



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD

INCIDENCIA DE RESTENOSIS ANGIOGRÁFICA Y TROMBOSIS
AGUDA DENTRO DE LOS PRIMEROS SEIS MESES EN
PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOPLASTÍA CORONARIA
TRANSLUMINAL PERCUTÁNEA CON IMPLANTE DE STENT
LIBERADOR DE TACROLIMUS EN EL SERVICIO DE
CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD DE PEMEX (ABRIL 2007- MARZO 2008).

TÍTULO DE LA TESIS

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

DR JORGE ISRAEL OCHOA GONZÁLEZ
NOMBRE DEL ALUMNO

DR FERNANDO HUERTA LICEAGA
NOMBRE DEL ASESOR



MEXICO, D. F. A Martes, 24 de Febrero de 2009



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.

DR CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA
DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR SAMUEL GUÍZAR FLORES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR FERNANDO HUERTA LICEAGA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS.

A mis Padres, Elda y Jorge por el apoyo que me han brindado toda la vida ya que gracias a ustedes he logrado llegar a ser quien soy.

A ti Selma por haber llegado a mi vida, por ser tan linda, tan honesta, por amarme y por estar siempre a mi lado

A mi hermano Roberto por contar contigo incondicionalmente.

A Ernestina, por esos cinco maravillosos años que Dios me regalo a tu lado, por seguir cuidándome y abriéndome puertas desde donde estas.

A mis tíos Concepción, Sandra, Luis, Gerardo, Alicia por sus enseñanzas y principalmente por el cariño que siempre me han brindado.

A Rene, por que eres para mi como un segundo Padre, mi ejemplo a seguir como Médico y como Persona.

A Maru y Juan, por su apoyo incondicional toda la vida y por el cariño que me han brindado.

A Mis Profesores y Maestros, Consuelo Orihuela, Rocío López, Samuel Guízar, Raúl Rivas, Joel García, Leonel Martínez, Vicente Sandoval, Francisco Baranda, Rogelio Mondragón, Vicente Rivera, Agustín Vela por compartir conmigo sus enseñanzas y su invaluable experiencia.

A mis asesores de Tesis, Dr. Fernando Huerta, Dr. Colmenares y Dr. Andrés Lupian por su empeño y compromiso con el aprendizaje de los médicos residentes en formación.

A Susana, Martha, Alejandro, José, Alberto, Armando, Adrián, Carlos, Arturo, Juan Carlos, Gerardo, Roberto, Elihu, Heriberto, Alfredo, Rubén, Eduardo, Zempo, Engels por su compañerismo pero sobre todo por su amistad en estos años.

A las autoridades de este hospital, Dr. Carlos Fernando Díaz Aranda, Dra. Judith López Zepeda, por haberme abierto las puertas de esta gran institución para complementar mi formación.

A Paulina, simplemente gracias por tu amistad y por tu apoyo en todos esos momentos difíciles.

A Omar, por tu amistad incondicional y por ser para mi como un “hermano mayor”.

ÍNDICE

Título.....	5
Definición del Problema.....	5
Marco Teórico.....	5
Justificación.....	8
Hipótesis.....	8
Objetivo.....	9
Diseño.....	9
Definición del Universo.....	9
Criterios de Inclusión, Exclusión y eliminación.....	10
Variables.....	11
Material y Métodos.....	12
Procesamiento de la Información.....	12
Carta de Consentimiento informado.....	13
Recursos y Logística.....	15
Resultados.....	15
Discusión.....	19
Conclusiones.....	21
Referencias.....	22

INCIDENCIA DE RESTENOSIS ANGIOGRÁFICA Y TROMBOSIS AGUDA DENTRO DE LOS PRIMEROS SEIS MESES EN PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOPLASTÍA CORONARIA TRANSLUMINAL PERCUTÁNEA CON IMPLANTE DE STENT LIBERADOR DE TACROLIMUS EN EL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA DEL HCSAE PEMEX (ABRIL 2007- MARZO 2008).

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

Conocer la incidencia de restenosis angiográfica y trombosis aguda de pacientes sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea con el implante de stent liberador de tacrolimus (TES) en nuestro hospital.

MARCO TEÓRICO.

La cardiopatía isquémica en sus diversas manifestaciones es un problema de salud pública cada vez más frecuente a nivel mundial, encontrándose como la principal causa de morbi-mortalidad de acuerdo a los últimos registros de los que se tiene referencia. Datos epidemiológicos en México, la establecen como la primera causa de muerte en sujetos mayores de 60 años y la segunda causa de muerte en la población en general, siendo responsable de 50,000 muertes en 2003 y contribuyendo aproximadamente en el 10% de todas las causas de mortalidad.¹

Para el tratamiento de la cardiopatía isquémica en algunas de sus variedades, existe como alternativa la realización de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con colocación de endoprótesis coronarias (stents) los cuales se clasifican de acuerdo a sus propiedades en stents desnudos (BMS) por sus siglas en inglés "*Bare Metal Stent*" o stents liberadores de fármaco (DES) "*Drug eluting stent*", al tipo de fármaco en si mismo, a la presencia o ausencia de polímero en la conformación del stent (sitio de depósito principal del fármaco en el stent), y de este último si el polímero es o no absorbible (bioabsorbible), así como al material del cual esta constituida su plataforma (esqueleto metálico, "struts").^{2,3,4.}

Fisiopatológicamente, diversos procesos de remodelado arterial como lo es la retracción elástica posterior a la ACTP solo con balón, se ha superado gracias al implante de los stents coronarios, sin embargo los stents no están libres del proceso de la restenosis. La proliferación excesiva de células musculares lisas en los vasos coronarios juega un papel importante en la formación de neo-íntima en la restenosis intrastent. El concepto de liberación local de fármaco se ha explorado desde hace tiempo, inicialmente en animales de experimentación con resultados alentadores. Ha permitido que con la aplicación de dosis menores del fármaco, se alcancen concentraciones elevadas en la zona tratada con el implante del stent, esto comparado con la alta dosis necesaria si se utilizara el fármaco de manera sistémica teniendo como consecuencia la aparición de los efectos adversos de estos fármacos. Los fármacos antiproliferativos han demostrado ser los agentes más apropiados para disminuir el proceso de proliferación celular, misma que se puede interrumpir a distintos niveles por medio de diferentes agentes.

