

Trombosis del *stent* en la era moderna: incidencia, consecuencias y factores predictores

José R. Balaguer-Malfagón, Francisco Pomar-Domingo, Juan V. Vilar-Herrero, Ana M. Planas-del Viejo y Emilio Pérez-Fernández

Servicio de Cardiología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

La trombosis del *stent* (TS) es una complicación temida del intervencionismo coronario percutáneo por sus consecuencias catastróficas, cuya incidencia aproximada es del 1% y que puede ser más frecuente en procedimientos realizados en pacientes/lesiones de alto riesgo o procedimientos multivaso.

Analizamos la aparición de TS en una población de 404 pacientes consecutivos en un período en el que se utilizaron tanto *stents* recubiertos como *stents* convencionales, con una incidencia global del 2,23%, una mortalidad del 22,2% y una tasa de infarto agudo de miocardio no fatal del 66,6%. Los factores predictores de aparición de TS fueron: indicación por infarto agudo de miocardio, implante de múltiples *stents*, peor fracción de eyección, diámetro de *stent* más pequeño, presencia de disección residual y abandono precoz de clopidogrel.

Palabras clave: *Stent. Trombosis. Intervencionismo coronario percutáneo.*

Stent Thrombosis in the Modern Era: Incidence, Outcome and Predictive Factors

Coronary stent thrombosis is a catastrophic complication of percutaneous coronary intervention. Its incidence is reported to be about 1%, though it can occur more frequently in high-risk patients, in high-risk lesions, and in multivessel procedures. We investigated the occurrence of stent thrombosis in 404 consecutive patients in a period when conventional and drug-eluting stents were both being used. We found an overall incidence of 2.23%, a mortality rate of 22.2%, and a non-fatal myocardial infarction rate of 66.6%. Predictors of stent thrombosis were acute myocardial infarction, multiple stent placement, poor ejection fraction, small stent diameter, the presence of residual dissection, and premature discontinuation of clopidogrel.

Key words: *Stent. Thrombosis. Percutaneous coronary intervention.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La trombosis del *stent* (TS) es un evento clínico asociado con una elevada mortalidad y morbilidad¹. Su incidencia no ha desaparecido a pesar de la optimización de la técnica de implante y el uso de la doble terapia antiplaquetaria consistente en aspirina y clopidogrel². En la era moderna de utilización de *stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos junto con los *stents* convencionales, los primeros no han obtenido tasas más elevadas de TS en los ensayos clínicos aleatorizados publicados inicialmente^{3,4}, así como tampoco en las publicaciones recientes con pacientes consecutivos del «mundo real»⁵⁻⁷, a pesar de que inicialmente se postuló que el retardo en la endotelización del segmento recubierto por éste sí podría generar tasas más elevadas de TS.

El objetivo de nuestro trabajo fue triple: a) analizar la incidencia de trombosis del *stent* en una población no seleccionada de pacientes consecutivos revascularizados percutáneamente mediante el implante de *stents* convencionales, recubiertos o ambos tipos de *stents* durante una época en que se utilizan ambos tipos de dispositivos concomitantemente; b) analizar la morbilidad y la mortalidad asociadas con la trombosis del *stent* en esta población, y c) identificar posibles predictores de aparición de trombosis.

MÉTODOS

Población de estudio

Se incluyó en nuestro centro, desde junio de 2003 hasta junio de 2004, a un total de 404 pacientes consecutivos a los cuales se les había implantado con éxito (estenosis residual < 50% y ausencia de muerte, infarto o necesidad de cirugía coronaria urgente durante el procedimiento) 762 *stents* sobre 625 lesiones (1,22 *stent*/lesión): 321 (42,13%) *stents* recubiertos (200

Correspondencia: Dr. J.R. Balaguer Malfagón
Colón, 71. 46185 La Pobra de Vallbona. Valencia. España.
Correo electrónico: joseramon@comv.es

Recibido el 26 de octubre de 2005.

Aceptado para su publicación el 19 de enero de 2006.

Cypher, 121 Taxus) y 441 (57,87%) *stents* convencionales.

La población susceptible de seguimiento estaba formada por los pacientes revascularizados mediante *stents* convencionales exclusivamente (200 pacientes; 45%), los pacientes revascularizados mediante *stents* recubiertos exclusivamente (148 pacientes; 36,6%) y los pacientes revascularizados mediante *stents* de los 2 tipos (56 pacientes; 13,8%).

Todos los datos demográficos, clínicos, angiográficos y técnicos fueron obtenidos en el momento del procedimiento. Tras el alta hospitalaria, todos los pacientes fueron evaluados a los 30 días y 6 meses tras el implante, mediante contacto telefónico o visita en consulta externa, en este último caso mediante entrevista, exploración física, electrocardiograma y radiografía de tórax.

