

11205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

IGNACIO CHAVEZ

STENTS LIBERADORES DE FARMACOS CYPHER/TAXUS. IMPACTO
SOBRE LA REESTENOSIS: SEGUIMIENTO CLINICO Y
EVOLUCION ANGIOGRAFICA A LOS SEIS MESES

PARA OBTENER EL TITULO EN

CARDIOLOGIA CLINICA

DRA ROSA MARIA AVILA OCAMPO
RESIDENTE DE 3er AÑO DE CARDIOLOGIA

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DR. FAUSE ATTIE CURI
DIRECTOR DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA



DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO
JEFE DE ENSEÑANZA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA



DR. MARCO ANTONIO PEÑA DUQUE
MEDICO ADUNTO DEL SERVICIO DE HEMODINAMICA
Y TUTOR DE TESIS



DR. JOSUE ISSAC ELIAS LOPEZ
MEDICO ADJUNTO DE ECOCARDIOGRAFIA
Y COTUTOR DE TESIS

INDICE

| | |
|--|----|
| I. ANTECEDENTES | 1 |
| II. JUSTIFICACION | 8 |
| III. PREGUNTA DE INVESTIGACION | 9 |
| IV. HIPOTESIS | 9 |
| V. OBJETIVOS | 10 |
| VI. MATERIAL Y METODOS | 11 |
| VII. TIPO DE ESTUDIO | 11 |
| VIII. DEFINICIONES OPERACIONALES | 12 |
| IX. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION | 12 |
| X. ANALISIS ESTADISTICO | 14 |
| XI. RESULTADOS | 15 |
| XII. DISCUSION Y CONCLUSIONES | 24 |
| XIII. BIBLIOGRAFIA | 26 |

ANTECEDENTES

En 1977, Andreas Grüntzig llevó a cabo el primer procedimiento de intervencionismo percutáneo transluminal coronario con angioplastia (ACTP), como tratamiento para las lesiones aterosclerosas significativas,¹ innovando con ello una alternativa a la revascularización quirúrgica. Con el tiempo, las investigaciones reportaron un porcentaje de reestenosis del vaso tratado de 30-60% a los 6 meses con este procedimiento.²

La reestenosis es la respuesta vascular al daño posterior a la intervención coronaria, y refleja una cascada de eventos moleculares y celulares en la pared del vaso, que al lesionarse, libera numerosos factores mitógenos, vasoactivos, y trombogénicos, involucrando a la célula del músculo liso.^{1, 3} Angiográficamente se define, como la reducción > 50% del diámetro luminal (DL), o la reducción del diámetro luminal mínimo (DLM) >0.72mm en el seguimiento postangioplastia coronaria.^{4, 5, 6}

Uno de los más importantes avances tecnológicos, ha sido la introducción del stent en 1989,⁷ como tratamiento a las complicaciones agudas de la ACTP,⁸ y especialmente en 1994, cuando se conocieron los resultados de los estudios clínicos, aleatorizados, BENESTENT y STRESS, que incluyeron pacientes con lesiones de novo para tratamiento con ACTP contra colocación de stent; reportando una reducción de la incidencia de reestenosis del 10% (BENESTENT p=0.02) y de 9.4% (STRESS p=0.046), al actuar sobre la retracción elástica y la remodelación negativa.^{9, 10}

Sin embargo, un número significativo de pacientes desarrolla recurrencia de reestenosis en el interior del stent, con una incidencia que oscila entre el 10-32%, dependiendo de factores clínicos (edad, género, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, dislipidemia, angina inestable), angiográficos (tipo de vaso, tamaño, longitud, características de la lesión, localización, cronicidad), genéticos (gen de enzima convertidora de angiotensina, apoproteína E, glicoproteína IIIa) y relacionados al procedimiento (estenosis residual, insuficiente expansión del stent).^{5, 1, 2, 30}

Se puede evaluar la eficacia del stent por parámetros, clínicos y angiográficos. Clínicamente se valora cuando en el seguimiento requieren revascularización (RVC) de la lesión tratada y el desarrollo de eventos cardíacos mayores (Major Adverse Cardiac Event. MACE) considerando entre ellos al infarto del miocardio, muerte, y trombosis del stent a 30 días. La RVC de la lesión tratada es del 20% con los stents convencionales y de menos del 5% con el stent con fármaco, sin diferencias entre ambos grupos farmacológicos, además de ser independiente de las características de la lesión.^{2, 5, 11, 12}

Angiográficamente o utilizando ultrasonido intracoronario, se determinan parámetros como la pérdida tardía de la luz y el porcentaje de volumen neointimal, así como la reestenosis. La pérdida tardía varía entre 0.85 y 1 mm para los stents convencionales, mientras que no llega a 0.40 mm con el paclitaxel. Algo parecido ocurre con el porcentaje de volumen neointimal, con valores del 30% para los stents convencionales frente a 13% para el paclitaxel. Al comparar la reestenosis, las cifras son de 22% para los stents convencionales y por debajo del 9% en aquellos con fármaco.^{2, 5}

Aproximadamente un 50% de la reestenosis intrastent son sintomáticas, y del 20-30% de ellas requieren un nuevo procedimiento de RVC del vaso tratado.⁵ La reestenosis es un proceso predominantemente proliferativo neointimal, de modo que un tratamiento que detenga la división celular, ofrece la posibilidad de disminuirla. La inhibición de este crecimiento se logra por fármacos antimitóticos liberados localmente del stent hacia la pared vascular, en forma de micro partículas granuladas.^{5, 3, 13}

El stent, constituye un reservorio ideal para la liberación local del fármaco, proporcionando un contacto y distribución uniforme en la pared del vaso a lo largo de la lesión. El fármaco lipofílico e insoluble al agua, se incorpora en un polímero biológico y vascular compatible, no trombogénico y no corrosivo; otra capa de polímero libre de fármaco es aplicada, como barrera de difusión que prolonga su liberación por más de 28 días.^{5, 3, 14, 15, 13}

