir este término y aceptar directamente el anglicismo *odds ratio* (OR).

INTRODUCCIÓN

Cuando se comenzaron a implantar los primeros *stents* (inicialmente el Gianturco-Roubin y el Palmaz-Schatz), que hoy día llamamos convencionales (*BMS*, por sus siglas en inglés), las indicaciones de su uso fueron fundamentalmente de tipo anatómico y, por tanto, muy limitadas. Estas endoprótesis coronarias lograron incrementar la seguridad de los procedimientos intervencionistas, como lo demuestra el hecho de que con su uso se redujeron a 1-2 % las tasas de oclusión aguda, que acontecían hasta en el 12 % de los casos; esta práctica se asoció a la administración sistemática de los regímenes antiplaquetarios dobles. Esto hizo que se superase la fase restrictiva de indicación clínica, en la que los *stents* sólo se implantaban en casos de oclusión o amenaza de oclusión de la arteria tratada¹.

La trombosis del *stent* (TS) es una de las complicaciones que ocurren posterior al intervencionismo coronario percutáneo (ICP) y se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad. A pesar del uso de la doble terapia antiplaquetaria (aspirina y clopidogrel) y de la optimización de la técnica, su incidencia no ha desaparecido. Estos son nuevos problemas que surgen tras

haber introducido técnicas nuevas que aportan grandes beneficios. No es poner de manifiesto el problema sino conocer sus causas y lograr soluciones para abolir, o al menos minimizar, sus efectos negativos.

El objetivo de esta investigación fue determinar los factores de riesgo de trombosis de los *stent* metálicos convencionales.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo-longitudinal-retrospectivo en pacientes intervenidos en el laboratorio de hemodinámica del Cardiocentro del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ) de La Habana, Cuba, entre agosto de 1997 y febrero de 2009. De las 2.014 arterias revascularizadas, en 1.464 pacientes, se seleccionaron las 289 reestudiadas. Se excluyeron aquellos en los que no se pudo recoger los datos necesarios para dar cumplimiento a los objetivos por cualquier causa.

La información se obtuvo a partir de la historia clínica, los informes de los procedimientos intervencionistas y la base de datos en el programa ANGYCOR, donde se registra de forma continua la actividad de cardiología intervencionista en formato digital y con-

vencional. En los casos en que fue necesario se acudió a la grabación del procedimiento en el disco compacto, que permanece en el archivo de este laboratorio, para la aclaración de alguna información. Los datos obtenidos se registraron en una base de datos creada al efecto con el programa SPSS versión 15.0, con el cual se analizó posteriormente la información.

RESULTADOS

La trombosis de los BMS estuvo presente en 20 arterias, de las cuales 11 resultaron ser la descendente anterior (DA).

En nuestro estudio la trombosis tuvo la mayor incidencia en dos momentos muy importantes con relación a la doble terapia antiagregante plaquetaria: al inicio y al final del tratamiento. En las primeras 24 horas posteriores al procedimiento, la trombosis tuvo una incidencia de seis casos; sin embargo, esta disminuye a partir del octavo día para volver a incrementarse a partir de los 30 días, momento en que se suspende el clopidogrel (Gráfico 1).

Al analizar las características clínicas basales de los pacientes de nuestra serie en relación con la trombosis, se pudo determinar que la diabetes mellitus se comportó como un factor de riesgo importante (OR=3,06), y resultó estadísticamente significativo, lo

cual no ocurrió con el resto de las variables estudiadas (Tabla 1).

El estudio de las características angiográficas y del procedimiento, en relación con la trombosis, nos permite determinar como factores de riesgo de esta complicación, la impactación del *stent* a bajas presiones (menos de 10 atmósferas) y las lesiones complejas de los tipo B₂ y C, con OR=3,7 y OR=8,8; respectivamente (Tabla 2).

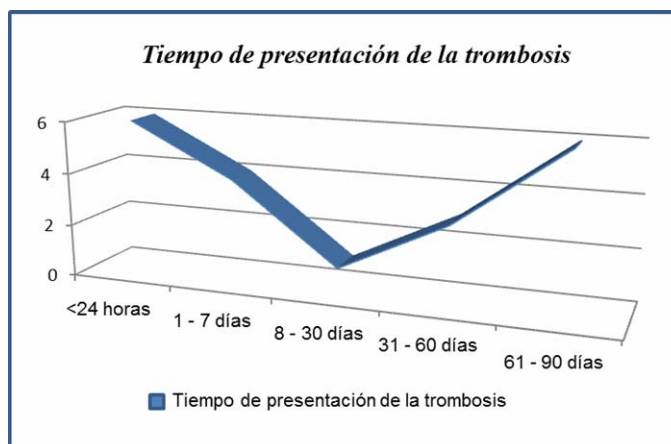


Gráfico 1. Presentación de la trombosis según los días posteriores al intervencionismo.