Tratamiento coadyuvante

Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con las guías actuales de intervencionismo coronario⁸. A todos los pacientes se les suministró una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg en el laboratorio de hemodinámica asociada con aspirina, y tras el procedimiento se les prescribió un régimen antiagregante combinado de aspirina (200 mg cada 24 h) y clopidogrel (75 mg cada 24 h) durante al menos 9 meses. La utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se dejó a criterio del cardiólogo intervencionista.

Definiciones

Se consideró que había ocurrido TS cuando hubo recurrencia de isquemia con documentación angiográfica de oclusión del vaso (flujo TIMI 0-1) o la presencia de un trombo limitante del flujo (TIMI 1-2) en la localización del implante previo del *stent*. Según su aparición temporal, se definió como trombosis subaguda a la que ocurría desde 24 h tras el procedimiento hasta el día 30, y trombosis tardía la que sucedía más allá del día 30 hasta el sexto mes.

Análisis estadístico

La comparación entre variables categóricas se realizó mediante el test exacto de Fisher y para variables continuas se utilizó el test de la t de Student previa comprobación del supuesto de normalidad; en caso de no cumplimiento se utilizó el correspondiente test no paramétrico (U de Mann-Whitney). Se aceptaron como estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS (versión 11.0, SPSS Inc., Chicago).

RESULTADOS

Características basales

En la tabla 1 se muestran las características de la población, tanto clínicas como angiográficas. La mayoría de implantes se realizaron en el contexto clínico de angina inestable (49,7%), el 79% de los pacientes eran varones, un 25% eran diabéticos y el 25% presentaba enfermedad de 3 vasos. La utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa durante el procedimiento fue de un 46,3% y en la mitad de los casos (50,7%) se implantó más de un *stent*. Destaca un elevado porcentaje de lesiones complejas (el 62,8% de las lesiones eran de tipo B2 o C).

Incidencia, tiempo, forma de presentación y eventos clínicos asociados a la trombosis del *stent*

A los 6 meses de seguimiento (disponible en todos los pacientes), se documentó angiográficamente TS en 9 pacientes de los 404 incluidos en el estudio (2,23%). Cuatro casos ocurrieron en el grupo de 200 pacientes con implante de *stents* convencionales exclusivamente (2%) y otros 5 casos ocurrieron en el grupo de 147 pacientes con implante de *stents* recubiertos exclusivamente (3,4%). Ningún paciente del grupo con *stents* de ambos tipos presentó TS. De los 5 casos de TS sobre

TABLA 1. Características clínicas y lesionales basales

Edad, años	62,5 ± 11,4
Varones	319 (79%)
Diabetes	188 (25%)
IM previo	80 (19,8%)
Cirugía previa	23 (5,7%)
ACTP previa	44 (10,9%)
Angina inestable	201 (49,7%)
IM agudo	36 (8,9%)
Fracción de eyección (%)	59 ± 13,7
Enfermedad de 3 vasos	101 (25%)
Inhibidores de la GP IIb/IIIa	187 (46,3%)
> 1 <i>stent</i>	205 (50,7%)
Lesiones (n = 625)	
Descendente anterior	235 (37,6%)
Bypass	9 (1,4%)
Tronco común	2 (0,3%)
Lesión B2 o C	392 (62,8%)
Oclusión total	57 (9,1%)
Reestenosis	25 (4%)
Diseción residual	24 (3,8%)
Diámetro < 3 mm	192 (30,7%)
Longitud > 20 mm	187 (29,9%)
Diámetro <i>stent</i> , mm	3 ± 0,5
Longitud total <i>stent</i> , mm	19,5 ± 8,8
<i>Stents</i> /lesión	1,22 ± 0,51

Los valores se expresan como número (%) o como media ± desviación estándar. ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; GP: glucoproteína; IM: infarto de miocardio.

