

Evaluación clínica inmediata y a largo plazo de stents liberadores de fármacos (TAXYS y CYPHER) experiencia institucional

¹Sánchez Hurtado O, ¹Zaragoza Rodríguez G, ¹Flores Flores J, ¹Jiménez Valverde A, ¹Sánchez-Pazarán JL, ²Blanco Canto M, ³Arrieta Maturino EM, ³Menchi Xequ R.

¹Médico Cardiólogo Hemodinamista, ²Jefe del servicio de Hemodinamia, ³Cardiologo, Residente de Hemodinamia, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE.

Correspondencia: Servicio de Hemodinamia, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE. Tel. 52 00 50 03 Ext. 4348

Recibido: julio 2005 Aceptado: octubre 2005

Resumen

Objetivo.- Determinar la evolución clínica de los enfermos con stents liberadores de fármacos a corto y largo plazo. **Material y métodos.-** Se revisaron los expedientes clínicos de 2 grupos de enfermos que fueron sometidos a revascularización percutánea con stents liberadores de fármacos (TAXYS y CYPHER), para determinar su evolución clínica, un grupo con evaluación inmediata y otro grupo con evaluación a largo plazo (2 años), en el servicio de hemodinamia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. **Resultados.-** En total de los 2 grupos fueron 25 pacientes, 11 pacientes de seguimiento a largo plazo y 14 pacientes de seguimiento inmediato, en el primer grupo se colocaron 15 stents CYPHER y en el segundo grupo se colocaron 21 stents (19 TAXUS y 2 CYPHER). Ningún paciente del grupo 1 hasta la fecha ha requerido de nueva revascularización del vaso tratado. Se llevó un seguimiento clínico en 78 % de los enfermos del primer grupo, en ningún caso se presentaron eventos cardiovasculares mayores, muerte o necesidad de revascularización del vaso tratado y del 95 % se llevó a angiografía coronaria ninguno presentó restenosis intra-stent. Del segundo grupo se realizó seguimiento clínico al 100 % de los enfermos, encontrando solo dos casos de recurrencia de síntomas (angor clase II), ningún caso presentó infarto o necesidad de revascularización del vaso tratado. Se presentaron solo dos complicaciones inmediatas no relacionadas a los stents. **Conclusiones.-** Con el uso de stents liberadores de fármacos se corrobora lo descrito en la literatura; reduce la incidencia de infarto, eventos cardiovasculares mayores, necesidad de revascularización del vaso tratado y restenosis intra-stent en una evaluación inmediata y a largo plazo.

Palabras clave.- Infarto agudo del Miocardio, tratamiento, TAXYS y CYPHER

Summary

Objective.- To analyze short and long term evolution of patient with eluting stents. **Material and methods.-** We review 2 group of patients that underwent percutaneous revascularization with eluting stents (TAXYS and CYPHER), to determine their clinical evolution, one group had an immediate follow up and the other group had a long term follow up (2 years), this was done in the department of homodynamic at the “20 de Noviembre National Medical Center” **Results.-** 25 patients were evaluated in total, 11 patients with a short term follow up and 14 patients with an immediate follow up. In the first group 15 stents (CYPHER) were placed, and in the second group 21 stents were placed (19 TAXUS and 2 CYPHER). No patient of group one has required a new revascularization of the treated vessel. A follow up of group one was done in 78% of the patients, and there were no major cardiovascular events, death or revascularization needed. 95% of the patients had an angiography, and none of them presented in-stent restenosis. A follow-up of group two was done in all patients, finding only in two patients symptoms of recurrence (Class II CCS), but none of the patients had a myocardial infarction (MI) or the need for a revascularization. There were only two immediate complications due to the stents. **Conclusions.-** With the use of eluting stents we corroborate what it is described in the literature, it reduces the MI and major cardiovascular events incidence. Also reduces the need of revascularization and in-stent restenosis in an immediate and long term follow up.

Keywords: Myocardial Infarction, treatment, TAXYS and CYPHER

Artículos originales

Introducción

El tratamiento y manejo de la cardiopatía isquémica como propósito final trata de evitar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida reduciendo el número de eventos coronarios; mejorar el pronóstico y prevenir las complicaciones, especialmente el fenómeno trombótico que lleva a la angina inestable, infarto del miocardio, muerte súbita, y revascularización de urgencia, así como el fenómeno de restenosis intra-stent que complica los resultados y pronóstico a largo plazo de revascularización percutánea, para ello se debe controlar enfermedades asociadas que pudieran desencadenar insuficiencia coronaria, reducir los factores de riesgo coronario además de llevar a cabo medidas generales y farmacológicas.¹