El stent *Cypher*, libera *Sirolimus*, antibiótico macrólido de origen biológico, inmunosupresor, aprobado para prevenir el rechazo del trasplante renal, efectivo en inhibir la proliferación de la célula de músculo liso y la proliferación intimal inducida por lesión mecánica en los estadios tempranos del ciclo celular; ejerce un efecto citostático al bloquear el ciclo en fase G1 y G2. Posee un doble mecanismo de acción: al inhibir la enzima TOR (Target of Rapamycin) en la proliferación celular y adicionalmente, disminuir la actividad celular relacionada con la inflamación local en la pared del vaso.^{5, 14, 15, 13, 16, 17}

El stent *Taxus*, libera *Paclitaxel*, producto natural obtenido por un proceso semisintético; es quimioterapéutico para tratamiento de cáncer pulmonar, ovario y sarcoma de Kaposi; e interrumpe la proliferación y migración celular, al inhibir la replicación de las células, polimerizando la tubulina y dando lugar a microtúbulos no funcionales.^{5,14,15,18} A la dosis utilizada en el stent, es citostático y no citotóxico, inhibiendo la proliferación y migración de las células de músculo liso.^{5, 14, 15, 11, 17}

En el 2002, el estudio clínico, aleatorizado, doble ciego, RAVEL comparó en 238 pacientes con lesiones nativas coronarias, el stent *Cypher* con el stent convencional, reportando un 0% contra 26% de reestenosis respectivamente ($p < 0.001$).¹⁹

Posteriormente en el 2003, el estudio aleatorizado, doble ciego SIRIUS compara nuevamente el *Cypher* con el stent convencional, en 1058 pacientes con lesiones coronarias nativas, incluyendo lesiones de mayor tamaño (media de 14.4mm), y vasos pequeños (media de 2.8mm), diabéticos (26% del grupo), encontrando un 8.6% de reestenosis para el stent liberador de fármaco ($p < 0.001$).²⁰

La seguridad y eficacia del *Cypher*, aunado a una importante reducción de reestenosis angiográfica y revascularización de lesiones largas, permiten que sea aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en abril del 2003.^{2, 5}

Un análisis posterior aleatorizado E-SIRIUS, incluyó en Septiembre del 2003, lesiones de mayor complejidad (352 pacientes con vasos de 2.25-3.5 mm y lesiones de 8-33 mm. Además de 6330 lesiones *de novo*, 1027 reestenosis, 172 injertos safenos, 145 troncos proximales, 698 oclusiones completas y 702 lesiones bifurcadas). Los resultados son comparables a los de los estudios aleatorizados; con necesidad de revascularización en la lesión tratada del 4% con stent Cypher contra 20% para el stent convencional ($p < 0.0001$), reestenosis 5% contra 42.3% ($p = 0.0001$) y una supervivencia libre de eventos coronarios a los 9 meses del 8% contra 22.6% ($p = 0.0002$).²¹

Con paclitaxel, tenemos también varios estudios aleatorizados: el TAXUS I, prospectivo, doble ciego, incluyó 61 pacientes, con lesiones de novo y reestenóticas ($< 12\text{mm}$), reportando 0% de reestenosis para Taxus contra 10% para el grupo control a 6 meses ($p = \text{NS}$), e incidencia al año de eventos cardiacos mayores (MACE) de 3% contra 10% respectivamente ($p = \text{NS}$).²²

El estudio multicéntrico, triple ciego, TAXUS II, incluyó 536 pacientes en 2 grupos consecutivos, comparando el stent taxus con liberación lenta de paclitaxel (slow release SR =131 pacientes) y de liberación moderada (moderate release MR =135 pacientes) contra el stent convencional (270 pacientes), la reestenosis intrastent fue de 2.3% (SR) y 4.7% (MR) contra 17.9 y 20.2% en los grupos control respectivamente.¹¹

La evolución y seguridad del stent taxus en el tratamiento de reestenosis intrastent (RIS) fue evaluado en TAXUS III, que trató con stent liberador de paclitaxel a 28 pacientes con RIS, en vasos de 3-3.5mm con longitud igual o $< 30\text{mm}$; la presencia de MACE se reporto en 29%, no hubo trombosis subaguda al año, la media de pérdida luminal tardía fue de 0.54mm, con un volumen de hiperplasia neointimal de 20.3mm^3 a los 6 meses; la reestenosis fue de 16%, dos en el sitio de unión libre entre dos stents taxus, uno en la unión de un stent sin fármaco y el taxus, y se RVC el vaso lesionado en dos pacientes posterior a revisar por ultrasonido intravascular, uno por aposición incompleta y otro por insuficiente expansión del stent.²³

En enero de este año, el estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, TAXUS IV, incluyó 1314 pacientes con lesiones coronarias de novo, a las que se trató con stents recubiertos de paclitaxel contra stent convencional, mostrando una reestenosis angiográfica de 7.9% contra 26.6% ($p < 0.001$) y necesidad de RVC del vaso de 3% contra 11.3% ($p < 0.001$) respectivamente. Se observó un beneficio especial en el subgrupo de pacientes diabéticos con riesgo de reestenosis superior al 50%, logrando una reducción de esta mayor al 80%, con un similar beneficio en pacientes con vasos de menor calibre ($< 2.5\text{mm}$) y mayor longitud ($> 20\text{ mm}$). El porcentaje de MACE y trombosis del stent fue similar en ambos grupos.²⁴

El estudio piloto de Evaluación Europea de Stent liberador de Paclitaxel (ELUTES), investigó la eficacia y seguridad del stent V-Flex Plus, recubierto con 4 diferentes dosis de paclitaxel aplicadas directamente al stent sin el polímero (0.2, 0.7, 1.4 y 2.7 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de su área de superficie), comparándolo a la colocación de stent convencional en el tratamiento de lesiones coronarias de novo. Se observó una pérdida luminal tardía, dosis-dependiente de 0.1 mm en el grupo de mayor dosis, 0.47 y 0.5 mm en el grupo intermedio y 0.7 mm en el grupo de menor dosis y grupo control ($p = 0.002$); la reestenosis disminuyó del 20.6 a 3.2% ($p = 0.56$), sin beneficio significativo con las dosis intermedias de paclitaxel.²⁵