TABLA 2. Características clínicas y angiográficas del grupo de pacientes con trombosis de *stent*

N.º	Sexo	Edad	Arteria	Diámetro	Segmento	FE %	Número <i>stent</i>	Tipo <i>stent</i>	Diámetro <i>stent</i> (mm)	Longitud total <i>stent</i> (mm)	GP IIb/IIIa	Tiempo (días)
1	V	83	Cx	2,33	Prox	55%	2	Convencional	2,5	20	Sí	3
2	V	47	Cx	2,67	Prox	37%	1	Paclitaxel	2,75	16	No	1
3	V	52	DA	2,61	Med	66%	3	Sirolimus	3,0	39	No	1
4	V	39	CD	2,57	Med	53%	2	Sirolimus	2,75	61	Sí	7
5	V	70	DA	2,38	Med	30%	2	Paclitaxel	2,5	24	Sí	2
6	V	58	DA	2,51	Med	42%	2	Convencional	2,5	21	No	8
7	V	49	DA	2,54	Med	53%	1	Convencional	2,5	12	Sí	3
8	V	54	Diag	2,54	Prox	30%	1	Convencional	2,5	16	No	11
9	V	71	DA	2,52	Prox	62%	1	Paclitaxel	2,5	16	Sí	85

CD: coronaria derecha; Cx: circunfleja; DA: descendente anterior; Diag: diagonal; FE: fracción de eyección; Med: medio; Prox: proximal; V: varón.

stents recubiertos de fármacos, 3 ocurrieron sobre *stents* de paclitaxel y 2 sobre *stents* de sirolimus. La mayoría de las TS ocurrieron en los primeros 11 días tras el procedimiento, con una mediana de 3 días. Hubo 8 trombosis subagudas (1,98%) con una media de $4,5 \pm 3,7$ días (intervalo, 1 a 11 días) y una trombosis tardía (0,25%) que se produjo el día 85 tras el procedimiento. Las características clínicas y angiográficas de los pacientes con TS se muestran en la tabla 2.

De los 9 pacientes con TS, hubo 2 muertes intrahospitalarias (22,2%) y 6 pacientes presentaron infarto agudo de miocardio no fatal (66,6%).

Hubo, además, 4 pacientes que presentaron en el seguimiento infarto de miocardio sin onda Q a los que no se les realizó una nueva coronariografía, y tres muertes extrahospitalarias.

Predictores de trombosis de *stent*

En la tabla 3 se expone el perfil de los pacientes con y sin TS con respecto a las variables clínicas, angiográficas y del procedimiento. Con respecto a las características de los pacientes, la fracción de eyección media fue menor de forma significativa en el grupo de TS, la indicación por infarto de miocardio en su fase aguda también resultó significativa en el grupo de pacientes con TS frente a los que no la presentaron, y el implante de más de un *stent*/paciente también fue otro factor estadísticamente significativo en el grupo de TS. Además, el abandono precoz de clopidogrel también resultó muy significativo ($p = 0,002$) en el grupo de aparición de TS. Los *stents* recubiertos no obtuvieron significación estadística frente a los *stents* convencionales en cuanto a la aparición de TS.

Con respecto a las lesiones, el número de *stents* /lesión se asoció de forma significativa con la aparición de TS; el diámetro del *stent* también obtuvo significación estadística, de tal manera que el grupo de TS presentaba diámetros menores de *stent* y la presencia de disección residual posterior a la dilatación de la lesión

TABLA 3. Características clínicas, angiográficas y del procedimiento de los pacientes con y sin trombosis del *stent*

	Trombosis		Significación
	No	Sí	
Pacientes	n = 395	n = 9	
Edad, años	62,6 $\pm$ 11,4	58,2 $\pm$ 1,9	0,256
Varones	310 (78,5%)	9 (100%)	0,214
Diabetes	104 (26,3%)	4 (44,4%)	0,256
Angina inestable	188 (47,6%)	2 (22,2%)	0,182
IM agudo	33 (8,4%)	3 (33,3%)	0,038
Inhibidores de la GP IIb/IIIa	183 (46,3%)	4 (44,4%)	1,00
> 1 <i>stent</i> /paciente	197 (49,9%)	8 (88,9%)	0,037
Enfermedad de 3 vasos	97 (24,6%)	4 (44,4%)	0,236
FE, %	59,2 $\pm$ 13,8	51,2 $\pm$ 11,8	0,049
Recubiertos	143 (43,2%)	5 (55,6%)	0,503
Abandono clopidogrel	10 (2,5%)	3 (33,3%)	0,002
Lesiones	n = 616	n = 9	
<i>Stent</i> /lesión	1,2 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,7	0,037
Presión hinchado balón	12,5 $\pm$ 2,4	12,5 $\pm$ 2,0	0,965
Diámetro <i>stent</i> , mm	2,98 $\pm$ 0,47	2,69 $\pm$ 0,24	0,047
Longitud, mm	19,4 $\pm$ 8,7	24,9 $\pm$ 15,3	0,224
Lesión B2 o C	386 (62,7%)	6 (66,7%)	1,00
Oclusión total	55 (8,9%)	2 (22,2%)	0,194
Disección residual	22 (3,6%)	2 (22,2%)	0,043
Úlcera	7 (1,1%)	0	0,903
Trombo	33 (5,4%)	0	0,612
Reestenosis	25 (4,1%)	0	0,691
Longitud > 30 mm	64 (10,4%)	2 (22,2%)	0,244

