

Stents Coronarios y Prevención de Reestenosis: Segunda Parte: Estrategias.

Nabil Hamdan Suleiman M.D.

ESTRATEGIA ANTI-INFLAMATORIA

Cardiologo Intervencionista. Colombia
E-mail: nabihasu@yahoo.com

MEDICRIT 2006; 3(4):90-99
NLM ID: 101253595
Incluida en el Catálogo de National Library of Medicine, USA.
Indexada en la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal REDALYC, IMBIO-MED y en PERIÓDICA, Base de datos de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Para comentarios sobre este artículo, favor dirigirse a:
ediciones@medicrit.com

MEDICRIT © 2006.
DERECHOS RESERVADOS.

ES IMPORTANTE RECORDAR QUE LA HIPERPLASIA NEOINTIMAL TIENE aproximadamente 89% de matriz extracelular y solo 11% de células y que la reestenosis de los stent coronarios es un proceso de cicatrización exagerada ante el daño producido por la prótesis. (Robert Schwartz TCT 2001). La impactación del stent a la pared del vaso puede producir reacción inflamatoria y respuesta inmunológica desencadenada por la presencia de un cuerpo extraño. El grado de respuesta inflamatoria está relacionada con las características locales de la lesión y la extensión de la injuria producida, mientras más profunda la misma mayor respuesta inflamatoria.

La respuesta inmunológica después de la colocación del stent está también relacionada al tipo de material, superficie y diseño del mismo. Las células inflamatorias ejercen un rol primordial en la reparación de la pared vascular y en la formación de neointima. Una severa respuesta es asociado con incremento de la hiperplasia íntimal. Existe una correlación lineal entre el número de monocitos adheridos a la superficie del stent y el grado de hiperplasia. La liberación de factores quimiotácticos y de crecimiento desde las células inflamatorias promueven la migración y proliferación de las células de músculo liso desde la capa media. Sin embargo la aplicación sistémica de corticoides no demostró beneficios en la prevención de la reestenosis. Los estudios experimentales realizados en perros y cerdos han mostrado resultados discordantes con el uso de stent cubiertos con corticoides.

CORTICOESTEROIDES

Dexametasona un corticoide sintético 25 veces más potente que la hidrocortisona, difunde fácilmente por la membrana celular, en el citoplasma se liga a proteínas receptoras para regular la expresión nuclear de genes. La respuesta antiinflamatoria e inmunosupresora de los corticoides está estrechamente ligada a la inhibición de funciones específicas de los linfocitos. Entre las proteínas inducidas por los corticoides se destacan la vasocortina y la lipocortina, que inhiben la liberación de sustancias vasoactivas y de factores quimiotácticos. A través de la estabilización de los lisosomas, hay una disminución de la liberación de enzimas lipolíticas y proteolíticas, así como también el extravasamento de leucocitos en la zona de lesión.¹

El estudio STRIDE, donde se utilizó stent BiodivYsio cubierto con fosforilcolina como polímero e inmersos en una solución cargada con dexametasona en el momento de la angioplastia (0,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$), fue un estudio piloto, multicéntrico (Europa), prospectivo no aleatorizado incluyó 70 pacientes con angina estable, inestable o prueba de esfuerzo positivas, sus objetivos primarios fueron reestenosis intrastent a los seis meses, análisis de angiografía cuantitativa (Pérdida Tardía PT que es la diferencia entre el diámetro luminal mínimo post procedi-

miento y el diámetro al seguimiento, Índice de Pérdida IP y Diámetro Luminal Mínimo DLM) y eventos cardíacos mayores a los 30 días y a los 6 meses de seguimiento. La tasa de reestenosis fue de 13,3%, sin eventos mayores a los 30 días y con solo 2 pacientes los cuales fueron revascularizados en la misma lesión a los 6 meses. Un hallazgo importante en este estudio es que el efecto anti-reestenosis del stent fue más pronunciado en pacientes portadores de angina inestable con DLM 2,14mm, PT 0,32+/-0,39mm e IP 0,22+/-0,34mm a los 6 meses, en comparación con pacientes estables DLM 1,80mm, PT 0,60 +/- 0,55mm e IP 0,46 +/-0,37mm.²

Después de los resultados favorables de este estudio debemos esperar los resultados de estudios ya aleatorizados comparando stent común de metal con stent cargados con dexametasona como son los estudios EMPEROR, DESCEND, este último incluyendo solo pacientes con síndromes coronarios agudos. Actualmente BiodivYsio presenta stent ya montado con dexametasona, el cual ha sido autorizado para uso clínico en Europa.

ACIDO MICOFENÓLICO

El ácido micofenólico (MPA) es el metabolito activo de mofetil micofenolato, un antibiótico producido por el *Penicillium brevicompactum*, inhibidor reversible de enzimas como iosina monofosfato dehidrogenasa y guanosina dehidrogenasa, fundamentales para la síntesis de purinas.^{1,3} El stent Duraflex (Avantec Vascular Device) cubierto con una capa de 5 MPA mostró una reducción de 40% de la hiperplasia intimal en modelos experimentales.