Tabla 1. Características clínicas y riesgo de trombosis.

Características	Trombosis n(%)	OR	Intervalo Confianza	p
Masculino	15 (1,3%)	0,68	0,24-1,88	0,454
Hipertensión	10 (1,4%)	1,14	0,47-2,76	0,767
Diabetes mellitus	6 (3,2%)	3,06	1,16-8,07	0,017*
Tabaquismo	11 (1,4%)	1,11	0,46-6,69	0,824
Dislipidemia	6 (1,7%)	1,39	0,53-3,62	0,502
Infarto previo	12 (2,1%)	1,06	0,38-2,62	0,350
Multiarteriales	7 (2,1%)	1,85	0,73-4,68	0,187

*Estadísticamente significativo
Fuente: Ficha de recolección de datos.

Tabla 2. Características angiográficas y del procedimiento, y riesgo de trombosis.

Características	Trombosis n(%)	OR	Intervalo Confianza	p
Arteria < 3 mm	12(1,3%)	1,97	0,80-4,85	0,131
Stent > 18mm	18(1,1%)	1,75	0,40-7,59	0,447
Oclusión total	2(0,7%)	0,62	0,15-2,82	0,562
DLM < 1mm	15(1,1%)	1,52	0,55-4,20	0,415
< 10 atmósferas	9(2,4%)	3,70	1,52-9,00	0,002*
Lesiones B ₂ y C	19(1,4%)	8,8	1,17-65,85	0,010*
Lesión en CD	5(1,1%)	1,09	0,39-3,01	0,872
Lesión en DA	11(1,3%)	1,74	0,72-4,22	0,213
Lesión en CX	4(1,7%)	1.86	0,62-5,62	0,262

*Estadísticamente significativo

Fuente: Ficha de recolección de datos.

DISCUSIÓN

La trombosis de *stent* depende de cuatro grupos de factores: relacionados con el *stent*, el paciente, la lesión y con el procedimiento¹⁻⁴.

En este estudio la casuística de TS fue en los *stents* metálicos convencionales, pues son estos los más utilizados. No hubo ningún caso de trombosis de *stents* liberadores de fármacos (SLF).

En septiembre de 2006 la Administración de Alimentos y Fármacos (*FDA*, por sus siglas en inglés) se vio obligada a realizar una declaración sobre la seguridad de los SLF, en respuesta a la creciente preocupación sobre la posibilidad de un aumento de la mortalidad, debido a la trombosis tardía del *stent* (TTS)⁵, fundamentalmente basado en los estudios BASKET-LATE⁶ y el metaanálisis de Camenzind⁷, el primero con un seguimiento de 18 meses y el segundo de 3 años, donde se pudo observar un aumento significativo de los infartos de miocardio fatales y no fatales en el grupo de los SLF⁵. La publicación de Camenzind y colaboradores informó mayores efectos adversos con el sirolimus⁷.

La TTS es definida como un síndrome coronario agudo con evidencia angiográfica o patológica de presencia de trombo u oclusión en la arteria tratada, que ocurre después del mes de realizado el ICP⁸.

Otros estudios no demostraron un aumento significativo de los sucesos cardiovasculares mayores asociado a TTS, lo que hace a este tema controversial. Análisis recientes, sugieren un incremento del riesgo de trombosis del 0,5 % con los SLF⁹⁻¹⁰.

La fisiopatología de la TTS es atribuible a distintos factores: a) la demora en la cicatrización arterial, caracterizada por deposición persistente de fibrina y endotelización incompleta alrededor de las celdas del *stent*, que puede observarse hasta cuatro años después del procedimiento¹¹⁻¹²; b) la mala aposición del *stent*, ya sea adquirida o aguda (por expansión subóptima)¹³; y c) el cese de la doble terapia antiplaquetaria, que es considerado un factor de riesgo mayor observado en distintos estudios, por lo que el tiempo de antiagregación propuesto por la *FDA*, para los SLF, es como mínimo de 12 meses¹²⁻¹⁴.

En la declaración de la *FDA*⁵ se reafirma la eficacia y seguridad de los SLF bajo las indicaciones aprobadas por este comité. Las indicaciones no establecidas o definidas, son consideradas como riesgo para reestenosis y TTS¹⁵.

En las características relacionadas con el paciente se reconocen como factores de riesgo: la edad avanzada, la diabetes mellitus, la implantación del *stent* en el curso de un síndrome coronario agudo, la presencia

de una fracción de eyección baja y el abandono de la doble terapia antiagregante.