FE: fracción de eyección; IM: infarto de miocardio; GP: glucoproteína.

también resultó estadísticamente significativa en el grupo de TS frente al de ausencia de TS.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, que muestra una población representativa de la práctica clínica habitual, es decir, la

utilización concomitante de *stents* recubiertos y convencionales en pacientes consecutivos, observamos una incidencia de trombosis angiográfica del 2,23% a los 6 meses de seguimiento. Esta cifra es comparable a las tasas de TS observadas en los diversos estudios publicados mediante la utilización de *stents* convencionales⁹ o *stents* recubiertos exclusivamente^{5,6} en este tipo de pacientes, y en la era actual de utilización de la doble terapia antiplaquetaria (aspirina y clopidogrel). A pesar de que observamos una incidencia mayor de TS en el grupo de *stents* recubiertos, esta diferencia no resultó significativa.

Las consecuencias clínicas de la TS fueron severas: mortalidad del 22,2% e infarto agudo de miocardio no fatal del 66,6%. Estos hallazgos son consistentes con los estudios publicados a este respecto^{1,10} y que son, cuanto menos, sorprendentes, ya que cuando acontece la TS el paciente suele permanecer aún ingresado en el hospital y, a pesar de la pronta restauración del flujo coronario, las consecuencias siguen siendo catastróficas.

Al igual que en los estudios previos con la utilización de *stents* convencionales^{1,10} o *stents* recubiertos exclusivamente^{5,6}, en nuestro estudio, la peor fracción de eyección, indicación por infarto agudo de miocardio, implante de *stents* de menor diámetro, utilización de más *stents* por lesión y más de un *stent* por paciente, y la presencia de disección residual fueron variables asociadas a la aparición de TS. Mención aparte merece el abandono precoz del clopidogrel, que resultó muy significativo en el grupo de pacientes con aparición de TS y que es, además, un factor de riesgo que se repite de forma constante en los estudios publicados recientemente^{5,6}. En nuestro estudio, 10 pacientes lo abandonaron por olvido y los otros 3 por motivos económicos. Por todo ello, es muy importante la labor del médico prescriptor en hacer hincapié en la importancia del cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

Limitaciones

Debido a la baja incidencia de TS, una muestra pequeña puede subestimar o sobrestimar la verdadera incidencia.

Hay que tener en cuenta, considerando su baja incidencia, que la definición de TS puede influir de manera significativa los resultados del estudio. La documentación angiográfica de oclusión del vaso es una definición razonable, pero puede resultar en pérdida de casos de trombosis en pacientes con eventos adversos sin realización de nueva coronariografía y, por tanto, subestimar la incidencia real de TS. De la misma forma, la utilización de los eventos cardiacos mayores para definir TS sobrestima la incidencia real porque no todos los pacientes que mueren súbitamente o presentan un infarto de miocardio presentan TS.

Conclusiones

La incidencia de trombosis angiográfica del *stent* en una población del «mundo real», es decir, una población no seleccionada de pacientes consecutivos revascularizados percutáneamente mediante el implante de *stents* convencionales, recubiertos (sirolimus y paclitaxel) o ambos tipos de *stents*, sigue siendo baja (2,23%), sin superar las tasas de trombosis obtenidas cuando solamente se disponía de *stents* convencionales o cuando se utilizan *stents* recubiertos exclusivamente.

La TS confirmada angiográficamente en esta población sigue asociándose con una elevada morbilidad (infarto de miocardio del 66%) y mortalidad (del 22%).

La TS en esta población parece estar relacionada con procedimientos realizados en pacientes con indicación por infarto agudo de miocardio, implante de múltiples *stents*, peor fracción de eyección, diámetro de *stent* más pequeño, presencia de disección residual y abandono precoz de clopidogrel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103:1967-71.
2. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:9-14.
3. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
4. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, García E, Schampaert E, et al. Sirolimus eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362:1093-9.
5. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus eluting-stent implantation. *Circulation*. 2004;109:1930-2.
6. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.
7. Windecker S, Remondino A, Eberli F, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus eluting and paclitaxel eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353:653-62.
8. Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. 2001;103:3019-41.
9. Pascual DA, Valdés M, Ruipérez JA, Cortés R, López R, Picó F, et al. Trombosis subaguda con tratamiento antiagregante en una población no seleccionada de *stents* intracoronarios: incidencia y predictores. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:791-6.
10. Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:6-12.