El concepto de angioplastía transluminal “un alargamiento del lumen de un vaso estenótico por una técnica donde se utiliza un catéter balón” fue introducido por Dotter y Judkins en 1964, sin embargo la necesidad de insertar dilatadores rígidos de gran calibre en arterias periféricas limitaron inicialmente ésta técnica de Dotter. En 1974, Gruetzing modificó ésta técnica al remplazar una serie de dilatadores rígidos por balones elásticos inflables montados en un catéter de menor diámetro. Angioplastía coronaria transluminal percutánea (PTCA), como método alternativo no quirúrgico, fue introducida por primera vez por Andreas Gruetzing en 1977; (La primera angioplastía transluminal percutánea de una arteria coronaria estenótica en un humano consciente fue el 16 de Septiembre de 1977), y a partir de ese momento se produjo un crecimiento explosivo de la utilización de éstas técnicas, ya que se demostró franca superioridad de esta forma de tratamiento en relación con el médico, sin embargo al principio estas técnicas solo eran para lesiones de un solo vaso, no calcificadas, y concéntricas. Dotter y Judkins propusieron el concepto de implantación intravascular de stents en 1964, pero no fue sino hasta 1985 en que se colocó el primer stent en un humano, concentrando así una avance importante para el interventionismo coronario percutáneo, variedad de estudios aleatorizados inmediatamente desde sus inicios demostraron la superioridad del stent coronario sobre el balón de angioplastía. El estudio pivote BENESTENT^{27,28} y el estudio STRESS²⁶ documentaron que el stent reduce significativamente la re-estenosis angiográfica en comparación con la angioplastía con balón (BENESTENT: 22% versus 32%; STRESS 32% versus 42% respectivamente), los resultados fueron corroborados en el BENESTENT II³² que encontró reducción de la restenosis en un 45% (de 31 a 16% en pacientes tratados con angioplastía con balón contra stent liberador de heparina, y el refinamiento en uso de terapia farmacológica adjunta ha reducido significativamente la incidencia de trombosis subaguda del stent^{1,2}.

Otra de las complicaciones relacionadas con el uso de estos dispositivos intracoronarios es la hiperplasia intimal después de angioplastía con balón o implantación de stent y la restenosis resultante sigue siendo una problemática a pesar de la novedosa y numerosa tecnología en la elaboración de stent y en técnicas de implantación. En la década pasada, stents que contienen agentes antiproliferativos han sido focos de diversas investigación debido a su efecto potencial

Cuadro 1. Características demográficas en el segundo grupo de pacientes

	No. De Pacientes	Porcentaje (%)
Mujeres	4	38
Hombres	10	62
Diabetes Mellitus Tipo 2	12	75
Hipertensión arterial	9	56.2
Dislipidemia	10	62
Hipercolesterolemia	8	50
Hipertrigliceridemia	4	38
Dislipidemia mixta	2	12.5
Tabaquismo	11	68
Antecedentes familiares	3	18.75
Coronariografía previa	5	31.25
Intervencionismo previo	2	12.5
Cirugía cardiaca previa	3	18.75

No. Total de pacientes: 14

Fuente: Archivo clínico

Cuadro 2. Características demográficas del primer grupo de pacientes

Género	12 Hombres	1 Mujer
Edad	53.72 ±10.65 años	
Revascularización Previa	2 (Qx)	1 Stent
Factores de Riesgo:		
Diabetes	55.50%	
Hipertensión arterial	50.50%	
Dislipidemia	55.50%	
Tabaquismo	55.50%	
Presentación Clínica		
Angina Estable	10	
Angina Inestable	5	
Isquemia Silente	3	
CLASE FUNCIONAL (SCC)		
CF I	2	
CF II	6	
CF III	3	
CF IV	2	
Infarto del Miocardio	7 (si)	6(no)

Fuente: Archivo clínico

en eliminar restenosis. En publicaciones previas, la rapamicina demostró resultados promisorios en reducir el grado de restenosis. *La restenosis es la más importante limitación del éxito a largo plazo dependiendo del tipo de lesión o características del paciente.*³

La restenosis es definida como la respuesta de cicatrización arterial después del trauma mecánico originado por el balón de angioplastia, proceso de suma importancia considerando que en la revascularización coronaria se implica uso de stents en más del 80% de los procedimientos.⁴

Histológicamente restenosis intra-STENT es completamente distinta a la forma de restenosis después de angioplastia con balón. Restenosis post-angioplastia involucra retracción elástica del vaso, remodelamiento negativo o contracción, trombo en el sitio del trauma, proliferación y migración del músculo liso y producción en exceso de matriz extracelular, al menos 2 de estos procesos contribuyen a formación neointimal. En contraste estudios con ultrasonido intravascular sugieren que el stent virtualmente elimina retracción elástica del vaso y remodelamiento negativo. Neointima es compuesta principalmente por proliferación de músculo liso y matriz extracelular.