El estudio IMPACT (Inhibition with MPA of Coronary Retenosis Trial) aleatorizó 150 pacientes distribuidos en tres grupos: stent Duraflex con 3,3 µg/mm² de MPA con liberación en 14 días, stent con la misma dosis de MPA pero con liberación en 45 días y tercer grupo con stent Duraflex convencional. Los resultados angiográficos a los 6 meses mostraron índices de reestenosis de 12%, 12% y 25% (P=NS), pérdida tardía de 1,04 mm, 0,95 mm y 0,91 mm respectivamente (P=NS), el análisis por IVUS reveló volumen de hiperplasia neointimal de 44,8%, 54,6% y 51,5% (P=NS) y volumen de obstrucción de 32,5%, 33%, 37,8

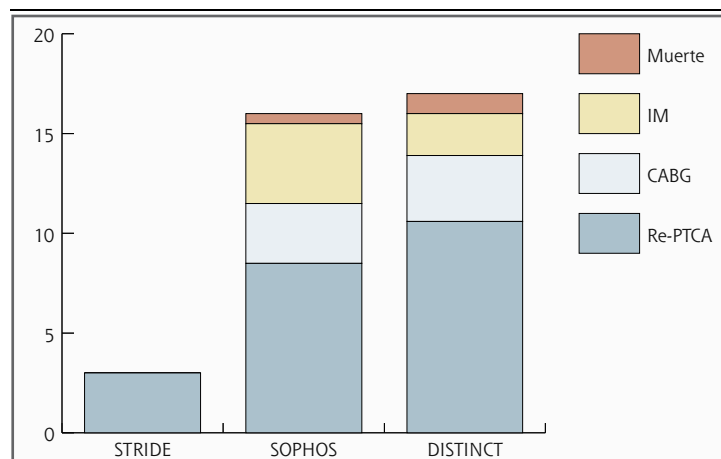


Figura 1. Gráfica que Muestra los Resultados de los Estudios STRIDE, SOPHOS Y DISTINCT.

% respectivamente (P=NS). Finalmente el seguimiento clínico a los 6 meses demostró una incidencia de MACE de 12%, 16,1% y 18% en los diferentes grupos (P=NS). Con estos datos podemos concluir que los resultados experimentales, alentadores, de esta droga no han sido demostrados en seres humanos.

ESTRATEGIA ANTI-MIGRACIÓN

Batimastat es un quelante del zinc e inhibidor no específico de las metaloproteinasas, enzimas capaces de degradar todos los componentes de la matriz extracelular estimulando la migración y proliferación de CLM. Estudios experimentales en animales fueron alentadores aunque no así en seres humanos. El primer estudio fue el BRILLANT 1 (Biodiv Ysio Stent) registro multicéntrico enrolando 173 pacientes, en el cual el reestudio de los primeros 42 pacientes mostró reestenosis en 8 (21%) y PT de 0,88mm, probando una completa ineficacia de la droga llevando al cierre de este estudio y del estudio BATMAN.⁴

ESTRATEGIA ANTIPROLIFERATIVA

Existen dos estrategias disponibles para el control e inhibición de la hiperplasia neointimal: Citostática: control de regulación y expresión de proteínas moduladoras del ciclo ce-

lular, regulando la proliferación celular; Cito-tóxica: muerte de células proliferantes, con la gran desventaja de producir necrosis con reacción inflamatoria asociada contribuyendo a mayor debilidad de la pared vascular. En la figura 2 se muestran las fases del ciclo celular y el sitio de acción de las drogas, quedando claro que la elección de drogas citostáticas es la más apropiada.⁴

ACTINOMICINA D

Agente antineoplásico desde la década del '60 inhibidor selectivo de la síntesis de RNA evitando que la RNA polimerasa se acople a la superficie del DNA impidiendo la transcripción del código genético y la replicación celular. A diferencias de otras drogas que actúan en alguna fase exclusiva del ciclo celular, la actinomicina D incide en todas las etapas del ciclo. Demostró disminuir la hiperplasia neo-intimal en cerdos, resultado no confirmado en seres humanos. El estudio ACTION que aleatorizaba stent Tetra recubierto con actinomicina D con dos diferentes dosis ($2.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ y $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs el mismo stent no recubierto tuvo que ser suspendido antes de finalizar debido a resultados desalentadores con mayor incidencia de reestenosis en el segmento tratado (14% control, 27% $2.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ y 28% $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ $P > 0.05$), con significativo efecto de borde (reestenosis en papel de caramelo) mayor pérdida tardía en borde proximal (0.28 mm, 0.51 mm y 0.53 mm respectivamente $P > 0.05$) y distal (0.08 mm, 0.35 mm y 0.43 mm $P > 0.05$), mayor incidencia de MACE (10.2%, 18.3% y 28.1 % respectivamente) y de revascularización de la lesión tratada. Las investigaciones con esta droga ya fueron canceladas.⁵

ANGIOPEPTINA

El principal mecanismo involucrado en la reestenosis dentro de un stent es la proliferación de células de músculo liso y fibroblastos, asociado al depósito de una matriz colagenosa. La angiopeptina es un octapéptido análogo de la somatostatina que inhibe la producción de diversos factores de crecimiento, incluyendo factor de crecimiento derivado de plaquetas, básico del fibroblasto y factores de crecimiento "insulina-like", responsables de la proliferación celular. La administración sistémica

subcutánea de angiopeptina en seres humanos ha demostrado mejorar los resultados clínicos posteriores a la angioplastia, pero no ha mostrado efectos sobre la reestenosis.