Resultados similares se observaron en ASPECT (Asian Paclitaxel-Eluting Clinical Trial), quienes comparan el Supra-G stent, impregnado directamente con 2 diferentes dosis de paclitaxel (1.3 y 3.1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$), contra el stent sin fármaco. El porcentaje de reestenosis fue de 4, 12 y 27% para las dosis de impregnación mayor, menor, y el grupo control respectivamente. A dosis mayores del fármaco, también aumentaba significativamente, el porcentaje de reducción de la hiperplasia neointimal ($p < 0.001$).²⁶

Los investigadores del estudio multicéntrico, prospectivo, cegado, y aleatorizado DELIVER, compararon en 1043 pacientes, el stent ARCHIVE liberador de paclitaxel sin cubierta polimérica contra el stent convencional Multi-link (ML) Penta. En el seguimiento, la pérdida luminal tardía fue de 0.81 contra 0.98 mm ($p = 0.003$), y la reestenosis de 14.9% contra 20.6% ($p = 0.076$) para ambos grupos respectivamente.²⁷

Otra terapia aprobada es la braquiterapia intracoronaria, que ha reportado una reducción significativa de la reestenosis intrastent en seguimientos a 6 y 12 meses, pero el incremento en su recurrencia tardía, pone a juicio la duración del beneficio temprano a largo plazo.^{6, 28}

En el desarrollo del tratamiento con fármacos citotóxicos, el grupo de investigadores de OSIRIS, realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado, en 300 pacientes, para evaluar la eficacia del tratamiento oral con sirolimus en la RIS. Durante un periodo de 10 días se administró el fármaco a dosis diferentes (8 o 24 mg), dos días antes, y el día del intervencionismo, continuando con una terapia de mantenimiento de 2mg/día los restantes 7 días. La reestenosis se redujo significativamente de 42.2% en el placebo a 38.6% a la dosis habitual y 22.1% a la dosis mayor del fármaco ($p=0.005$). La necesidad de RVC del vaso, disminuyó de 25.5%, 24.2% y 15.2% en los grupos correspondientes ($p=0.08$). La concentración en sangre del Sirolimus, correlacionó significativamente con la pérdida luminal tardía durante el seguimiento ($p<0.001$), lo que sugiere a la inhibición de los primeros estadios de proliferación neointimal, como un paso crítico en la prevención de la reestenosis.²⁹

Han sido múltiples las variables asociadas con una mayor tasa de reestenosis angiográfica, sólo algunas han sido identificadas de forma más constante en los distintos estudios publicados. Entre éstas, se encuentran la diabetes mellitus, sexo masculino, edad >65 años, angina inestable, oclusiones coronarias crónicas, presencia de trombo, menor diámetro de referencia del vaso, el carácter reestenótico de la lesión, localización ostial, el número y longitud total de stents implantados por lesión, disección coronaria extensa, el implante en la arteria descendente anterior y la presencia de una mayor estenosis residual post implante (>30%).^{1, 2, 30}

Aunque no existen estudios multicéntricos realizados exclusivamente en diabéticos, al analizar los estudios SIRIUS y TAXUS IV, con un 25% de diabéticos, se observa que las tasas de reestenosis y RVC son claramente superiores a los no diabéticos; las diferencias con los controles siguen siendo a favor de los stent con fármaco, tanto en los tratados con hipoglucemiantes orales como en los que se aplican insulina. Los resultados en diabéticos tratados con insulina son mejores con paclitaxel que con sirolimus, así como la reestenosis con tratamiento hipoglucemiante oral.^{20, 24, 31}

Al evaluar la eficacia del stent, también se deben mencionar tres apartados relacionados a su seguridad: la trombosis, la aposición incompleta y la incidencia de aneurismas. La trombosis es, quizá, la complicación de más riesgo. Sin embargo, tanto en los estudios aleatorizados como en los registros, la incidencia de trombosis aguda, subaguda o tardía no es mayor que la de los stents convencionales, que se cifra en el 1-2%.³² La aposición incompleta no es un hecho infrecuente, inicialmente si la medida del stent utilizado no es la correcta o la expansión resulta inadecuada. Por ultrasonido intracoronario se ha podido observar aposición incompleta tardía que no se presentaba a la colocación, sin embargo a pesar de que su incidencia parece ser mayor con este tipo de stents, la tendencia ha disminuido (1.1% en el TAXUS IV frente a 8.5% del TAXUS II y 8.7% del SIRIUS), probablemente por la mejor técnica de liberación, y en ningún caso se ha relacionado su presencia con trombosis tardía del stent o MACE.³³

Los aneurismas, dilatación localizada en el lugar del implante con mayor riesgo de ruptura, muestran una similar incidencia con stent con fármaco que con stents convencionales (0.5- 0.7%); asimismo, en el seguimiento, la incidencia es mayor con stents convencionales (1 frente a 0.4%), aunque sin diferencias significativas; y finalmente, de modo similar a la aposición incompleta, la existencia de aneurismas no se correlaciona con la aparición de trombosis ni MACE.³⁴

Por lo ya documentado, resulta evidente y se ha demostrado con claridad, que los stents con sirolimus y paclitaxel producen una disminución significativa de la proliferación neointimal, reestenosis angiográfica, RVC de la lesión tratada, de eventos isquémicos mayores, y una mayor supervivencia libre de eventos que los stents convencionales. Su seguridad es semejante a la de los stents convencionales, sin aumento de la incidencia de trombosis, ni de aneurismas.

JUSTIFICACIÓN

Desde el advenimiento del stent coronario en los 90^s es fundamental el papel que este ha tenido en el desarrollo de la cardiología intervencionista moderna. La evolución de la reestenosis como respuesta vascular al daño del vaso lesionado, se ha visto importantemente modificada con la implementación de los stents liberadores de fármacos.