Un número de variables son conocidas para incrementar el riesgo de restenosis intra-stent. Pacientes diabéticos o con historia de restenosis tienen un alta tasa de restenosis intra-stent, así mismo factores genéticos, pacientes con reacciones alérgicas positivas a nickel y molibdeno, factores relacionados al procedimientos también se han asociado a mayor riesgo de restenosis como son longitud del stent, numero de stent usados o lesiones en vasos de pequeño calibre, lesiones ostiales, oclusivas o en injertos venosos. El diámetro luminal post-procedimiento también es importante.⁵

En enfermos diabéticos, los efectos biológicos que están involucrados en la restenosis es la disminución de la compliance vascular, incrementa activación plaquetaria, incremento de fibrinógeno, trombina, factor VII además de reducción de capacidad fibrinolítica, se incrementa la síntesis de matriz proteica y la insulina incrementa síntesis proteica y sustrato de mTOR. (Blanco de la rapamicina).

Restenosis intra stent se ha clasificado en base a la longitud de la restenosis, en relación a la longitud del stent. 4 tipos de restenosis han sido definidos como sigue: I) Focal (menor o igual a 10mm de longitud II) Difusa (Mayor de 10mm); III) Proliferativo (Mayor de 10mm extendiéndose fuera del STENT) y IV) Oclusiva o difusa (Oclusión total del STENT).^{4,5,6}

Los stents de primera generación fueron el Palmatz-Schatz y Gianturco-Roubin, aprobados por la FDA como tratamiento electivo para lesiones focales de novo en vasos nativos de 3 a 4mm, los stents de segunda generación fueron de 1995 a 1998 destacando el MultiLink en 1997. Posteriormente se pensó y utilizaron stent con reservorios locales para entrega activa de agentes antiplaquetarios, antitrombóticos y antiproliferativos, de los primeros en usarse fueron los stents cubiertos con heparina (Palmatz-Schatz), éste stent no liberaba heparina, sino realizará una función "in situ", catalizando la activación de antibrombina III, demostrando así en al menos 4 estudios una baja tasa de trombosis, pero no un efecto antiproliferativo. También se

Cuadro 3. Forma clínica de presentación previa coronariografía en el segundo grupo de pacientes

	No. De Pacientes	Porcentaje (%)
Infarto con elevación ST	9	56
Infarto sin elevación ST	2	12.5
Angina Inestable	3	18.75
Angor Estable	7	43.75
Asintomaticos	6	37.5

Fuente: Archivo Clínico

Cuadro 4. Pruebas inductoras de isquemia en el segundo grupo de pacientes.

	No. De Pacientes	Porcentaje (%)
Prueba de Esfuerzo	9	52
Prueba Positiva	6	66
Prueba Negativa	3	44
Perfusión Miocardica	8	50
Defectos de perfusión	8	100

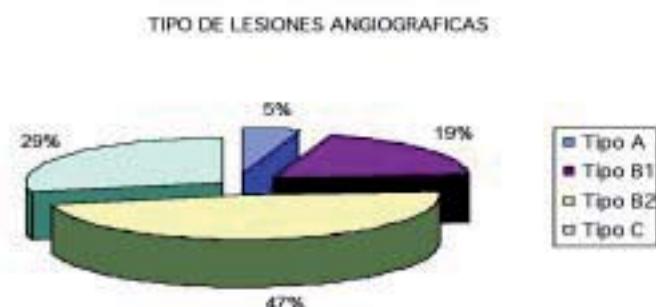
Fuente: Archivo Clínico

Cuadro 5. Tipos de STENT utilizados en el segundo grupo de pacientes

	No. STENT	(%)
TAXUS	19	90.5
CYPHER	2	9.5

Fuente: Archivo Clínico

Grafica No 1. Tipo y porcentaje de lesiones angiográficas en el segundo grupo de pacientes.



19 Lesiones angiográficas en 14 pacientes

Fuente: Archivo Clínico

intentó stents con polímeros biodegradables como forskolin y dexametasona.

De los principales agentes el primero utilizado fue la rapamicina, compuesto de origen natural derivado del hongo Streptomyces su acción esta mediada por la unión a un receptor intracelular (el receptor FK506). La unión del rifampicina-FKBP12 inhibe la actividad de la kinasa reguladora llamada (**mTor**) llevando a supresión de interlucinas (IL-2, IL-4, IL-7 e IL-15) y detención en la proliferación celular por arresto en el ciclo celular en la transición de G1 a S, lo que conlleva a una potente acción inmunosupresiva. En material neointimal humano extraído durante aterectomía se demuestra una regulación a la baja de FKBP12, RNAm y niveles proteicos, indicando así el potencial efecto en prevenir restenosis coronaria.⁷