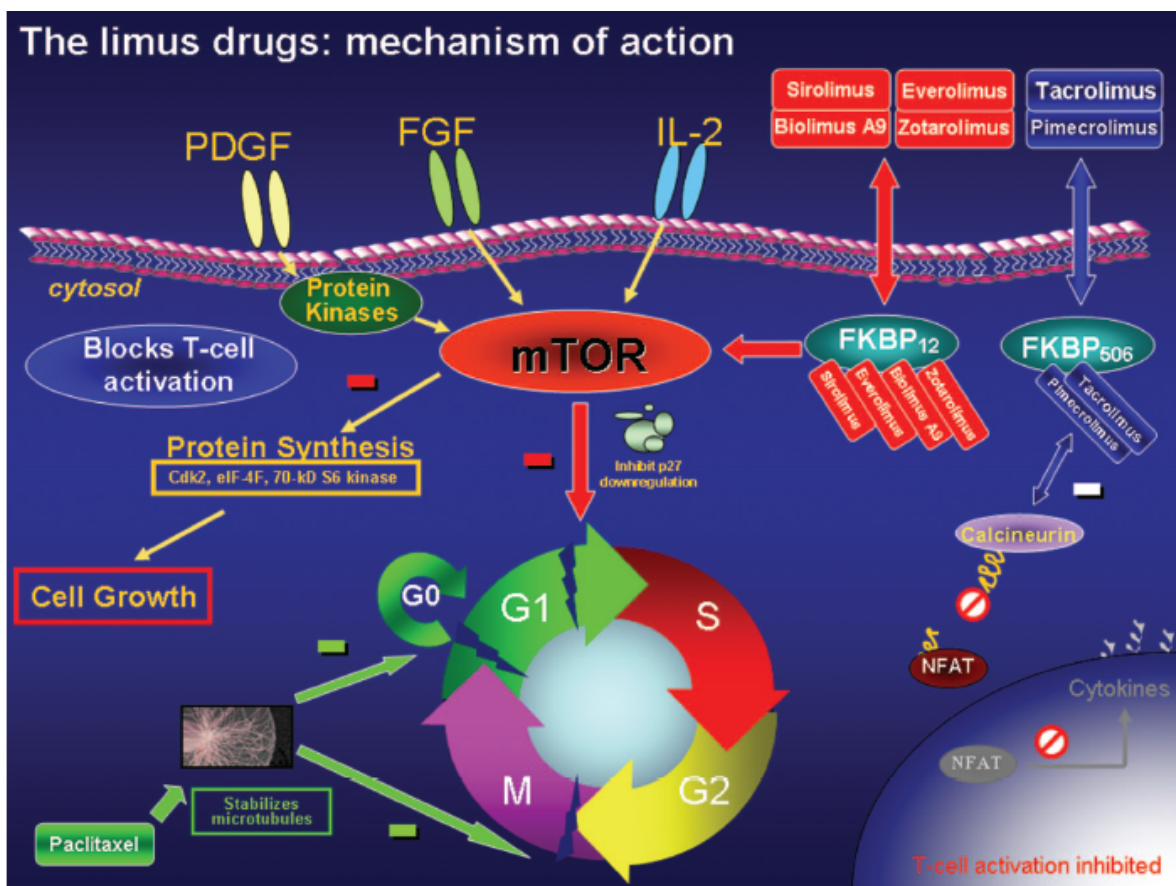


Fig. 1 Mecanismo de acción de los fármacos antiproliferativos utilizados en los DES.

Diversos estudios han demostrado la efectividad del implante de los diferentes tipos de stents ya sean BMS o DES, si se comparan con la realización de angioplastia coronaria transluminal percutánea solo con balón (tabla 1).^{5,6,7,8,9} Desafortunadamente, la incidencia de trombosis, restenosis, así como eventos cardiovasculares mayores (MACE) continúa siendo el talón de Aquiles en el intervencionismo coronario.^{2, 10, 11.}

Tabla 1.

Estudios	BMS			DES		
	Restenosis por stent	Restenosis por vaso	TVR	Restenosis por stent	Restenosis por vaso	TVR
<i>Stents con Rapamicina</i>						
Ravel	26.6%	-	22.9%	0%	0%	0%
Sirius	24.4%	36%	16.6%	5.8%	8.9%	4.1%
C-SIRIUS	-	52.3%	18%	-	2.3%	4%
E-SIRIUS	-	42.3%	21%	-	5.9%	4%
Diabetes	-	42%	31%	-	7.5%	7.5%
<i>Stents con paclitaxel</i>						
Taxus I	10%	-	7%	0%	0%	0%
Taxus II	19%	22%	16%	3.3%	6.7%	7%
Taxus IV	-	27%	12%	-	7.9%	4.7%
Taxus V	-	34%	18%	-	19%	4%
Taxus VI	-	31%	19%	-	9.3%	9%
Aspect	27%	-	4%	8%	-	3.4%

Tabla 1. Estudios comparativos de Restenosis y eficacia de los BMS vs. DES.

Se han desarrollado diversas estrategias para tratar de disminuir al máximo la incidencia de trombosis, restenosis y eventos cardiovasculares mayores.^{2,10}

Una de las teorías existentes en cuanto a la trombosis y restenosis es que estas pueden encontrarse relacionadas al polímero que conforma a algunos tipos de stents.^{2,12,13,14.}

El stent liberador de tacrolimus (TES) es un stent innovador y el único que tiene adosado el fármaco a los “struts” (esqueleto metálico del stent), eliminando así por completo al polímero de su conformación.^{2,15.}

El tacrolimus es un agente inmunosupresor, macrólido, soluble en agua producido por el *streptomyces tsukubaensis*. Es ampliamente utilizado posterior al transplante de órganos y tejidos para prevenir el rechazo a los mismos. El tacrolimus es un inhibidor no citotóxico de los linfocitos T actuando en la fase G0 de la división celular, teniendo como consecuencia una incapacidad para la replicación de las células, no así las células circulantes las cuales conservan su función. El resultado final del empleo de tacrolimus es una reducción en la activación de genes que codifican para diversas citocinas. En contraste con el sirolimus, el tacrolimus ha demostrado tener una inhibición más potente de las células musculares lisas.^{2, 12, 15, 16.}

Diversos estudios internacionales han evaluado la efectividad del stent liberador de tacrolimus.^{2, 12, 15, 16.} Estos estudios han comparado el TES vs. BMS, sin embargo no existen estudios comparativos con otros DES.^{2, 12, 15.}