Distintas variables han sido identificadas como predictoras de reestenosis angiográfica intra-stent, pero poco se conoce sobre predictores de reestenosis clínica, un aspecto más funcional de la reestenosis coronaria.

La reestenosis intrastent es una patología que desencadena síndromes coronarios agudos o crónicos, en pacientes previamente revascularizados, lo que se traduce en mayor morbi-mortalidad, así como incremento en el costo de su tratamiento. El conocimiento de los factores de riesgo nos ayuda a tener un mejor control preventivo de los pacientes y sugerir terapias para el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas predictoras del desencadenamiento de estos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cuáles son las características clínicas y angiográficas que predicen mejor la reestenosis en pacientes que se les ha colocado un stent liberador de fármaco.

HIPÓTESIS NULA

El porcentaje de RIS no será diferente entre el reportado en los estudios y el obtenido en la población del instituto Nacional de Cardiología (INC).

HIPÓTESIS ALTERNA

El porcentaje de RIS será diferente entre el reportado en los estudios y el obtenido en la población del INC.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas y angiográficas de una población de pacientes del INC sometidos a terapia intervencionista con colocación de stent liberador de fármacos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir el porcentaje de pacientes que desarrollan reestenosis intrastent angiográficamente en el seguimiento a 6 meses, del grupo de pacientes del INC.
- Describir el porcentaje de pacientes que desarrollan MACE dentro del grupo de pacientes recolectados.
- Identificar que factores de riesgo se relacionan a reestenosis intrastent en nuestra población.
- Describir las características angiográficas a los 6 meses de seguimiento posterior a la colocación de un stent liberador de fármaco.
- Comparar el porcentaje de reestenosis de la población en estudio contra la reportada en la literatura

MATERIAL Y MÉTODOS

- Se recolectaron los registros de los pacientes a quienes se les colocó un stent liberador de fármaco y fue recolectada de la base de datos estadística del departamento de hemodinámica del INC.
- Se accesó a los expedientes de los pacientes registrados, a través del archivo clínico del INC.
- Se recolectaron las variables demográficas, clínicas y de registro angiográfico de todos los pacientes incluidos en la base de datos.
- Los datos registrados fueron vaciados en el programa de Microsoft Excel.
- Se recolectaron los cines de las angiografías coronarias conforme a la fecha del estudio intervencionista inicial y de seguimiento a los 6 meses de todos aquellos pacientes registrados en quienes se llevo seguimiento hemodinámico.
- Se evaluó la medición angiográfica cualitativa de las lesiones de la zona “en stent” (incluye solo el segmento con estenosis) y “en segmento” (incluye el segmento del stent, así como un margen de 5 mm proximal y distal al stent)
- Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía con búsqueda en MEDLINE, PubMed, Mdconsult, OVID, Cardiosource, hasta agosto de 2004, así como en diversas fuentes de información de registros de ensayos clínicos, y buscadores en Internet, incluyendo las páginas de revistas cardiológicas. Entre los términos buscados fueron: eluted stents, eluting stents, coated stents, stents, drug implants, drug delivery systems, rapamycin, sirolimus, paclitaxel, taxol, taxane , así como los nombres de los estudios clínicos aleatorizados ya conocidos. Se seleccionaron trabajos originales, y estudios realizados en humanos con stents recubiertos de fármacos antiproliferativos; estudios que evaluaran los resultados del tratamiento de la estenosis coronaria en términos de eventos cardíacos mayores, muerte, IAM y necesidad de revascularización del vaso tratado.

TIPO DE ESTUDIO

- Transversal
- Descriptivo
- Retrospectivo
- Retrolectivo

DEFINICIONES OPERACIONALES

- Angiografía coronaria: Visualización radiográfica, mediante contraste yodado, de la luz de las arterias coronarias epicárdicas.³⁵
- Angioplastia con balón (ACTP): Insuflación intraluminal en el sitio de obstrucción aterosclerosa coronaria, con un balón de diámetro similar al del vaso normal adyacente.
- Stent: Sujeción mecánica de la pared del vaso con un dispositivo intravascular permanente.
- Ultrasonido intracoronario (IVUS): Catéteres que incorporan transductores de alta frecuencia, que se introducen hacia el interior de las arterias coronarias, para la delimitación del área vascular total.
- Reestenosis intrastent (RIS): Reducción $> 50\%$ del diámetro luminal (DL), o la reducción del diámetro luminal mínimo (DLM) $> 0.72\text{mm}$ en el seguimiento post-angioplastia coronaria.
- Retracción elástica: Diferencia entre el diámetro máximo alcanzado con el balón y el diámetro luminal mínimo post-procedimiento en referencia al diámetro vascular normal.
- Remodelación arterial: El cambio en el área de sección transversal arterial total o de la membrana elástica externa a lo largo del tiempo.

- Ganancia aguda: Cambio de área luminal inmediatamente después de la ACTP coronaria
- Pérdida Luminal Tardía: Reducción del diámetro entre el resultado post angioplastia coronaria y el seguimiento angiográfico²⁰
- ACTP primaria: Se aplica a los pacientes que se les puede dilatar la lesión significativa causante del infarto.³⁰
- ACTP de urgencia: Se efectúa en el individuo con infarto agudo del miocardio, que recibió algún trombolítico con éxito y en quien pocos días después surge una angina desestabilizante.
- ACTP facilitada: Estrategia inmediata de ACTP posterior al uso de una dosis completa, media dosis, inhibidor IIb-IIIa o la combinación de una dosis reducida de fibrinolítico y el inhibidor IIb-IIIa.³⁶
- ACTP electiva: Procedimiento de intervencionismo con balón indicado como apoyo diagnóstico terapéutico de la arteria(s) implicadas.
- ACTP de rescate: Procedimiento efectuado inmediatamente después de una trombólisis fallida.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Todos aquellos pacientes que fueran intervenidos en el INC, con colocación de al menos un stent liberador de fármaco desde agosto del 2002