La rapamicina fue aprobada en Estados Unidos para su uso en receptores de trasplante renal en Septiembre de 1999. En el primer estudio en humanos con STENT liberador de rapamicina se incluyeron 45 pacientes con lesiones de novo, relativamente no complejas tratadas entre Diciembre de 1999 a Febrero del 2000, esto se llevó a cabo de San Paulo, Brasil (n=30) y en Rotterdam (n=15) y

se ministró 2 tipos de fórmulas ambas con 140 Mcgs de sirulimus por m² pero con distinta cinética de entrega (menos de 15 días de liberación del fármaco y más de 28 días de liberación del fármaco), la **evolución angiográfica** en éstos enfermos demostró ausencia de restenosis en todos los casos y solo un caso mostró 52% de obstrucción proximal al STENT y en la evaluación a 2 años con Ultrasonido intravascular se demostró mínima proliferación neointimal con ambos grupos 6.3 ± 5.5 y $7.5 \pm 7.3\%$ respectivamente. A 2 años la tasa de eventos sobrevida fue del 90.1%

4 estudios aleatorizados han comparado el resultado de pacientes tratados con STENT liberadores de rapamicina vs. stent convencional.

El estudio RAVEL realizado en 238 pacientes donde se comparó STENT convencional con STENT liberador de fármaco rapamicina para lesiones coronarias de novo reportó una tasa de restenosis a 6 meses de seguimiento de cero en el grupo con rapamicina (vs. 26%, $p < 0.0001$), claramente un hallazgo de inmensas implicaciones. En el estudio SIRIUS, donde se incluyeron a 1101 pacientes con lesiones de novo, se observó un reducción de restenosis

Grafica No.2. No de stents en 14 pacientes (En el segundo grupo de pacientes)

No. DE STENT IMPLANTADO POR PACIENTE



Fuente: Archivo Clínico

Cuadro 6. Características de Interventionismo
(En segundo grupo de pacientes)

STENT	Entrego/Impactó	--DLF (mm)
	(Atmosferas)	
3.5 X28mm	9 y 16	3.89
2.5X20mm	9 y 12	2.65
3.5X20mm	9 y 10	3.55
3X20mm	9 y 14	3.26
2.25X20mm	9 y 14	2.37
2.25X20mm	9 y 14	2.37
3.0X20mm	9 y 18	4.2 **
3.0X20mm	9 y 13	3.2
4.5X16mm	9 y 14	4.83
3X20mm	9 y 11	3.12
3.5X20mm	9 y 12	3.69
3X20mm	9 y 12	3.17
3.0X12mm	9 y 14	3.26
3.0X12mm	9 y 14	3.69
3.5X28mm	9 y 12	3.69
2.5X20mm	9 y 12	2.75
3.5X24mm	9 y 16	3.89
3.0X16mm	10 y 10	3.17
2.5X20mm	9 y 14	2.65

** Un STENT fue sobre-expandido con balón Maverick 2.0X 15mm -- DLM: Diámetro luminal final.

Fuente: Archivo Clínico.

binaria de 91% y disminución de restenosis en el segmento del STENT de 75%. En un seguimiento a 9 meses la incidentes de eventos clínicos en el grupo de stent fue muy baja (7.1 % vs. 18.9 %), principalmente a la disminución de la necesidad de revascularización posterior del vaso tratado, el reporte reciente a los 2 años se observa beneficio sostenido del stent con fármaco.

En el estudio E-SIRIUS donde se enroló a 352 pacientes con lesiones largas en vasos pequeños (15-32mm y 2.5-3mm de diámetro respectivamente) la tasa de restenosis a 8 meses fue 3.9 vs. 41.7% respectivamente y a los 9 meses la incidencia de eventos clínicos mayores fue 8 Vs. 22%.⁸

En el estudio C-SIRIUS donde se enroló a 100 pacientes con una sola lesión de novo, angor estable, angina inestable, o isquemia silente en presencia de vasos delgados se colocó STENT directo manteniendo así el beneficio de no predilatar.

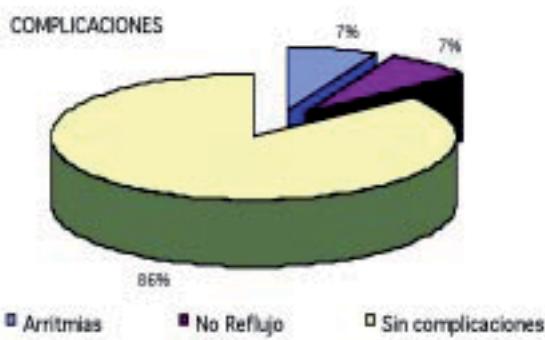
Del estudio SIRIUS el subgrupo de enfermos diabéticos presentó una frecuencia de estenosis angiográfica de 17.6% a los 8 meses en comparación del 50.5% de diabéticos con STENT convencional BX Velocity. En pacientes diabéticos la restenosis es complicada por la carga aterosclerótica, mecanismos dependientes de la pared del vaso, numerosas aberraciones inducidas por hiperglucemia, dislipidemia, insulina o factores de coagulación, función plaquetaria, sistema fibrinolítico, citoquinas y factores de crecimiento promoviendo un exceso de hiperplasia neointimal seguida de la colocación del STENT.⁸

Stents liberadores de SIRULIMUS reducen por 38% a 1 año el riesgo de eventos cardíacos mayores (9.7 vs. 14.8%) principalmente a la reducción del riesgo del 65% por intervenciones percutáneas repetidas.