El estudio SWAN evaluó la seguridad de los BiodivYsio angiopeptina-eluting stent (recubiertos con fosforilcolina como polímero) en 13 pacientes con lesiones coronarias "de novo". De los 14 stents colocados, 13 fueron cargados con $22 \mu\text{g}$ de angiopeptina y uno con $126 \mu\text{g}$. No hubo eventos cardíacos mayores intrahospitalarios ni a los 30 días, los resultados de seguimiento a largo plazo aún no han sido dados a conocer.^{1,6}

SIROLIMUS

Sirolimus (rapamicina) es un antibiótico macrólido, producto de la fermentación del *Streptomyces hygroscopicus*, descubierto en la isla de Pascua en 1964. En 1999 fue aprobado por la FDA para ser utilizado en la prevención de rechazo en pacientes con trasplante renal. Al ingresar al citoplasma celular sirolimus se une a un receptor FKBP12, formando un complejo con el mismo que inhibe a una quinasa denominada TOR ("Target of Rapamycin"), componente llave en la acción de la droga. Al producirse esta inhibición se incrementan los niveles citoplasmáticos de p27, principal inhibidor específico de proteínas (entre ellas ciclinas, quinasa dependiente de ciclina, proteína del gen del retinoblastoma pRB) que son las principales reguladoras de la progresión del ciclo celular desde la fase G_1 a S .¹

Eficacia Clínica

El primer estudio con stent revestido con sirolimus en seres humanos fue FIM (First In Man), estudio piloto realizado para evaluar la eficacia y seguridad en la utilización de estos stents. Fueron incluidos pacientes con lesiones de novo menores a 18 mm de largo en vasos de 3,0 y 3,5 mm de diámetro, predominaban lesiones tipo B_2 y un 13% de los enfermos eran diabéticos. Un total de 45 pacientes fueron tratados con stent con una concentración de sirolimus de $140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, algunos recibían stent con liberación rápida de la droga (hasta 15 días) y otros de liberación lenta (hasta 28 días) y fueron seguidos clínicamente, y por evaluación angiográfica y ultrasonido intracoronario.