El estudio multicéntrico Europeo, aleatorizado y doble ciego que comparó el implante de TES vs. Carbestents (BMS) en lesiones coronarias de Novo (JUPITER-II), fue realizado para comparar la seguridad y efectividad en la colocación de Stent Directo Janus[®] (TES), (Sorin biomédica Cardio, Saluggia, Italia) en comparación con un BMS. Este estudio se llevó a cabo en un total de 332 pacientes, 166 asignados al grupo con TES y 166 al grupo con BMS. El estudio reportó un 10.6% de eventos cardiovasculares mayores relacionados al grupo de BMS (17 TLR (revascularización de la lesión tratada) en 160 pacientes) vs. 6.4% en aquellos portadores de TES (9 TLR y 1 IM en 157 pacientes). La eficacia clínica a 6 meses del TES se puso de manifiesto con la reducción de un 46% en el TLR en relación al grupo de BMS (TLR 5.7% en el grupo de TES vs 10.6% en el grupo de BMS). De relevancia ha sido el hecho de que a un año de seguimiento no se reportaron casos de trombosis asociada en el brazo del TES.^{2, 15.}

En este centro hospitalario de alta especialidad, se cuenta con la estadística, así como los índices de restenosis, trombosis y eventos cardiovasculares mayores en pacientes que son sometidos a intervencionismo coronario percutáneo con el implante de diversos stents, BMS y DES, sin embargo hasta la fecha no se cuenta con la estadística en relación al TES.

En nuestra unidad, en un estudio realizado entre 1ero de marzo de 2003 y el 30 de julio de 2005 la restenosis angiográfica encontrada con el implante de stent Taxus (PES, por sus siglas en inglés "*Paclitaxel eluting stent*") fue de 15.6% y para el stent Express 3 (BMS) fue de 34.2%^{17.}

Otro estudio, en el cual se estudiaron 90 pacientes, 45 portadores de PES y 45 portadores de SES ("*sirolimus eluting stent*" por sus siglas en inglés) se observó una restenosis angiográfica de 9% y 13% respectivamente, con trombosis probable en 2.2% en ambos grupos.¹⁸

JUSTIFICACIÓN

- El beneficio del presente estudio, será conocer la incidencia de restenosis, trombosis y eventos cardiovasculares mayores (MACE) con el empleo del stent Janus en pacientes sometidos a ICP en nuestro hospital, teniendo como consecuencia de acuerdo a los resultados una mejoría en la atención otorgada a los pacientes.
- No existen en México datos en relación a restenosis, trombosis y MACE con el stent liberador de tacrolimus, más aún a nivel mundial solo se tiene referencia de los resultados obtenidos en el estudio Júpiter.

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

La incidencia de trombosis, restenosis y eventos cardiovasculares mayores es baja en pacientes portadores del stent liberador de Tacrolimus (TES) de acuerdo a lo establecido en la literatura mundial.

OBJETIVO.

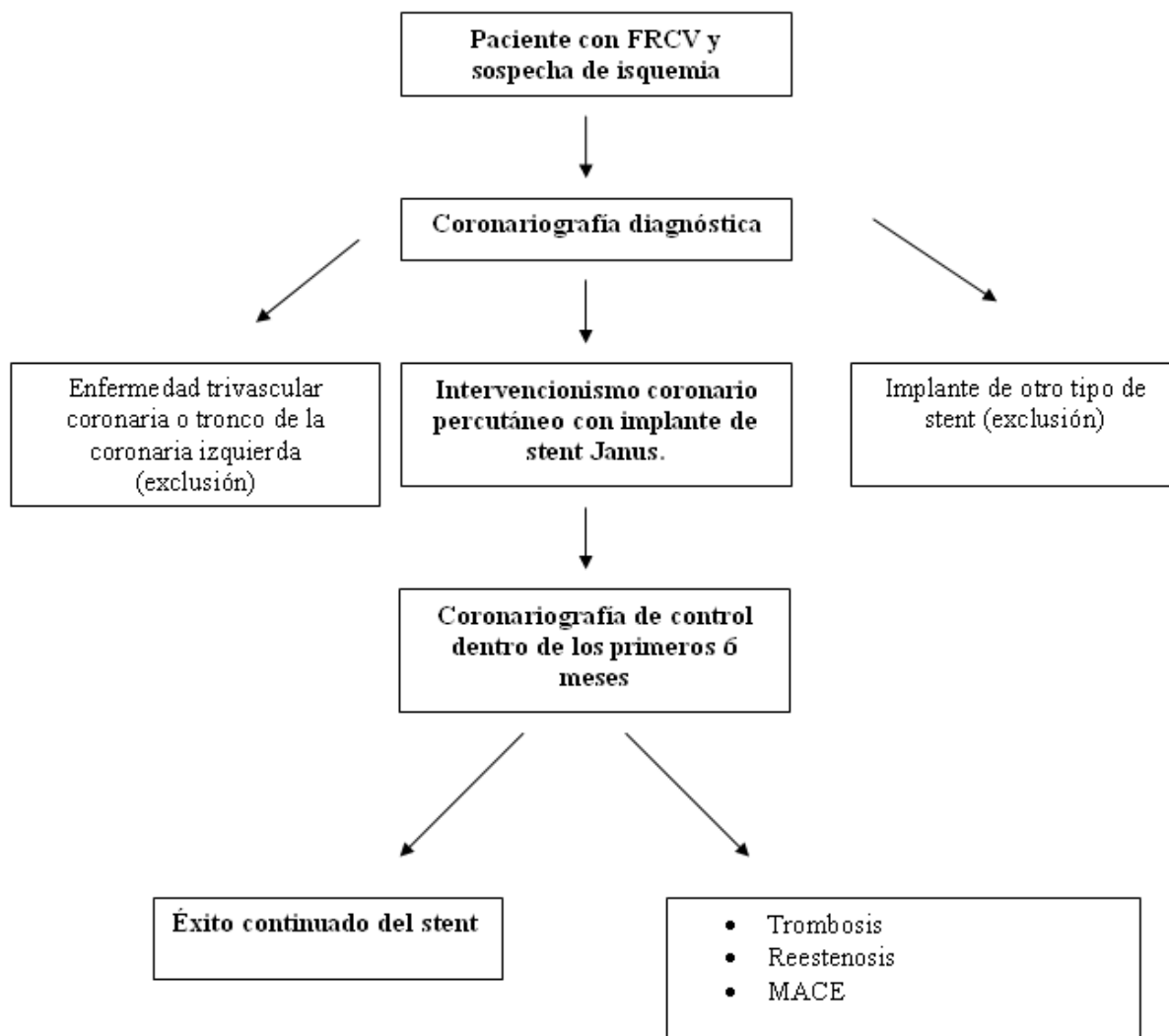
- Conocer cual es la incidencia de restenosis angiográfica, trombosis aguda y subaguda así como Eventos Cardiovasculares Mayores dentro de los seis meses posterior al Intervencionismo Coronario Percutáneo con implante de stent liberador de tacrolimus en el HCSAE.