Por otro lado el Paclitaxel, agente antineoplásico ha sido utilizado frecuentemente para tratamiento del cáncer, principalmente ovario y mama, es un medicamento altamente lipofílico lo cual promueve una rápida captación celular, inhibe proceso celular que depende de la rotación de microtúbulos, incluyendo mitosis, proliferación y migración celular, después la célula permanece viable y en estado citostático; inhibe el ciclo celular en fase M y es además por tanto con poderoso efecto antitumoral. En Vitro pruebas han demostrado inhibición citostática de células de músculo liso con concentraciones terapéuticas de paclitaxel, por ésta razón paclitaxel fue considerado para uso intracoronario para detener el proceso responsable para hiperplasia neointimal después de angioplastía y colocación de stent.⁹

Pruebas preclínicas usando un modelo porcino arterial coronario demostró inhibición de hiperplasia neointimal en un mes después de dosis en rango terapéutico, todos con seguridad aceptable. Sin embargo retraso en endotelización fue notada en examinación histológica, reforzando esto la necesidad de terapia antiplaquetaria, por lo que resultados no demuestran trombosis subaguda cuando se recibieron ticlopidina.

Grafica 3.- Complicaciones durante el procedimiento, en el segundo grupo de pacientes



*La arritmia presentada fue fibrilación ventricular.

Fuente: Archivo Clínico

Artículos originales

Existen otros estudios en modelos de animales donde se redujo la estenosis neointimal y expansión del tamaño del vaso.

Se ha determinado en un estudio de serie de casos, el efecto antiproliferativo en restenosis intra stent del paclitaxel reportando mínima hiperplasia intimal a los 6 meses de seguimiento, sin embargo el efecto antiproliferativo no fue mantenido a las 12 meses de seguimiento, resultando en retrazo de la ocurrencia de restenosis angiográficas.

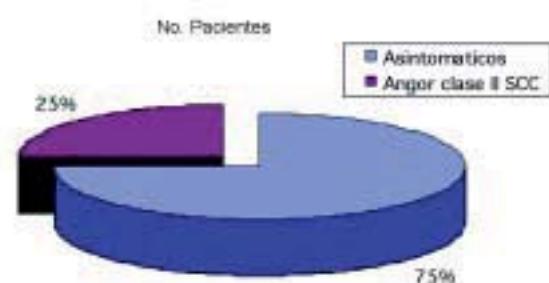
Estudios clínicos con estos fármacos han demostrado resultados contradictorios, principalmente en el ELUTES y ASPECT, quienes demostraron una significante, dosis dependiente de reducción en STENT para estos fármacos. Por otro lado el DELIVER I falló en demostrar un efecto benéfico con éste dispositivo.¹⁰

Hasta la fecha mas de 120 pacientes con lesiones de novo fueron enrolados a los TAXUS I, II y IV, estudios donde se ha observado una marcada reducción en proliferación neo-intimal y restenosis binaria en grupos activos, llevando a 12 meses una tasa de necesidad de revascularización del vaso tratado de 0 a 6.8%. Análisis multivariado de pacientes incluidos en el TAXUS IV ha identificado algunos factores predictores de necesidad de revascularización a los 9 meses como son diabetes, incremento en tamaño de lesión, disminución en ganancia aguda, lesiones anguladas. STENT liberadores de paclitaxel ha demostrado ser tan seguro con tasa de trombosis subaguda del STENT similar a los STENT convencionales. En el TAXUS I se evaluaron 61 pacientes, estudio prospectivo, doble ciego controlado con lesiones de novo o lesiones restenóticas menores de 12mm recibieron TAXUS NIRx STENT [TAXUS de liberación lenta] (n= 31) Vs NIRx STENT (n= 30). A 12 meses MACE fue 3% en el grupo TAXUS Vs 10% en el grupo STENT convencional. A 6 meses la restenosis angiográfica fue 0% y 10% respectivamente. Análisis con ultrasonido intravascular demostró significante mejoría en hiperplasia neo-intimal en los pacientes con TAXUS (14.8 mm³) vs. (21.6mm³) en el grupo con STENT convencional.¹¹

En el TAXUS III se evaluó la factibilidad y seguridad del STENT liberador de paclitaxel en el tratamiento de restenosis intra-STENT. Se evaluaron 28 pacientes con lesiones menores a 30mm de longitud, con diámetro entre 50 y 99%, ellos fueron tratados con un TAXUS NIRx STENT liberador de fármaco. De los 28 pacientes una presentó oclusión total crónica y 3 pacientes demostraron restenosis angiográfica a 12 meses de seguimiento. La tasa de eventos cardíacos fue 29%.