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Se descartaron a los pacientes que no se les realizo seguimiento angiográfico
- Se eliminaron los registros de los pacientes en quienes no se localizo el expediente para la recolección de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se utilizarán porcentajes y desviación estándar para variables continuas.
- Para variables categóricas se utilizará la prueba de rango logarítmico, y para variables continuas la prueba t de Student.
- La identificación de asociaciones independiente se realizara mediante análisis multivariado, incluyéndose en el modelo todas las variables con el fin de evitar la exclusión de posibles confusores.
- Para el análisis estadístico se utilizara el programa SPSS

RESULTADOS

Se recolectaron los registros y datos de 111 pacientes que fueron intervenidos con colocación de stent liberador de fármaco durante el periodo de agosto del 2002 a abril 2003. Fueron 91 pacientes del sexo masculino (82%) y 20 del sexo femenino (18%). Los rangos de edad estuvieron entre 36 y 82 años con una media de 62 años (fig 1). Las características demográficas mostraron algunas diferencias en ambos grupos (tabla 1).

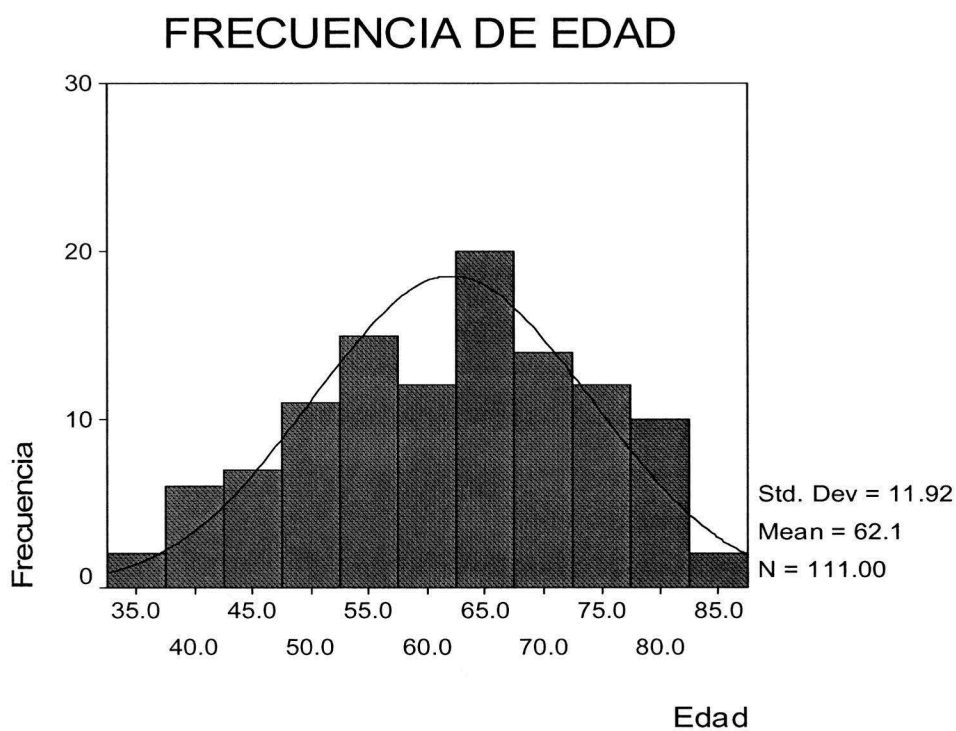


Fig 1

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES

| VARIABLE | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|---------------------------------|------------|------------|
| Hipertensión | 58 | 52.3 % |
| Diabetes Mellitus | 50 | 45 % |
| Tabaquismo | 66 | 59.5% |
| Infarto previo | 61 | 55 % |
| Dislipidemia | 61 | 55 % |
| FEVI >40 % | | |
| 30-45 % | 92 | 82.9 % |
| < 30 % | 16 | 14.4 % |
| | 1 | 0.9 % |
| Angioplastía previa | 27 | 24.3 % |
| Revascularización quirúrgica | 17 | 15.3 % |

Tabla 1

Se llevo seguimiento clínico del 51.3% de la población, con la siguiente evolución: 40.5% asintomático, 3.6% angor estable, 4.5% se documento isquemia silente, 0.9% angina inestable y 1.8% infarto del miocardio.

Para la valoración de reestenosis intrastent, se excluyeron todos aquellos pacientes que no tenían control angiográfico a los 6 meses, quedando con una población de 26 hombres (76.5%) y 8 mujeres (23.5%) con las variables que se muestran sin diferencia significativa (fig 2).

CARACTERISTICAS CLINICAS

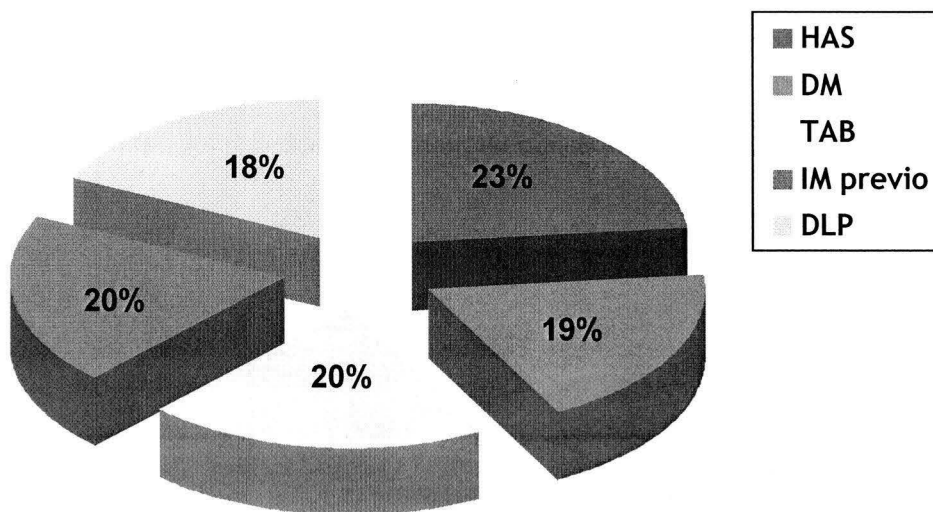


Fig 2

El diagnóstico de ingreso predominante en este subgrupo fue la angina inestable o infarto del miocardio sin elevación de segmento ST (29.4%) (tabla 2).