DISEÑO.

Observacional, transversal, retrospectivo.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.

Pacientes locales con adscripción a esta unidad médica y/o pacientes enviados de las diferentes unidades de PEMEX de toda la república al servicio de cardiología de nuestra unidad, con uno o más factores de riesgo para enfermedad cardiovascular coronaria, como lo son la Edad, Sedentarismo, Tabaquismo, Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus, Obesidad, Sobrepeso o Síndrome Metabólico, en quienes se cuente con sospecha de isquemia ya sea por clínica o por estudio de extensión (prueba de esfuerzo positiva para isquemia, ecocardiograma con dobutamina positivo para viabilidad o isquemia miocárdica, gamagrama cardiaco que demuestre isquemia o viabilidad miocárdica), para la realización de coronariografía diagnóstica más la realización de intervencionismo coronario percutáneo con implante de stent liberador de Tacrolimus y con coronariografía de control dentro de los primeros seis meses.



CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes de edad mayor a 18 años, con factores de riesgo coronario y con cardiopatía isquémica en su variedad angina crónica estable, con lesión de uno o dos vasos coronarios a los cuales se les implante stent liberador de Tacrolimus.
- Pacientes a quienes por restenosis de otro tipo de stent, se les realice revascularización de la lesión tratada previamente con el implante de un stent liberador de Tacrolimus.

CRITERIOS EXCLUSIÓN.

- Pacientes de edad menor a 18 años, con enfermedad de tres vasos o con enfermedad del tronco de la coronaria izquierda.
- Pacientes con síndrome isquémico coronario agudo, ya sea en la modalidad de infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST y angina inestable.

- Pacientes con implante de algún otro tipo de stent diferente al liberador de Tacrolimus.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Por revocación del consentimiento informado para la realización de coronariografía de control dentro de los seis meses establecidos.

VARIABLE INDEPENDIENTE.

Implante de stent liberador de tacrolimus (Janus).

VARIABLE DEPENDIENTE

Restenosis, trombosis y presencia de eventos cardiovasculares mayores. (Cualitativas).

Restenosis Angiográfica: Estenosis mayor o igual al 50% de la luz del vaso después de la angiografía de seguimiento.

Trombosis Definitiva: Requiere su confirmación mediante alguno de los siguientes métodos; Confirmación Angiográfica (oclusión trombótica o presencia de trombo intrastent o dentro de los 5mm peristent), Confirmación Anatomopatológica (evidencia de trombo reciente dentro del stent determinado por autopsia) y al menos uno de los siguientes Criterios Clínicos: nuevos síntomas de isquemia en reposo, nuevos cambios electrocardiográficos y elevación típica de biomarcadores cardíacos.

Trombosis Probable: Muerte inexplicable dentro de los primeros 30 días al implante del stent. Presencia de Infarto de miocardio con isquemia aguda documentada, relacionado al territorio del stent implantado aun sin confirmación angiográfica de trombosis en ausencia de cualquier otra causa.

Trombosis Posible: toda muerte inexplicable luego de 30 días de implantado el stent.

Trombosis Aguda: Aquella que se presenta en las primeras 24 horas posterior al implante del stent.

Trombosis Subaguda: aquella que se presenta después de 24 horas hasta 30 días posterior al implante del stent.

Trombosis Tardía: Aquella que se presenta después de 30 días hasta 1 año posterior al implante del stent.

Trombosis Muy Tardía: aquella que se presenta después de 1 año posterior al implante del stent.

Eventos Cardiovasculares mayores: Infarto de Miocardio, Enfermedad Vascular Cerebral, Arteriopatía periférica, muerte de origen cardiovascular, muerte general.

TLR: “*Target Lesion Revascularization*”, por sus siglas en inglés; Revascularización de la lesión tratada.

TVR: “*Target Vessel Revascularization*”, por sus siglas en inglés; Revascularización del vaso tratado.

TVF: “*Target Vessel Failure*”, por sus siglas en inglés; Falla del Vaso tratado.

MATERIAL Y MÉTODOS.

La información será obtenida mediante el análisis del expediente clínico, tanto el escrito como el electrónico, así como de las bases de datos del servicio de hemodinamia, reportes de estudios y hoja nacional de censo de intervencionismo coronario de pacientes sometidos a cateterismo cardiaco con ICP con colocación de stent liberador de tacrolimus entre abril de 2007 y mayo de 2008, sometidos a coronariografía de control dentro de los 6 meses posterior al implante del mismo.

PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Análisis de frecuencias y medidas de tendencia central con ayuda del sistema estadístico SPSS.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

**PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____
_____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

D E C L A R O

QUE EL DOCTOR: **JORGE ISRAEL OCHOA GONZALEZ** _____ ha explicado que es conveniente proceder en mi situación a:

A participar voluntariamente en el estudio de investigación titulado _____

INCIDENCIA DE REESTENOSIS ANGIOGRAFICA Y TROMBOSIS AGUDA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOPLASTIA CORONARIA TRANSLUMINAL PERCUTÁNEA CON IMPLANTE DE STENT LIBERADOR DE TACROLIMUS (Janus®) EN EL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PEMEX ENTRE ABRIL DE 2007 Y MARZO DE 2008.

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto riesgo de mortalidad y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos, que aumenten su estancia hospitalaria. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de los equipos médicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir en el estudio de cateterismo cardiaco se encuentran:

Sangrado en el sitio de punción, hematoma (colección de sangre en tejido subcutáneo), perforación vascular, arritmias y de estas incluso potencialmente letales, paro cardiorrespiratorio, muerte.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Del mismo modo designo a _____
 _____ para que exclusivamente reciba información sobre mi estado de salud, diagnóstico,
 tratamiento y/o pronóstico.
 Y en tales condiciones

CONSENTIMIENTO

En que se me realice: _____
 Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento
 antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.
 En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20_
 _____.