El más reciente estudio que evaluó la restenosis coronaria fue en 177 pacientes en 3 centros diferentes, con un seguimiento clínico a 4 meses y angiográfico a 6 meses. Las características de las lesiones fueron: menores de 15mm de longitud y

Grafica 4. Evolución clínica inmediata (durante los primeros 6 meses en el segundo grupo de pacientes)



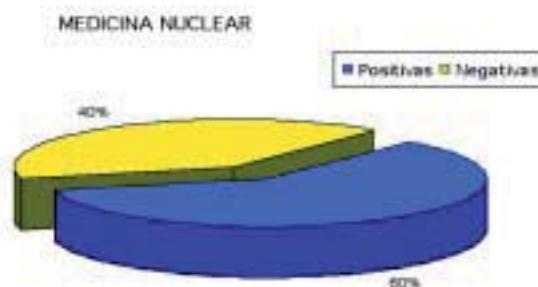
Fuente: Archivo Clínico

Grafica 5. Resultado de prueba de esfuerzo en 5 pacientes (Segundo grupo)



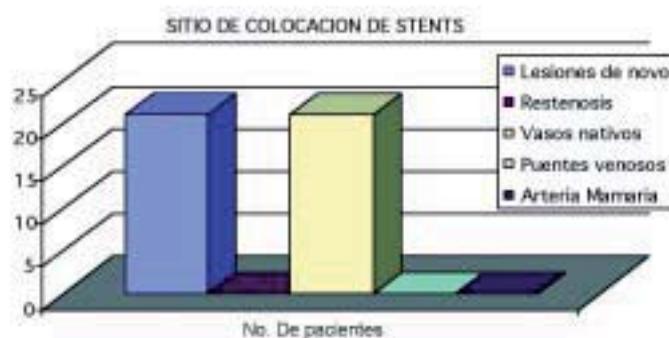
Fuente: Archivo Clínico.

Grafica No. 6 Medicina Nuclear en 6 pacientes posterior a Intervencionismo (Segundo grupo)



Fuente: Archivo Clínico

Gráfica No. 7. Sitio de colocación de STENTS (Segundo grupo de enfermos)



Fuente: Archivo Clínico

con un diámetro de 2.25 a 3.5mm, implantando STENT con alta dosis de liberación y baja dosis de liberación (1.3 mcgs mm² y 3.1 mcgs mm²). En este estudio se concluyó que STENT liberadores de paclitaxel utilizado con terapia antiplaquetaria convencional inhibía restenosis e hiperplasia neointimal, incluso con un perfil de seguridad similar que con stent estandar.¹²

En el registro WISDOM donde fue evaluado el paclitaxel en enfermos no seleccionados, resultados preliminares aproximadamente en 1000 pacientes, confirma una seguridad a 30 días en pacientes complejos y solo 0.4% de pacientes presentan trombosis aguda.

El Registro Columbus reportó que la longitud de las lesiones tratadas se incrementó en un 50%.

Restenosis del stent liberador de fármaco son relativamente raros y pobremente entendido, sin embargo restenosis y necesidad de nueva revascularización después de implantación de stent con fármaco ha sido atribuido a la presencia de escalones entre 2 stents (discontinuidad en aplicación de la droga es posible causa de restenosis), y dilatación en parte en la arteria que no es protegida por stent o por errores en la estrategia durante su implantación. Por otro lado restenosis es relacionados a otros mecanismos como fractura del stent, también la sobre-expansión puede predisponer a restenosis y trombosis subaguda.

Un Intervencionismo coronario percutáneo (ICP) exitoso puede ser definido como éxito angiográfico, del procedimiento y clínico. Un éxito angiográfico por consenso es definido como la reducción a menos del 50% de obstrucción de la luz del vaso tratado para la angioplastia (ACTP) y menor al 20% cuando se aplique un stent, es un éxito del procedimiento cuando éste no se asocie a complicaciones mayores como muerte, infarto miocárdico, revascularización quirúrgica de urgencia; el éxito clínico se debe a la ausencia de síntomas o signos clínicos de isquemia a corto plazo, a largo plazo hablamos de síntomas o sucesos isquémico por más de 6 meses después del procedimiento.¹³

Con base a estudios aleatorizados prospectivos y retrospectivos previos, nosotros planeamos este estudio retrospectivo como primera fase en la investigación, para evaluar el aspecto clínico a corto y largo plazo, en la utilización de stents liberadores de fármacos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE.

Diseño

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. Se incluyeron los enfermos que fueron llevados a coronariografía diagnóstica y que requirieron revascularización percutánea con al menos implantación de un stent liberador de fármaco (Taxus o Chyper). Un

Cuadro 7 No. Seguimiento clínico a 2 años en enfermos del grupo uno

No de Pacientes	Nuevo intervencionismo	Muerte	Angina crónica	Angna Inestable	Nuevo infarto
14	0	0	0	0	0

* En 3 enfermos no se completó seguimiento clínico a 2 años.