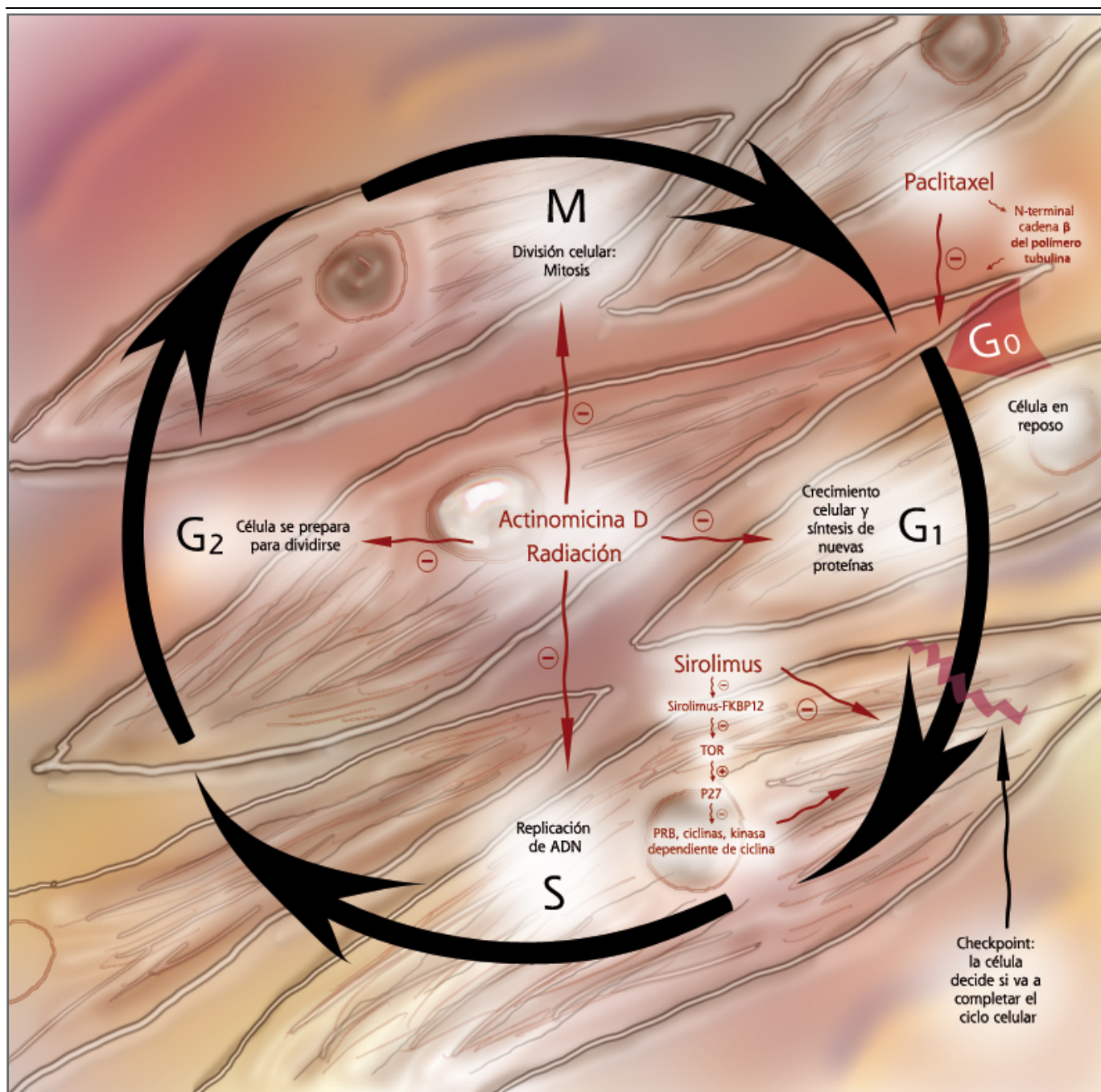


Figura 2. Fases del Ciclo Celular y Sitio de Acción de las Drogas Antiproliferativas. Sirolimus: bloquea el paso de la fase G1 a la fase S. Al ingresar al citoplasma celular sirolimus se une a un receptor FKBP12, formando un complejo que inhibe a una kinasa denominada TOR (Target of Rapamycin), componente clave en la acción de la droga. Al producirse esta inhibición se incrementan los niveles citoplasmáticos de p27, principal inhibidor específico de proteínas (entre ellas ciclinas, quinasas dependientes de ciclinas, proteína del gen del retinoblastoma PRB) que son las reguladoras más importantes de la progresión del ciclo celular desde la fase G₁ a S. Paclitaxel: Es un potente inhibidor de la replicación celular, bloqueando el ciclo celular en las fases G₀-G₁ a dosis bajas (citostático, usualmente utilizadas para los stents farmacológicos); y en las fases G₂-M a dosis mayores (citotóxico, usado vía oral para tratamiento inmunosupresor). Paclitaxel se liga a la porción N-terminal de la cadena β de la tubulina, principalmente en su formato de polímero o microtúbulos, estos se tornan extremadamente estables y disfuncionantes, causando la muerte celular por desajuste de la dinámica normal de los microtúbulos, necesaria para la división celular y para los procesos vitales durante la interfase celular. Actinomicina D: inhibidor selectivo de la síntesis de RNA evitando que la RNA polimerasa se acople a la superficie del DNA impidiendo la transcripción del código genético y la replicación celular. A diferencia de otras drogas que actúan en alguna fase exclusiva del ciclo celular, la Actinomicina D, al igual que la radiación, incide en todas las etapas del ciclo.

Los estudios publicados con los resultados de 1 año revelaron 0% de reestenosis y de revascularización de la lesión previamente tratada (TLR) y la PT varió entre 0,08 y 0,25 mm. Este estudio pionero provee los únicos datos de seguimiento a largo plazo (2 años), manteniendo los mismos resultados, con una PT de -0,1 mm en el grupo de liberación lenta y de 0,3 mm en el grupo de liberación rápida, con una reestenosis de 0% en ambos grupos.^{7,8}

El estudio RAVEL fue el primer estudio aleatorizado, doble ciego que comparó stent recubierto con sirolimus de lenta liberación (50% de la droga liberada en la primera semana, 80% a los 28 días y 100% a los tres meses) con stent de metal BX Velocity. El objetivo primario fue evaluar la capacidad del stent con sirolimus en reducir la pérdida tardía PT intrastent a los 6 meses de seguimiento. Los objetivos secundarios fueron incidencia de eventos cardíacos mayores MACE a 1,6 meses y 5 años y la incidencia de reestenosis y de revascularización de la lesión TLR y del vaso TVR en 6 meses. Incluyeron 238 pacientes entre 19 centros de Europa y América Latina, con lesiones únicas de novo, en coronaria nativas de 2,5-3,5 mm de diámetro y la lesión debía ser cubierta con un solo stent de 18mm. Fueron excluidos pacientes con infarto agudo, lesión no protegida de tronco de la coronaria izquierda, lesiones ostiales, lesiones calcificadas que no podían ser completamente dilatadas antes de la colocación del stent, lesión con trombo angiográficamente visible, fracción de eyección menor de 30% o aquellos con intolerancia a aspirina, clopidogrel, ticlopidina, heparina o medio de contraste. La PT intrastent fue de -0,01 +/- 0,33 mm en el grupo de sirolimus vs 0,80 mm +/-0,53 mm en el grupo control (P<0,0001), la reestenosis fue 0% grupo con droga vs 26% grupo control (P<0,0001). Los pacientes recibían aspirina más clopidogrel o ticlopidina por 2 meses, no siendo observado casos de trombosis aguda, subaguda o tardía. En un subgrupo de pacientes evaluados con ultrasonido intracoronario IVUS el porcentaje de volumen de obstrucción fue inferior a 1+/-3% en pacientes con sirolimus vs 29 +/- 20% (P<0,001) en grupo control, sin evidencia de remodelamiento negativo, ni de aumento del área de placa en los bordes del stent, ni tam-