NOMBRE Y FIRMA DEL MÉDICO
 TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el Consentimiento

Nombre del paciente: _____ de _____ años de
 edad.

Con domicilio en: _____
 _____ y N° de Ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____
 _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____
 _____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ y no deseo
 proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda
 responsabilidad médico-legal al médico tratante y a la Institución.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20_
 _____.

NOMBRE Y FIRMA DEL MÉDICO
 TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

RECURSOS Y LOGÍSTICA.

- Material propio de la sala de hemodinamia. Kit de punción, introductor arterial, catéteres diagnósticos, terapéuticos, guías intracoronarias, kit de angioplastia, balón de ACTP, balón de corte, stents liberadores de tacrolimus, etc.
- Los pacientes serán referidos de la manera habitual de sus respectivas unidades médicas de adscripción o de la consulta externa de esta unidad.
- El empleo del stent Janus queda a juicio médico del Cardiólogo Intervencionista encargado del procedimiento.
- Se aprovechará el control angiográfico realizado a los seis meses del procedimiento inicial para la evaluación del éxito del procedimiento así como los índices de restenosis, trombosis y eventos cardiovasculares mayores.

Cronograma

1. Identificación de pacientes con criterios de inclusión y registro de la información existente: Abril 2007-noviembre 2008.
2. Presentación de protocolo de investigación en comité: agosto 2008.
3. Análisis de la información y conclusiones: noviembre de 2008
4. Publicación de resultados: diciembre de 2008-febrero 2009.

Resultados

Se estudiaron 34 pacientes entre los meses de abril de 2007 y noviembre de 2008 de los cuales 30 fueron hombres (88.3%) y 4 mujeres (11.7%) con una edad media de 60.8 años (+/- 18 años). Como factores de riesgo cardiovascular mayor se encontró Diabetes mellitus tipo 2 en un total de 12 pacientes (35%), Hipertensión Arterial Sistémica en 25 pacientes (73.5%), Dislipidemia en 19 pacientes (55.8%), Tabaquismo en 20 pacientes (58.8%) (FIGURA 2). Ocho pacientes tuvieron el antecedente de Infarto de Miocardio Previo (23.5%), dos pacientes antecedente de Revascularización Previa (5.8%) y un paciente Intervencionismo Coronario Percutáneo Previo (2.9%) (FIGURA 3). Treinta pacientes se presentaron con Angina Sintomática (88.2%) mientras que los otros cuatro pacientes se encontraban asintomáticos (11.8%) (FIGURA 4). El método de evidencia de isquemia con el cual fueron llevados a cateterismo cardiaco e implante de stent liberador de tacrolimus, fue en veinticuatro pacientes mediante la realización de prueba de esfuerzo (70.5%), mediante ecocardiograma con dobutamina en seis pacientes (17.6%) y gamagrama cardiaco en tres pacientes (8.8%). (FIGURA 5)

En el estudio de coronariografía se encontraron veintitrés pacientes con lesiones en un solo vaso coronario que representó el 67.7% y once pacientes con lesiones en dos vasos coronarios que representaron el 32.3%. De estos se encontraron quince pacientes con afectación de la arteria coronaria Descendente Anterior (44%), de la Arteria Coronaria Derecha de igual manera quince pacientes (44%), de la arteria Circunfleja trece pacientes (38%), y de la Primera Obtusa Marginal dos pacientes (5%).

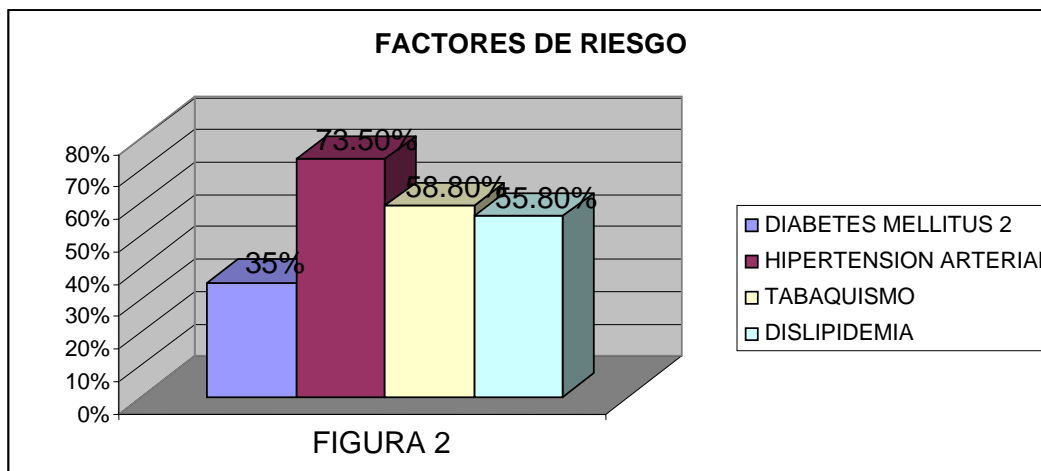


Fig 2. Presencia de Factores de riesgo Cardiovascular mayor en el grupo de estudio.

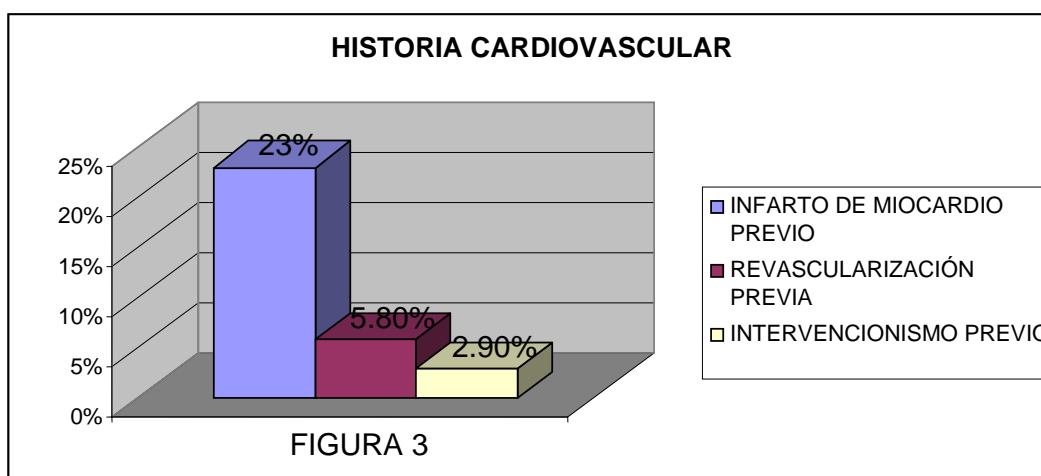


Fig 3. Antecedentes cardiovasculares como lo es historia de Infarto de Miocardio Previo, Revascularización Previa ya fuera quirúrgica o por Intervencionismo coronario Previo.