Fuente: Archivo Clínico

Artículos originales

grupo con seguimiento clínico y angiográfico a largo plazo desde junio del 2002 a la fecha (11 pacientes con stent Cypher) y un segundo grupo de en un periodo comprendido de diciembre del 2003 a octubre del 2004 en los que se pudieron llevar un seguimiento clínico en forma inmediata en la consulta externa del servicio de cardiología intervencionista del Centro Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE. Se incluyeron: Todos los expedientes de los enfermos tratados con revascularización coronaria percutánea con al menos un stent liberador de fármaco, en un primer grupo de Junio del 2002 a la fecha y un segundo grupo de diciembre del 2003 a octubre del 2004 en el Servicio de Cardiología Intervencionista y en los que se llevó un seguimiento clínico y angiográfico en el primer grupo y un segundo grupo con seguimiento clínico exclusivamente en la consulta externa de cardiología intervencionista del Centro Medico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE. Fueron excluidos, Los expedientes incompletos de los enfermos que no pueden medirse las variables determinadas, Expedientes ilegibles, donde no puedan recabarse datos específicos, Expedientes de enfermos que no sean localizados, Expedientes de enfermos que no tengan seguimiento por el servicio de Cardiología intervencionista, Enfermos que recibieron tratamiento intervencionista en un tiempo comprendido fuera del periodo establecido. Se revisaran los libros de registro del Departamento de Cardiología Intervencionista del Centro Medico “20 de Noviembre del ISSSTE”, del periodo comprendido de junio del 2002 a la fecha en el primer grupo de enfermos y de diciembre del 2003 a Octubre del 2004, de donde se tomarán el nombre y numero de expediente de los enfermos sometidos a revascularización percutánea con al menos un stent liberadores de fármacos (Cypher o Taxus). Posteriormente con la autorización del Jefe del Departamento de Cardiología intervencionista se elaboró una lista con el número de registro de éstos enfermos para solicitar al Departamento de archivo clínico de esta misma Institución se nos fueran facilitados para llenar nuestra base de datos. Se incluyeron e tomaron los datos que se consideraron como necesarios para determinar la evolución clínica de los enfermos en forma inmediata. Cabe mencionar que en la consulta externa de cardiología intervencionista como parte de protocolo de seguimiento a todos los enfermos (sintomáticos o asintomáticos) se les solicita prueba de esfuerzo a los 2 meses y estudio de perfusión miocárdica a los 4 meses del intervencionismo, y en base a ello se plantea necesidad de angiografía de control o solo continuar con evaluaciones clínicas periódicas.

Resultados

De las características demográficas de ambos grupos no hay diferencias significativas. Del primer grupo de enfermos (14 pacientes, con 18 stents liberadores de rapamicina) en 78% se realizó seguimiento clínico a 2 años y al 95% se llevó seguimiento angiográfico a 2 años, solo un caso por secuelas neurológicas no se consideró necesario realizar coronariografía de control. Ningún enfermo del los 11 pacientes que se llevó seguimiento presento eventos cardiovasculares mayores, muerte o necesidad de revascularización del vaso tratado a 2 años. Con respecto al seguimiento angiográfico ningún caso presentó

Cuadro 8 No. Seguimiento clínico a 2 años en enfermos del grupo uno

Clase funcional 1	11 Pacientes	78.0 %
Prueba de esfuerzo		
Negativa	90.00%	
No realizada	10.00%	
Medicina Nuclear		
Negativa	100.00%	
No realizada	0.00%	
Angiografia		
Sin restenosis	94.44%	
No realizada	5.55%	

Fuente: Archivo Clínico

restenosis intra-stent. 18% de los enfermos presentaron prueba de perfusión miocárdica positiva para el territorio de la arteria revascularizada no encontrando correlación angiográfica.

Del segundo grupo de enfermos, se realizó intervencionismo coronario en 14 pacientes, implantando 21 stents liberadores de fármacos, 19 (liberador de paclitaxel y 2 liberador de sirulimus) de este grupo 11 pacientes requirieron colocación de un stent liberador de fármaco y 5 (23%) pacientes requirieron de implantación de 2 stents liberadores de fármaco. El 6 (42%) de los pacientes que recibieron stents liberador de paclitaxel, requirieron además colocación de al menos 1 stent convencional (Express2) por enfermedad multivascular. De las características demográficas al momento de intervencionismo percutáneo de los enfermos, 12 pacientes (75%) fueron portadores de DM2 de larga evolución, 9 pacientes (56%) hipertensos, todos con control irregular. 10 de los 14 enfermos fueron hombres y el resto mujeres. El 68% de los enfermos tenían antecedente de tabaquismo y casi el 50% tenían diagnóstico previo de dislipidemia. 2 enfermos tenían antecedente de revascularización percutánea, 3(18.5%), con antecedente de cirugía de revascularización

11 pacientes (68%) tenían antecedente de infarto del miocardio. Angina estable clase II (SCC) 43%, angina inestable 18.75% y enfermos asintomáticos con pruebas inductoras de isquemia positivas en el 37.5%. (4 enfermos tenían antecedente de infarto del miocardio con elevación del segmento ST y angina estable y 1 antecedente de infarto del miocardio sin elevación del segmento ST y angina estable).