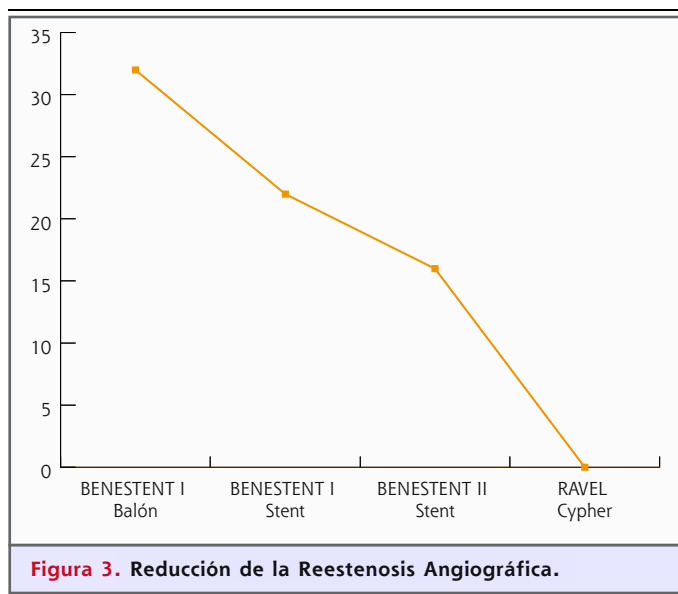
poco aneurisma coronario (mala aposición tardía). En este trabajo la presencia de diabetes y el tamaño del vaso no interfirieron en los resultados finales del estudio. Con respecto a los pacientes diabéticos la reestenosis fue 0% grupo sirolimus vs 41,7% grupo control (P<0,002). La sobrevida libre de eventos mayores MACE tuvo una notoria diferencia con respecto al grupo control (94,1% vs 70,1% P<0,0001), esta diferencia es debido enteramente a que los pacientes de grupo control tuvieron una incidencia de 22,9% de TLR comparado con ninguno en el grupo sirolimus (P<0,001).⁹

Si se comparan los resultados del BENE-STENT I (grupo balón y stent), BENESTENT II (grupo stent con técnica mejorada) y los resultados del RAVEL, todos con similares lesiones tratadas, como se ha progresado en el tiempo con respecto al tratamiento de la restenosis. La restenosis angiográfica cayó desde 32% en BENE-STENT I grupo balón a 22% en BENESTENT I grupo stent, a 16% en BENESTENT II grupo stent, hasta llegar al 0% en RAVEL grupo cypher (figura 3).

El estudio SIRIUS incluyó 1058 pacientes entre 53 centros de Estados Unidos, las características de estos pacientes eran más compleja que la de los estudios previos con una incidencia de diabetes de 26%, mayor porcentaje de enfermos con afección multiarterial y revascularización previo, lesiones más largas (promedio 14,4mm) y en vasos de menor diámetro. El objetivo primario fue valorar la seguridad y la eficacia de los stent recubiertos con sirolimus por medio de la falla del vaso tratado (muerte de causa cardíaca, infarto miocardio, repetida revascularización percutánea o quirúrgica del vaso) dentro de los 270 días. Los pacientes de ambos grupos recibieron clopidogrel o ticlopidina por 3 meses y aspirina en forma indefinida. El análisis de angiografía cuantitativa fue obtenido en la zona del stent y en la zona segmento tratado (incluyendo al stent y 5 mm de margen proximal y distal). Los resultados angiográficos son mostrados en la tabla 1.

La diferencia de reestenosis del stent comparando a la del segmento en el grupo con sirolimus fue debido principalmente a reestenosis del borde proximal del stent, atribuido a daño producido por el balón.

En un subgrupo de pacientes que fueron eva-



valuados por IVUS, los resultados revelaron una reducción del volumen neointimal ($4,4\text{mm}^3$ vs $57,6\text{mm}^3$, $P<0,001$) y en el porcentaje de volumen de obstrucción ($3,1\%$ vs $33,4\%$, $P<0,001$), lo que demuestra una marcada reducción, mayor al 90%, de la hiperplasia neointimal a favor del grupo sirolimus. Con respecto al análisis de los resultados clínicos a 270 días se observó una reducción en la TLR de grupo control de $16,6\%$ a $4,1\%$ en el grupo sirolimus ($P<0,001$), y un incremento en la supervivencia libre de MACE (Falla del vaso Tratado) de $78,6\%$ grupo con stent convencional a $91,1\%$ en el grupo que recibió stent con droga.