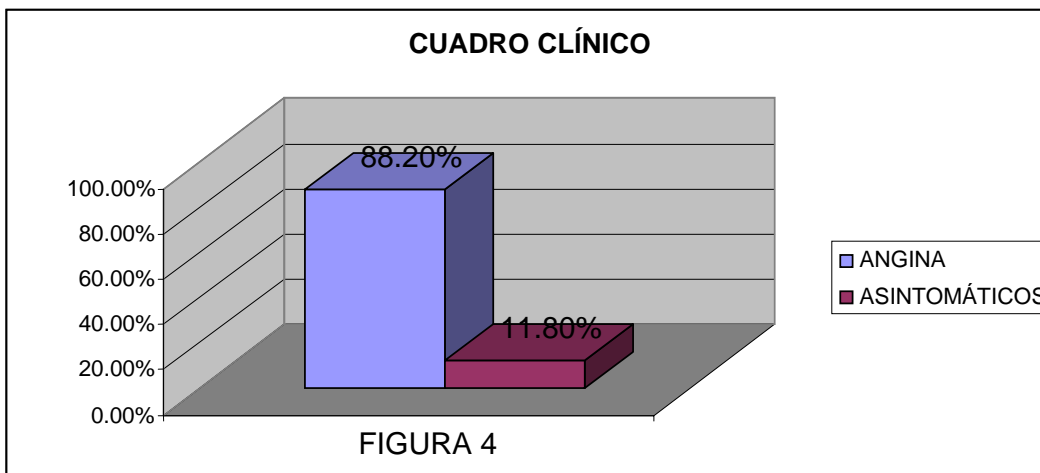


Fig. 4. Cuadro clínico con que se presentaron los pacientes, angina o asintomáticos.

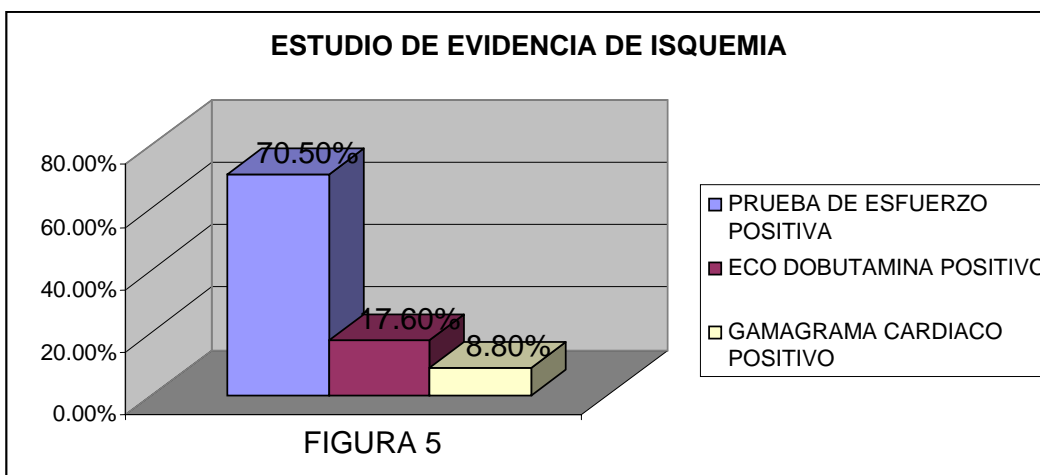


Fig. 5. Estudio de Evidencia de Isquemia con el cual fueron llevados a cateterismo cardíaco que consistió en prueba de esfuerzo o ergometría, ecocardiograma de stress con dobutamina o gamagrama cardíaco.

Se implantaron un total de cincuenta y cuatro TES de los cuales. Dentro de los puntos primarios, presentaron Restenosis 9 de los stents implantados lo cual representó el 16.6% y Trombosis Definitiva Aguda en 3 de los stents representando el 5.5%, dos de estos eventos en un mismo paciente (FIGURA 6).

En cuanto a la Falla del Vaso Tratado (TVF), esta fue alta, presentándose en 10 pacientes (18.5%) y la Revascularización de la Lesión Tratada (TLR) en nueve pacientes (16.6%). (FIGURA 7)

Así mismo, se asoció de manera significativa al desarrollo de restenosis el antecedente de Dislipidemia en los pacientes que cursaron con dicho punto de desenlace; ocho de los nueve pacientes que presentaron restenosis fueron Dislipidémicos con una Razón de Momios de 8.3, con intervalo de confianza al 95% de 1.21-54.7. Sin embargo, no se encontró asociación que fuera estadísticamente significativa con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales como lo fueron Diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica o Tabaquismo.

No obstante, se encontró que en aquellos pacientes que contaban con el antecedente de Infarto de Miocardio previo, no se presentó ningún evento, lo cual podría llevar a considerarlo erróneamente como un “factor de protección”, encontrándose una Razón de Momios de 0.2, con intervalo de confianza al 95% de 0.02-1.7.

Contrario a lo esperado, el diámetro del stent no influyó en el desarrollo de eventos.

No hubo casos reportados de EVC o muerte de origen cardiovascular asociada, sin embargo en lo que corresponde a mortalidad general, esta se observó en dos pacientes (5.8%), las dos mujeres, una que falleció por neumonía secundaria como complicación al postoperatorio tardío posterior a la revascularización coronaria quirúrgica a la cual fue sometida. La otra paciente falleció por complicaciones secundarias a insuficiencia renal terminal.