De las lesiones intervenidas 4% eran A, 48.5% eran B2, 19% B1 y tipo C en 28.5% de los casos. Fueron implantados 21 stents, de 2.5X20mm hasta 4.5X16mm, obteniendo un diámetro luminal residual en promedio de $3.33mm \pm 0.63mm$. (Solo 1 stent fue sobre-expandido, llevándolo a un diámetro luminal 4.20mm). El 100% de los stents se colocaron en vasos nativos y en lesiones de novo. Todos los stents fueron implantados exitosamente.

Se presentaron solo 2 complicaciones durante el procedimiento, en un caso con taquicardia y fibrilación ventricular y en el otro caso con fenómeno de no reflujo que originó un infarto periprocedimiento. Se colocó stent directo en 42% del los casos, y angioplastia con colocación de stent en el restante 58%.

Durante la hospitalización antes de su egreso, no se presentaron complicaciones agudas, y en el seguimiento clínico antes de los 6 meses, 12 enfermos han permanecido asintomáticos; en clase funcional I (SCC) y clase funcional I (NYHA). 2 Enfermos han presentado nuevamente angina de esfuerzo clase II (SCC) a los 3 meses del interventionismo, un caso con stent colocado en tronco y otro stent colocado en coronaria derecha (ambos stent 3X20mm); a éstos 2 casos se realizarán pruebas inductoras de isquemia (hasta la fecha de recabar los datos aún no se

habían realizado). Ninguno presentó insuficiencia cardiaca y ninguno hasta la fecha a requerido de nueva revascularización percutánea o quirúrgica del vaso tratado. A 5 enfermos 35% se le ha realizado prueba de esfuerzo, de éstos 1 caso ha sido positiva eléctrica y a 35% de los enfermos se les ha realizado estudio de perfusión miocárdica (todos ellos asintomáticos y como parte de protocolo de seguimiento), persistiendo con isquemia cuando menos moderada en 2 casos en el territorio de la arteria revascularizada con stent taxus; de los casos mencionados se ha realizado angiografía coronaria de control en 1 caso, encontrando permeabilidad del stent, sin hiperplasia intimal, y si encontrando lesión de novo en un vaso no revascularizado, por tanto no encontrando relación de medicina nuclear con angiografía.

Bibliografía

- ¹ Harry CL, Stephen NO, et al. Coronary In-Stent Restenosis: Current Status and Future Strategies. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39:183-191.
- ² Mehilli J, Kastrati A, et al. Intracoronary Stenting and Angiographic Results. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2004;61:190-195.
- ³ Grube E, Silber S et al. TAXUS I. Six-and Twelve Month Results from a Randomized, double-blind trial on a Slow-Release Paclitaxel-Eluting Stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38-42.
- ⁴ Tanabe K, Serruys PW et al. TAXUS III Trial. In-Stent restenosis treated with stent-based delivery of Paclitaxel incorporated en a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003;107:559-564.
- ⁵ Park SJ, Shim WH et al. A Paclitaxel-Eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:1537-1544.
- ⁶ Herdeg Ch, Oberhoff M et al. Local Paclitaxel Delivery for the prevention of restenosis: Biological effects and efficacy in vivo. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;35:1969-1976.
- ⁷ Carter AJ. TOR of the cell cycle: Are there important implications for diabetics in the era of the drug-eluting stent? *Catheterization and Cardiovascular interventions* 2004;61:233-236.
- ⁸ Serruys PW, Kay IP et al. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the Belgian Netherlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. *Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries. J Am Coll Cardiol* 1999;34: 1067-1074.
- ⁹ Liistro F, Stankovic G et al. First Clinical experience with a paclitaxel derivative-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis. *Circulation* 2002;105:1883-1886.
- ¹⁰ Kong DK, Eisenstein EL. Economic impact of drug-eluting stents on hospital systems: A disease-state model. *American Heart Journal* 2004;147:449-456
- ¹¹ The Porcine Coronary Model of in stent restenosis: current status in the era of drug-eluting stents. *Catheterization and Cardiovascular interventions*;60:515-523
- ¹² Mezeika P, Prasad N et al. Predictors of angiographic restenosis after coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *American Heart Journal* 2004;145:1013-1021
- ¹³ Farb A, Heller PF et al. Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent. *Circulation* 2001;104:473-479.
- ¹³ Axel DI, Kumert W et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997;96:636-645.