En este estudio, la utilización de *stents* metálicos en los pacientes con diabetes mellitus aumentó el riesgo de trombosis. Según la literatura consultada y los últimos estudios publicados, se recomienda el uso de los SLF en este grupo de pacientes diabéticos¹⁶.

La trombosis del BMS es más frecuente que ocurra durante el primer mes posterior al intervencionismo. En esta serie se comportó de igual manera, donde se identificaron dos momentos de mayor incidencia (las primeras 24 horas y alrededor del día 30), relacionados con el inicio o la suspensión de la doble terapia antiagregante¹⁷⁻¹⁸.

Está demostrado que algunos pacientes, a pesar de cumplir un adecuado tratamiento farmacológico de doble antiagregación plaquetaria, manifiestan resistencia a la aspirina o al clopidogrel, y en la mayoría de los laboratorios no se realizan análisis de rutina para determinar previamente los pacientes con resistencia a la antiagregación¹⁹.

Determinadas características de las lesiones se comportan como factores de riesgo, como son las lesiones en bifurcación y las lesiones complejas, con lo cual coincidimos, pues esta serie demuestra que las lesiones de los tipos B₂ y C elevan el riesgo en más de ocho veces con relación a las lesiones de tipo A.

Se plantea que existen aspectos técnicos que pueden favorecer al desarrollo de la trombosis del *stent*, por lo que se hace necesaria la optimización del procedimiento. Se debe prestar especial atención al *lumen* final pequeño, el flujo coronario lento persistente y la implantación de múltiples *stents*. En esta serie se pudo identificar que la impactación del *stent* a bajas presiones (< 10 atmósferas), eleva el riesgo de trombosis más de tres veces^{12,20}.

Para lograr un mejor resultado en la prevención de la trombosis de *stents* se hace necesaria una adecuada optimización del procedimiento durante la angioplastia, por ello se debe de incluir, si fuera necesario, la utilización del ultrasonido intravascular posterior a la implantación del *stent*, así como la aplicación de la técnica de doble globo (*kissing balloon*, en inglés)²⁰ en las bifurcaciones, y una minuciosa inspección posterior al procedimiento en busca de disecciones residuales.

CONCLUSIONES

La mayor incidencia de trombosis de los *stent* metálicos convencionales fue en el primer día de la revascularización, después de la terminación de la doble terapia de antiagregación plaquetaria y en la arteria descendente anterior. La diabetes mellitus, las lesiones

complejas y las bajas presiones de liberación del *stent*, se comportaron como factores de riesgo de trombosis con resultados estadísticamente significativos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Balaguer-Malfagón JR, Pomar-Domingo F, Vilar-Herrero JV, Planas-del Viejo AM, Pérez-Fernández E. Trombosis del *stent* en la era moderna: incidencia, consecuencias y factores predictores. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(8):842-5.
- Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ. Stent Thrombosis in the Modern Era: A Pooled Analysis of Multicenter Coronary Stent Clinical Trials. *Circulation*. 2001;103:1967-71.
- Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Santos RM, Gandhi SK, Baki TT, et al. "Off-label" stent therapy 2-year comparison of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(6):607-14.
- Íñiguez Romo A. Trombosis de los *stents* farmacocativos. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(7):674-7.
- US Food and Drug Administration [sitio web en Internet]. Silver Spring; 2006 [actualizado 21 Dic 2008]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cdrh06.html#circulatory>
- Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2584-91.
- Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007;115(11):1440-55.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
- Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1020-9.
- Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369 (9562):619-21.
- Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in

- humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):193-202.
12. Bavry AA, Bhatt DL. Appropriate use of drug-eluting stents: balancing the reduction in restenosis with the concern of late thrombosis. *Lancet.* 2008; 371(9630):2134-43.
 13. Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50 (2):119-27.
 14. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, *et al.* Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation.* 2006;113(24):2803-9.
 15. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, *et al.* Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA.* 2007;297(2):159-68.
 16. Jiménez- Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernández-Antolín R, Gómez-Hospital JA, *et al.* Eficacia de la implantación del *stent* recubierto de rapamicina en pacientes diabéticos con vasos muy pequeños (menor e igual a 2,25 mm). Subanálisis del estudio DIABETES. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(10):1000-7.
 17. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, *et al.* Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370(9591):937-48.
 18. Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, Lennon RJ, Wiste HJ, Bell M, *et al.* Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation.* 2007(21);116:2391-8.
 19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, *et al.*; TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet.* 2008; 371(9621):1353-63.
 20. Ge L, Airolidi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi GM, *et al.* Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon postdilation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):613-20.