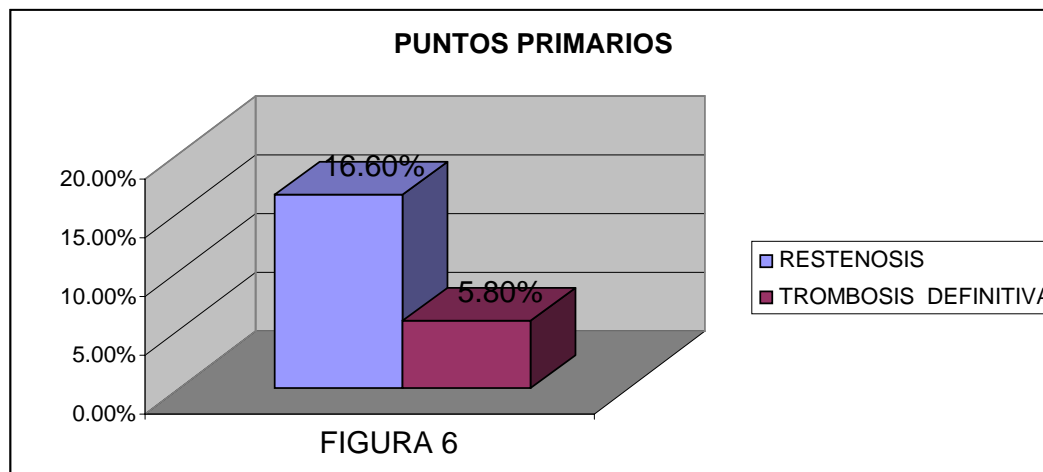


Fig. 6. Puntos de Desenlace primarios del estudio con Restenosis Angiográfica y Trombosis Definitiva.

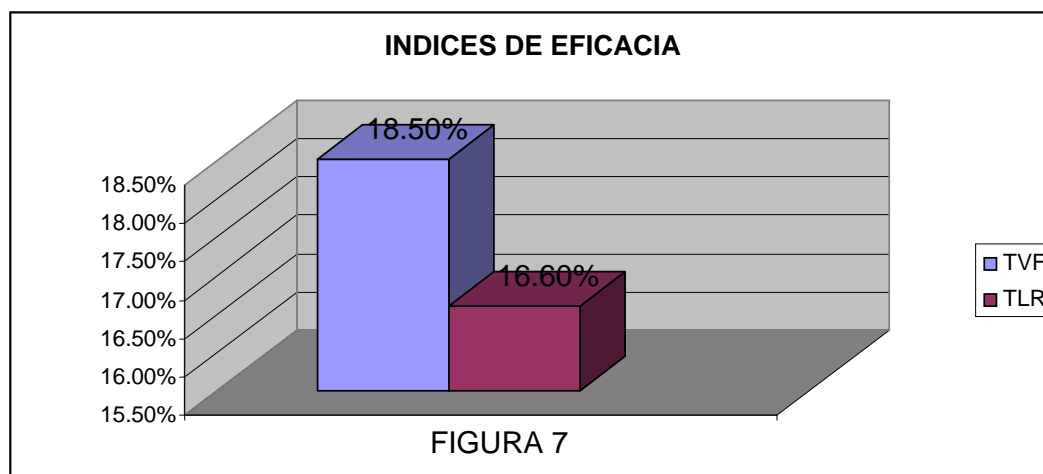


Fig. 7. Índices de Eficacia. Falla del Vaso tratado (TVF), Revascularización de la Lesión Tratada (TLR).

Discusión.

De acuerdo a los hallazgos observados en el presente estudio, se encontró que los pacientes fueron predominantemente hombres en relación a mujeres, con factores de riesgo cardiovascular mayor Hipertensión Arterial Sistémica, Tabaquismo, Dislipidemia y Diabetes Mellitus en orden de frecuencia. En este estudio únicamente se asoció significativamente al desarrollo de restenosis de los stents la presencia de dislipidemia, lo cual pone de manifiesto la importancia del reconocimiento de dicho factor de riesgo cardiovascular y su tratamiento médico-farmacológico oportuno dado la predisposición a eventos cardiovasculares mayores, secundario a la disfunción endotelial asociada, al acumulo de lípidos en la placa aterosclerótica, y más aun por la modificación anatomofuncional del vaso en el sitio de implante del stent posterior al intervencionismo coronario percutáneo. Se pudo observar que los pacientes que presentaron restenosis y trombosis aguda no tenían antecedentes cardiovasculares previos y el diagnóstico de dislipidemia fue relativamente reciente por lo tanto seguramente su perfil lipídico no se encontraba dentro de las metas establecidas por las normas internacionales. Contrario a lo esperado, en el presente estudio no se encontró asociación significativa con los otros Factores de Riesgo Cardiovascular como lo es la Hipertensión Arterial, Tabaquismo y Diabetes Mellitus, sin embargo, cabe puntualizar que el numero de sujetos sometidos al estudio fue solo de 34, asumiendo que seguramente el aumento en el volumen de la muestra podría haber modificado la asociación de factores.

En relación al hallazgo encontrado, y no esperado, de pacientes con el antecedente de infarto de miocardio previo como “factor protector”, se encontró, que por dicho antecedente cardiovascular, se encontraban con un mejor manejo antiagregante, incluido el uso de estatinas y secundariamente un perfil lipídico más adecuado.

En relación a los pacientes que presentaron trombosis aguda del stent, cabe señalar que en la descripción del procedimiento, se señalan dificultades técnicas durante la implantación de la endoprótesis e incluso en uno de los casos, de forma extraordinaria, la liberación del stent de forma espontánea de su balón, lo cual obligó a que se impactara de forma prematura en un sitio inadecuado lo cual evidentemente predispuso a la presencia de trombosis aguda del mismo.

Ninguno de los pacientes presentó trombosis subaguda, Eventos Cerebrales Vasculares ni mortalidad de origen cardiovascular en relación a otros eventos cardiovasculares mayores y las dos defunciones observadas fueron por complicaciones de otras patologías asociadas. Fue el caso de una de las pacientes que falleció por neumonía asociada a una ventilación mecánica prolongada posterior a revascularización quirúrgica a la cual fue sometida y la otra paciente quien falleció por complicaciones de insuficiencia renal crónica en fase terminal.