DIAGNOSTICOS DE INGRESO

| VARIABLE | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|-----------------------------|------------|------------|
| Angor estable | 7 | 20.6 % |
| Angina inestable | 10 | 29.4 % |
| Angina postinfarto | 2 | 5.9 % |
| IM elevación de segmento ST | 7 | 20.6 % |
| Isquemia silente | 6 | 23.5 % |

Tabla 2

De los 34 pacientes, 33 se intervinieron electivamente (97.1%) y 1 con ACTP de urgencia (2.9%), se trataron un total de 46 lesiones, la localización topográfica de las lesiones predominó en la arteria descendente anterior en su segmento medio (30.43%) y descendente anterior proximal (15.21%) (tabla 3, Fig 3). 44 lesiones fueron en vaso nativo, 1 en vaso venoso y 1 arterial; la frecuencia en tipo de lesión fue en 38 arterias de novo (82.60%) y 8 en reestenosis (17.39%). El diámetro menor de las lesiones fue 2.5mm y máximo 3.5 mm (media 2.8 mm), la longitud fue de 5 a 28mm (media 13.5 mm). Predominaron las lesiones tipo B2 (43.4%) (tabla 4), con promedio de estenosis > 70%.

LOCALIZACION TOPOGRAFICA DE LAS LESIONES

| SITIO LESION | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------------------|------------|------------|
| Coronaria Derecha prox. | 3 | 6.52 % |
| Coronaria Derecha media | 4 | 8.69 % |
| Coronaria Derecha distal | 3 | 6.52 % |
| 1ª Posterolateral | 1 | 2.17 % |
| Tronco de coronaria izquierda | 1 | 2.17 % |
| Descendente anterior prox. | 7 | 15.21 % |
| Descendente anterior media | 14 | 30.43 % |
| Descendente anterior distal | 2 | 4.34 % |
| Circunfleja prox. | 4 | 8.69 % |
| Circunfleja media | 1 | 2.17 % |
| Cx distal | 2 | 4.34 % |
| 1ª OM | 2 | 4.34 % |
| AMI | 1 | 2.17 % |
| HV | 1 | 2.17 % |
| Total | 46 | 100% |

Tabla 3

LOCALIZACION TOPOGRAFICA DE LAS LESIONES

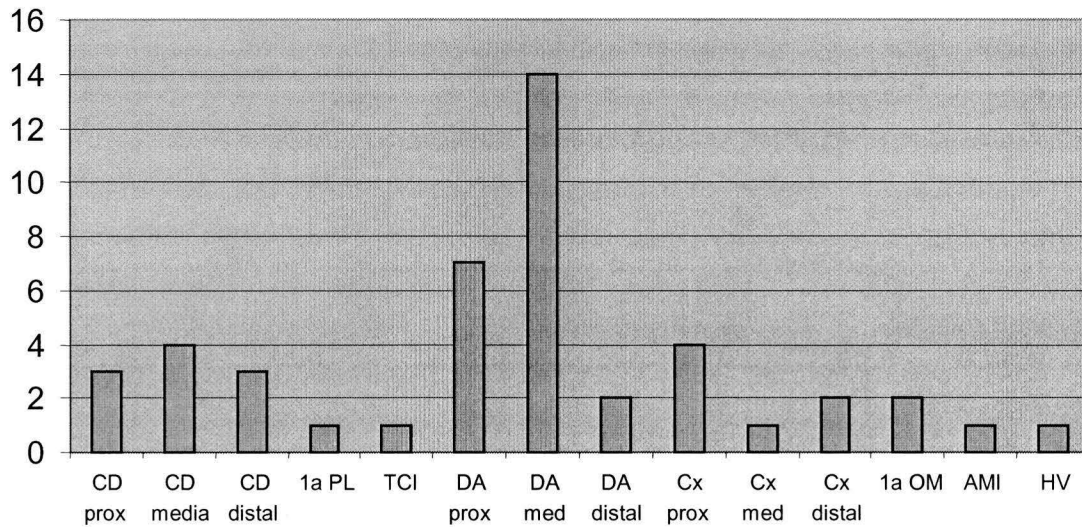


Fig 3

Durante ese periodo se colocaron un total de 36 stent Cypher, 13 Taxus, 3 stents convencionales y 1 lesión solo requirió angioplastia. El diámetro de los stents fue de 2-4mm (media 2.9 mm) con longitud de 8-33mm (media 17 mm), e impactación atmosférica (ATM) promedio de 15; todas con resultado angiográfico exitoso (TIMI 3).

CLASIFICACION DEL TIPO DE LESIONES

| LESION | Frecuencia | Porcentaje |
|----------|------------|------------|
| Tipo A | 3 | 6.52 % |
| Tipo B 1 | 10 | 21.73 % |
| Tipo B2 | 20 | 43.47 % |
| Tipo C | 13 | 28.26 % |
| Total | 46 | 100% |

Tabla 4

Solo un paciente presento nefropatía por medio de contraste al seguimiento intrahospitalario y dos pacientes presentaron oclusión aguda del stent (5.9%).

Se evidencio reestenosis intrastent >50% en siete de los 49 stents liberadores de fármacos colocados (14.2 %), con predominio del patrón difuso (11.8 %) (Tabla 5, fig 4), en vasos de menos de 3mm y de longitud mayor a los 14mm.