No hubo trombosis aguda ni subaguda en ambos grupos, solo 4 episodios de trombosis tardía (entre día 31 al 270 después del procedimiento) de los cuales solo 1 era del grupo tratado con droga ($0,4\%$).

También se llevó a cabo el análisis según subgrupos. Al valorar a los pacientes diabéticos la reestenosis en el grupo con stent común fue de $50,5\%$ vs $17,6\%$ en el grupo sirolimus ($P<0,001$) y la incidencia de TLR fue de $22,3\%$ en grupo control vs $6,9\%$ en grupo con droga ($P<0,001$). Aproximadamente la tercera parte de los pacientes tenían lesiones en vasos coronarios finos (promedio de $2,32\text{mm}$ de diámetro) en los cuales se evidenció una disminución en la reestenosis en el segmento en el

grupo con rapamicina ($18,4\%$ vs $42,9\%$ $P<0,001$) y una disminución de TLR ($7,3\%$ vs $20,6\%$ $P<0,001$).¹⁰ Además de reducir la incidencia global de reestenosis angiográfica, el uso de stents revestidos con sirolimus alteró el patrón de reestenosis intra stent. La longitud media de la lesión hiperplásica fue de $9,1\pm 5,8$ mm después de la colocación de un stent medicado comparado con $14,8\pm 7,4$ mm en los stent tradicional ($P<0,001$). Dentro de las lesiones reestenóticas de los pacientes con stents comunes 58% de los casos eran difusas (mayor de 10 mm) comparado con solo el 13% de las reestenosis de los stents con droga ($P<0,001$).¹⁰

Diseñados en base a la experiencia del estudio SIRIUS, dos trabajos clínicos fueron desarrollados simultáneamente en Europa (E-SIRIUS) y Canadá (C-SIRIUS).

El estudio E-SIRIUS, aleatorizado, doble ciego, comparando stent con sirolimus con stent comunes BX Velocity. El objetivo primario del trabajo fue DLM del stent a los 8 meses y los objetivos secundarios fueron: reestenosis angiográfica a los 8 meses, DLM en la lesión (stent más 5mm de borde proximal y distal), MACE a los 9 meses y TLR a los 9 meses. Es de destacar los criterios de inclusión más amplios de este trabajo, haciendo de este grupo de enfermos de mayor riesgo de reestenosis que en los estudios previos. Incluyeron 352 pacientes, con diámetros de referencia de $2,5\text{-}3,0\text{mm}$, en lesiones largas $15\text{-}32$ mm. La longitud promedio de las lesiones de todos los pacientes fue de 15mm , necesitando la implantación de múltiples stents en 48% de los enfermos. En los pacientes con múltiples stent, la técnica de superposición de stent de $2\text{-}4\text{mm}$ (overlapping) fue utilizada. La longitud media de stent colocados en todo el grupo fue de $22,6\text{mm}$ y la relación largo-medio de stent utilizado/largo-medio de lesión tratada fue de $1,7$. Este estudio fue el primero que dejaba a criterio del investigador la posibilidad de colocar stent directo (26%) técnica que era desaconsejada en trabajos previos. El DLM intra stent en el grupo con sirolimus a los 8 meses fue significativamente mayor que en el grupo control ($2,22$ vs $1,33$ $P<0,0001$), correspondiendo con una reducción en PT de 81% ($0,20\text{mm}$ vs $1,05$ mm $P<0,0001$).

La incidencia de reestenosis en el segmento tratado fue de $5,9\%$ para el grupo sirolimus y

Tabla 1. Resultados del Análisis de Angiografía Cuantitativa del Estudio SIRIUS.

Variable	Intrastent			In-Segmento		
	Sirolimus	Control	P	Sirolimus	Control	P
DLM (mm)						
Pre-proc.	0,98 +/-0,40	0,97 +/-0,38	0,68	0,99 +/-0,40	0,97 +/-0,38	0,68
Post-proc.	2,67 +/-0,40	2,68 +/-0,42	0,98	2,38 +/-0,45	2,40 +/-0,46	0,63
A 240 días	2,50 +/-0,58	1,69 +/-0,79	<0,001	2,15 +/-0,61	1,60 +/-0,72	<0,001
DS (%)						
Pre-proc	65,1 +/-12,6	65,5 +/-12,1	0,46	65,1 +/-12,6	65,6 +/-12,1	0,46
Post-proc	5,4 +/-78,2	6,0 +/-7,9	0,22	16,1 +/-9,7	16,2 +/-8,5	0,80
A 240 días	10,4 +/-15,5	40,1 +/-25,3	<0,001	23,6 +/-16,4	43,2 +/-22,4	<0,001
PT (mm)	0,17 +/-0,45	1,00 +/-0,70	<0,001	0,24 +/-0,47	0,81 +/-0,67	<0,001
Reesten. (%)	3,2	35,4	<0,001	8,9	36,3	<0,001