Cabe señalar que la incidencia de restenosis y trombosis del TES observada en este estudio, fue mayor a la esperada de acuerdo a los reportes de la literatura con que se cuenta hasta el momento ya que para el caso de pacientes con cardiopatía isquémica en su variedad angina crónica estable no se habían reportado casos de trombosis aguda y más aún, siendo casos de trombosis definitiva, esto corroborado dado que los dos casos que se presentaron fueron con los paciente encontrándose aun en sala de hemodinamia ,lo cual facilitó su reconocimiento así como la revascularización de la lesión y del vaso tratado de manera oportuna. De los índices de eficacia del stent, sobresale que el TLR observado en este estudio fue de 16.6%, mayor que el TLR reportado en el estudio Júpiter donde el TLR para el stent Janus (TES) fue de 5.4% y el TLR para los stents no liberadores de fármaco fue de 10.6%. (FIGURA 8)

Diffícilmente los resultados observados en nuestro estudio pueden ser atribuidos al operador encargado del implante de los stents dado que en todos los casos los stents fueron implantados por el mismo hemodinamista, quien implantó en otros estudios llevados a cabo en nuestra unidad, stents liberadores de otros fármacos, siendo para dichos estudios resultados similares a los reportados en la literatura universal.

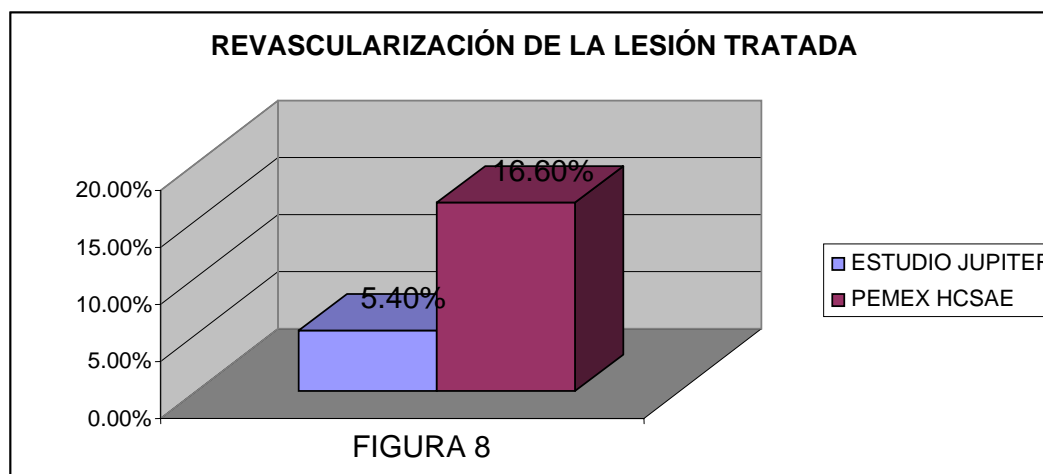


Fig. 8. Diferencia de la Revascularización de la Lesión Tratada en el estudio Júpiter Vs. Revascularización de la Lesión Tratada Experiencia en el HCSAE PEMEX.

Dados los resultados observados en el presente estudio, los cuales se empezaron a inferirse antes del análisis estadístico, se discontinuó el uso del stents Janus, liberador de Tacrolimus en nuestra unidad a pesar de los resultados prometedores con que se contaba inicialmente en estudios internacionales.

Conclusiones.

La incidencia de restenosis y trombosis aguda con el implante de Stent liberador de Tacrolimus es mayor en nuestra unidad en relación a lo reportado en la literatura internacional.

La identificación y el control de los factores de riesgo cardiovascular es de vital importancia, en particular lo es la dislipidemia la cual se encuentra fuertemente asociada al desarrollo de restenosis en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo con implante de stent liberador de fármaco.

El diámetro del vaso tratado no se relacionó con el desarrollo de restenosis o trombosis.

La presencia de Polímero en la conformación de los Stents liberadores de fármaco es solo un factor más asociado al desarrollo de trombosis y restenosis más no es el único, por lo tanto se deben llevar a cabo acciones encaminadas a disminuir al máximo el desarrollo de dichos eventos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. García A, Jerjes C, Martínez P, et al. *Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos. RENASICA II*. Arch Cardiol Mex 2005; 75:S6-S19.
2. Daemen J, Serruys P. *Drug-Eluting Stent Update 2007 Part I: A Survey of Current and Future Generation Drug-Eluting Stents: Meaningful Advances or More of the Same?* Circulation. 2007;116:316-328.
3. Van Der Giessen W, Lincoff A, Schwartz R, et al. *Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries*. Circulation. 1996;94:1690–1697.
4. Kukreja N, Otsuka M, Van Mieghem C, et al. *Biodegradable drug eluting stents: invasive and non-invasive imaging*. Euro Intervention. 2006; 2:403.
5. Moses J, León M, Popma JJ, et al. *Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery*. N Engl J Med. 2003; 349:1315–1323.
6. Stone G, Ellis S, Cox D, et al. *A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease*. N Engl J Med. 2004; 350:221–231.
7. Windecker S, Remondino A, Eberli F, et al. *Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization*. N Engl J Med. 2005; 353:653–662.
8. Lemos P, Serruys P, Van Domburg R, et al. *Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the “real world”: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry*. Circulation. 2004; 109:190–195.
9. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. *Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial*. Circulation. 2006; 114:798–806.
10. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. *Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients*. N Engl J Med. 2005; 353:663–670.
11. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, et al. *Increased restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients coronary artery disease*. Circulation. 2000; 101:2478–2483.
12. Shuzou T, Van Der Gissen W, Van Beusekom H, et al. *MAHOROBA: Tacrolimus eluting stent*. Eurointerv.2007; 3,149-153.
13. Gershlick A, De Scheerder 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; 109:487–493.
14. Lansky A, Costa R, Mintz G, et al. *Nonpolymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial*. Circulation. 2004; 109:1948–1954.
15. Morice M, Wijns W, DiMario C, et al. *Direct stenting of de novo coronary stenoses with tacrolimus-eluting versus carbon-coated carbostents: the randomized JUPITER II trial*. Euro Intervention. 2006; 2:45–52.
16. Matter C, Rozenberg I, Jaschko A, et al. *Effects of Tacrolimus or Sirolimus on Proliferation of Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells*. J Cardiovasc Pharmacol 2006; 48:286–292
17. Lugo A. *Comparación de la Restenosis Intracoronaria Post Implante de Endoprótesis No liberadora de fármaco y de Endoprótesis liberadora de fármaco en el HCSAE PEMEX mediante Coronariografía a partir del mediano plazo*. W4cL83c 2005.
18. Zamudio S. *Estudio comparativo de reestenosis post implante de endoprótesis coronaria liberadora de sirolimus y paclitaxel, en coronariografía de pacientes referidos de consulta externa de cardiología del HCSAE PEMEX en noviembre de 2006-noviembre de 2007*. W4CZ93e 2008.