PATRON DE REESTENOSIS INTRASTENT

| PATRON | FRECUENCIA | PORCENTAJE | % VALIDO | % ACUMULADO |
|-------------|------------|------------|----------|-------------|
| SRIS | 27 | 79.4 | 79.4 | 79.4 |
| FOCAL | 2 | 5.9 | 5.9 | 85.3 |
| DIFUSA | 4 | 11.8 | 11.8 | 97 |
| SEGMENTARIA | 1 | 2.9 | 2.9 | 100 |
| TOTAL | 34 | 100 | 100 | |

Tabla 5

En el seguimiento clínico de los 34 pacientes el 70.5 % curso sin síntomas, el 8.8 % presento angor estable, 8.8 % isquemia silente, 2.9 % angina inestable y 5.9 % infarto agudo del miocardio.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con aspirina y clopidogrel posterior al procedimiento; durante el internamiento 17(50%) fueron tratados con heparina no fraccionada, 9(26.5%) con HBPM, 9 (11.8%) con inhibidores IIb-IIIa.

REESTENOSIS INTRASTENT

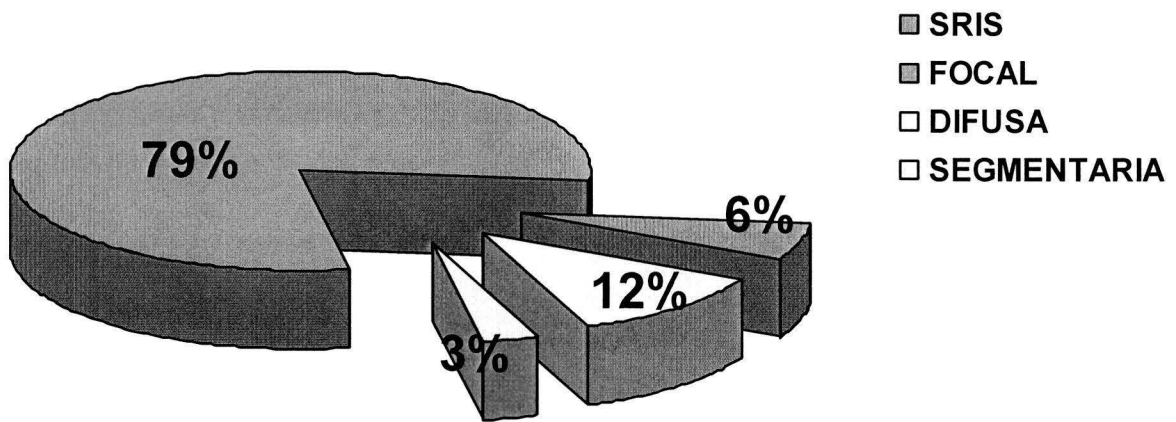


Fig 4

De los pacientes con RIS: 3 permanecieron asintomáticos, en 1 se documentó isquemia silente, 1 curso con angor estable, 1 angor inestable y 1 último curso con IAM. No se documentaron otros MACE. 4 pacientes requirieron revascularización de la lesión, 3 con colocación de otro stent liberador de fármaco y 1 únicamente con angioplastia.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

En nuestra población de pacientes, con seguimiento angiográfico a 6 meses la reestenosis intrastent predominó asociada a variables como: el carácter reestenótico de la lesión, el implante en vasos menores de 3 mm, con longitud mayor a 14 mm, lesiones tipo B2, la localización en la descendente anterior media, circunfleja proximal, y la presencia de dislipidemia; no hubo correlación significativa a hipertensión arterial, tabaquismo, angioplastia o revascularización previas, ni diabetes mellitus.

La reestenosis se observó en 14.2 % de los casos con control angiográfico a los 6 meses, comparativamente al 8-9% reportado en la literatura, con un patrón de predominio difuso más parecido a lo reportado para el stent convencional que al stent con fármaco (patrón focal). Es probable que en los pacientes sin control angiográfico, con seguimiento clínico asintomático y sin evidencia de isquemia silente, se encuentre una proporción de los casos que no desarrollaron reestenosis, sin embargo esto no fue documentado.

El porcentaje de eventos cardíacos mayores (MACE) fue similar al conocido, considerando un caso de trombosis aguda del stent y uno más con infarto agudo del miocardio.

La principal limitación del estudio es el escaso número de pacientes analizados, se presentan datos de los primeros 111 pacientes, habrá que esperar a completar el seguimiento de los más de 400 pacientes incluidos hasta enero 2004, para tener una opinión más global y poder proporcionar análisis de predictores de reestenosis y de evolución de otros subgrupos. Establecemos como otra limitante en este estudio un bajo porcentaje de control angiográfico de la muestra recolectada.

Al realizar la selección de pacientes que serán revascularizados con el stent con rapamicina o sirolimus, debemos considerar tanto sus características clínicas como las particularidades anatómicas de las lesiones tratadas.

Los resultados a largo plazo del stent con fármaco no son aún conocidos. El más largo de los seguimientos publicados es de 2 años. Hay también otras cuestiones pendientes de resolver como, por ejemplo, conocer si el fármaco inhibe el crecimiento neointimal de forma permanente o simplemente retrasa su formación; conocer el efecto y la seguridad de los polímeros utilizados; determinar el mejor agente antiproliferativo y el papel de la dosis de fármaco liberado localmente; establecer la eficacia del nuevo stent en lesiones diferentes de las estudiadas hasta ahora y con una anatomía más desfavorable y, por último, determinar los subgrupos de pacientes en los cuales los resultados podrían ser más relevantes y con una mejor relación costo-efectividad.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Rajagopal V, Rockson S. Coronary Restenosis: A Review of Mechanisms and Management. *Am J Med.* 2003;115.
- ² Topol E. *Text Book of Interventional Cardiology.* Ed Saunders. 4th Ed.
- ³ Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in Vascular Intervention. *The Lancet.* 2003; 361:247-249.
- ⁴ Vargas J, Martínez MA, Gil M. et al. *Diagnostico de la Cardiopatía Isquémica. Un enfoque multidisciplinario.* Ed. Panamericana 1999.
- ⁵ Vetcher DL. Drogas Antimitóticas en Cardiología Intervencionista. El comienzo del éxito en la resolución de la estenosis. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2003; 32:406-10.
- ⁶ Bailey SR. Coronary Reestenosis: A Review of Current Insights and Therapies. *Cath Cardio Interv.* 2002; 55:265-71.
- ⁷ Brophy J, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of Coronary Stents. A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 138:777-86.
- ⁸ Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V. et al. Intravascular stents to prevent occlusion and Reestenosis After Transluminal Angioplasty. *N Engl J Med.* 1987; 316:701-6
- ⁹ Serruys PW, Jaegere P, Kiemeneij F. et al. A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331:489-95.
- ¹⁰ Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Ballon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994; 331:496-501.
- ¹¹ Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New Frontiers in Cardiology: Drug-Eluting Stents: part II. *Circulation.* 2003; 107:2283-89.
- ¹² Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, et al. A Hierarchical Bayesian Meta-analysis of Randomised Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *Lancet.* 2004; 364:583-91.
- ¹³ Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New Frontiers in Cardiology: Drug-Eluting Stents: part I. *Circulation.* 2003;107:2274-79.
- ¹⁴ Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated Stents for the Prevention of Restenosis: Part I. *Circulation.* 2002; 106:2734-40.