42,3% en el grupo control ($P < 0,0001$). La incidencia de MACE en ambos grupos fue de 8,0% y 22,6% con una reducción relativa del 60% a favor de los stent con drogas ($P < 0,0002$). La principal diferencia fue debido a menor TLR 4,0% vs 20,9% en el grupo con stent farmacológico, con una reducción relativa de 81% ($P < 0,0001$). Dos trombosis subagudas del stent ocurrieron en el grupo con sirolimus (al 5° y 10° día del implante) resultando en infarto de miocardio (uno con onda Q y uno sin Q).¹¹

En ACC 2003 el Dr. Schapaert presentó los resultados angiográficos del C-SIRIUS, de similar diseño al anterior (E-Sirius) donde aleatorizaron a 100 pacientes. El análisis angiográfico a los 8 meses en el sitio del stent reveló una reestenosis de 0% en el grupo sirolimus vs 41,9% en el grupo control ($P < 0,001$), con una reducción relativa del 91% con respecto a la pérdida tardía (0,09 vs 1,01 mm $P < 0,001$). Cuando el análisis fue realizado en el segmento del stent hubo 1 paciente con reestenosis del grupo con droga en el borde proximal. No hubo muertes en ambos grupos y la incidencia de MACE fue de 4% con stents farmacológicos vs 18% con stents comunes ($P < 0,05$). La supervivencia libre de TLR fue de 96% con sirolimus vs 82% en grupo control, con una reducción absoluta del 14% ($P < 0,0027$). Además no hubo diferencia con respecto a la incidencia de reestenosis cuando se comparó técnica de predilatación con stent directo (23,7% vs 23,1%).¹²

Ambos trabajos E y C SIRIUS aleatorizaron pacientes con lesiones más complejas que en

el estudio SIRIUS (vasos más pequeños y lesiones más largas), sin embargo a través de las lecciones aprendidas desde el SIRIUS original ayudaron a modificar la técnica de colocación del stent, principalmente haciendo hincapié en cubrir las zonas de injuria por balón (ya sea por pre o post dilatación) con la utilización de stents Cypher más largos, como indicados por una mayor relación largo del stent/largo de la lesión y el uso de stent directo en E y C SIRIUS. Debido a los avances en la técnica de colocación de stents farmacológicos, en estos dos últimos trabajos la incidencia de reestenosis y pérdida tardía en el margen proximal dejaron de ser problemáticas, llevando a la disminución en la reestenosis en el segmento tratado.

Las conclusiones que nos dejan estos trabajos (FIM, RAVEL, USA SIRIUS, E y C SIRIUS), pioneros en la era de los stents farmacológicos son: el stent Cypher es "seguro" sin evidencia de aumento de complicaciones (trombosis, aneurisma etc); es notoriamente "eficaz" en reducir la incidencia de reestenosis; los resultados clínicos mostraron una llamativa reducción en TLR y TVR; la eficacia en los resultados angiográficos, ultrasonográficos y clínicos perduran con el correr del tiempo (FIM 3 años, RAVEL 2 años, SIRIUS 1 año); es una terapia antireestenosis efectiva ya sea en lesiones simples como también en complejas; se requiere una técnica precisa de implantación del stent para obtener óptimos resultados en el seguimiento.¹³

Además de reducir la incidencia global de reestenosis angiográfica, el uso de stents revesti-

dos con sirolimus alteró el patrón de reestenosis intrastent. La longitud media de la lesión hiperplásica fue de 9,1+/-5,8mm después de la colocación de un stent medicado comparado con 14,8+/-7,4mm en los stent tradicionales (P<0,001).

Dentro de las lesiones reestenóticas de los pacientes con stents comunes 58% de los casos eran difusas(mayor de 10 mm) comparado con solo el 13% de las reestenosis de los stents con droga (P<0,001) en el estudio SIRIUS, resultados similares también fueron publicados por Colombo.^{10,14}

El grupo encabezado por los Dres. P. Serruys y P. Lemos también publicaron una descripción morfológica de los diferentes padrones de reestenosis de los stents farmacológicos, ellos describieron una serie de casos consecutivos de reestenosis con stents cypher, en esta casuística de 19 pacientes y 20 lesiones, el 70% de las veces eran reestenosis intrastent y el 30 % restante eran lesiones en el borde proximal de los stents; de las cuales en un 83% de los casos se podía identificar angiográficamente o por IVUS disección del borde proximal después del procedimiento, causadas ya sea por predilatación con balón en regiones que después no fueron cubiertas por stent, o por post dilatación fuera de los márgenes del stent.¹⁵

Entre las lesiones intrastent, el 86% eran focales (<10mm) y bien localizadas, generalmente rodeadas por segmentos de stents sin signos de hiperplasia lo que haría poco probable de que estos casos de reestenosis sean por una resistencia intrínseca del organismo a la acción de la droga (sirolimus). La relación longitud de la lesión/longitud del stent era de 0,3+/-0,2 mm. Dentro de las probables causas de este fenómeno describieron: gap entre 2 stents, fractura de los stents, otra de las causas principalmente en lesiones ostiales era la incompleta cobertura de la lesión por el stent.¹⁵