-
- ¹⁵ Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated Stents for the Prevention of Restenosis: Part II. *Circulation*. 2002;106:2859-66
- ¹⁶ Fuster V. La Rapamicina: del laboratorio al tratamiento de las Arterias de los Pacientes. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56(Supl 1):2-6
- ¹⁷ Oberhoff M, Herdeg C, Baumbach A, et al. Stent-Based Antirestenotic Coatings (Sirolimus/Paclitaxel). *Catheterization and Cardiovascular interventions*. 2002; 55:404-8.
- ¹⁸ Marx S, Marks A. The Development of Ramapamycin and its Application to Stent Restenosis. *Circulation*. 2001; 104:852
- ¹⁹ Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. RAVEL Study Group. *N Engl J Med*. 2002; 346:1773-80
- ²⁰ Moses JW, Leon MB, Popma J. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. SIRUS investigators. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1315-23
- ²¹ Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-Eluting Stents for Treatment of Patients with Long Atherosclerotic Lesions in Small Coronary Arteries: Double-blind, Randomised Controlled Trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003; 362:1093-6.
- ²² Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. Six-and Twelve-Month Results from a Randomized, Double-blind Trial on a Slow-Release Paclitaxel-Eluting Stent for de Novo Coronary Lesions. TAXUS I. *Circulation*. 2003; 107:38-42.
- ²³ Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. In-Stent Restenosis Treated with Stent-based Delivery of Paclitaxel Incorporated in a Slow-Release Polymer Formulation. TAXUS III Trial. *Circulation*. 2003; 107:559-64.
- ²⁴ Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. TAXUS IV Investigators. *N Engl J Med*. 2004;350: 221-31.
- ²⁵ Gershlick A, De Sheerder I, Chevalier B, et al. Inhibition of Restenosis with a Paclitaxel-Eluting, Polymer-Free Coronary Stent: The European evaluation of pacliTaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation*. 2004; 109:487-93.
- ²⁶ Hong MK, Mintz GS, Lee Ch, et al. Paclitaxel Coating Reduces In-Stent Intimal Hyperplasia in Human Coronary Arteries. ASPECT Trial. *Circulation*. 2003; 107:517-20.
- ²⁷ Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, et al. Non-Polymer-Based Paclitaxel-Coated Coronary Stents for the Treatment of Patients with de Novo Coronary Lesions. DELIVER Clinical Trial. *Circulation*. 2004;109:1948-54
- ²⁸ Waksman D, Ajani AE, White RL, et al. Five-year Follow-up after Intracoronary Gamma Radiation Therapy for in-stent Restenosis. *Circulation*. 2004; 109; 340-44.

-
- ²⁹ Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled trial of Oral Sirolimus for Restenosis Prevention in Patients with In-Stent Restenosis. The OSIRIS Investigators. *Circulation*. 2004; 110:790-95.
- ³⁰ Martínez M. Cateterismo cardiaco. Diagnóstico y tratamiento de las cardiopatías. Ed Trillas. 2ª Ed.
- ³¹ Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of Sirolimus-Eluting Stents on Outcome in Diabetic Patients. A SIRUS Substudy. *Circulation*. 2004; 109:2273-78.
- ³² Regar E, Lemos PA, Lee CH, et al. Subacute Stent Thrombosis After Sirolimus-eluting Stent implantation in daily practice: Results from the Rapamycin Eluting Stent Evaluated at Rotterdam hospital registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(Suppl A):1053-202.
- ³³ Degertekin M, Serruys PW, Tanabe K, et al. Long-term Follow-up of Incomplete Stent Apposition in Patients who received Sirolimus-Eluting Stent for de Novo Coronary Lesions. An Intravascular Ultrasound Analysis. *Circulation*. 2003; 108:2747-50.
- ³⁴ Leon MB, Moses JW, Weisz G, et al. The frequency and Consequences of Angiographic Aneurysms after Sirolimus-eluting Stents: Results from SIRIUS. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (Suppl A):1030-181.
- ³⁵ López M, Martínez M, Cortés J, et al. Evaluación Anatomofuncional de la Circulación Coronaria en Clínica. Programa Latinoamericano de Actualización Continua en Cardiología. PLAC Libro 2. 2004
- ³⁶ Antman EM, Anbe DT, Wayne P, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:671-719.
- ³⁷ Baim D, Grossman W. Grossman's Cardiac Catheterization Angiography and Intervention. Ed Lippincott Williams and Williams. 6ª Ed.
- ³⁸ Mariano Valdés Chavarri. ¿Está justificado el uso sistemático de stents con fármacos? Argumentos a favor. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(2):99-108.
- ³⁹ Carlos Macaya. ¿Está justificado el uso sistemático de stents con fármacos? Argumentos en contra. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(2):109-15.
- ⁴⁰ Oliva G, Espallargues M, Juan MV. Stents recubiertos de fármacos antiproliferativos: revisión sistemática del beneficio y estimación del impacto presupuestario. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(7): 617-28.