El estudio ISR (In Stent Reestenosis Registry) fue el primero en evaluar la seguridad y eficacia de los stent con rapamicina en el tratamiento de la reestenosis intrastent. Fueron incluidos 41 pacientes entre 2 centros (Sao Paulo Brasil y Róterdam Holanda), los criterios de inclusión fueron reestenosis intrastent (focal, difusa o proliferativa) en vasos se 2,5-

3,5mm con lesiones susceptibles de ser tratadas con 1 o 2 stent de 18mm de largo. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares mayores a 30 días, 4 meses y 1 año con análisis de angiografía cuantitativa y por IVUS del grado de hiperplasia neointimal a los 4 meses y al año. Los pacientes tenían diferentes perfiles según el grupo de trabajo que los aleatorizados, los pacientes aleatorizados en Holanda eran de mayor riesgo de sufrir una "falla de la lesión", debido a que presentaban reestenosis más difusa, segmentos de stent más largos, pacientes con braquiterapia fallida previa y pacientes con oclusión total del vaso. Tomando en consideración en número global de los pacientes la incidencia de re-reestenosis intrastent fue de 7,3% y la incidencia de TLR fue de 4,9%.^{16,17}

El estudio SECURE, incluyeron 252 pacientes de 5 centros de Estados Unidos, con lesiones reestenóticas en vasos nativos o puentes venosos, que no eran candidatos a revascularización, ya sea ATC o cirugía. La gran mayoría de los pacientes ya habían sufrido falla de tratamiento previo o con stent o con braquiterapia. Un análisis de este trabajo con seguimiento clínico a los 6 meses de 77 pacientes reveló que la incidencia de MACE fue de 23% en pacientes con falla previa de braquiterapia (62 pacientes) y de 9% en pacientes que no habían recibido radiación previa (15 pacientes).¹⁸

A la luz de los resultados del uso de stent con sirolimus en el tratamiento de restenosis intrastent podemos concluir lo siguiente: 1) los resultados son muy favorables en pacientes con lesiones focales o difusas. 2) En pacientes complejos, especialmente aquellos previamente sometidos a tratamiento con radiación, o aquellos con restenosis proliferativas o con lesiones extremadamente difusas (mayor de 30mm de largo) los resultados con stent medicado son menos favorables y predecibles. 3) Es fundamental la técnica del operador, evitando dejar espacios entre los stents (gaps) y procurando una cobertura completa de la lesión.¹⁸

Fueron presentados los resultados del SIRIUS BIFURCATION a los 6 meses de seguimiento, el objetivo de este trabajo era valorar la seguridad y eficacia de stent medicado (Cypher) en el tratamiento de lesiones coronarias en bifurcación verdadera (compromiso de ambos ramos

principal y secundario), comparando dos diferentes estrategias: a) Colocación de stent con sirolimus en el ramo principal con provisional stent sobre el ramo secundario (stent cypher solo ante resultados subóptimos del balón. (grupo S+B); b) Directamente colocación de 2 stent (grupo S+S), en ramo principal y en secundario, empleando varias de las técnicas actuales para bifurcación (Stent T, Crushing Stent, Stent V, ó Steny Y).

Incluyeron 86 pacientes 43 para cada grupo, pero 22 pacientes del grupo S+B cruzaron al grupo S+S y solo 2 pacientes pasaron del grupo S+S a S+B. La incidencia de MACE a los 6 meses fue de 19% en el grupo S+S y 13% grupo S+B, la principal diferencia entre ambos grupos fue la incidencia de IAM no Q (7,9% vs 4,5%). La incidencia de reestenosis del segmento tratado en el ramo principal fue de 6,0 % grupo S+S y 6,2% grupo S+B en cuanto que la reestenosis del ramo secundario fue de 24% para grupo S+S y de 18,7% en el grupo S+B, siendo el ostio del ramo secundario la principal localización de la lesión de reestenosis.¹⁹ Estos datos nos indican que el tratamiento de lesiones en bifurcación continúa siendo un gran desafío para la cardiología intervencionista, y debemos esperar los resultados de nuevas técnicas depuradas (crushing stent) en búsqueda de disminuir eventos cardíacos mayores en el seguimiento alejado y la incidencia global de reestenosis.

Desde abril del 2002 el Róterdam Cardiology Hospital toma como estrategia para todas las intervenciones coronarias el uso de stent recubierto con sirolimus (Cypher-Cordis), donde todas las situaciones clínicas y morfologías de lesión eran elegibles (mundo real), formando parte del registro RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Róterdam Cardiology Hospital). Los primeros reportes de este registro fueron publicados por el Dr. P. Lemos demostrando la seguridad y eficacia a los 30 días del uso de stent Cypher en pacientes con síndromes coronarios agudos comparando con los resultados previos de stent convencional en pacientes con el mismo cuadro clínico. La incidencia de eventos cardíacos mayores (muerte, infarto no fatal, revascularización de la lesión o vaso tratado) fue de 6,1% en el grupo tratado con stent con sirolimus vs 6,6% grupo

control (P=0,8), trombosis intrastent ocurrió en 0,5% de los pacientes con stent Cypher vs 1,7% en el grupo control.²⁰

En época reciente se dieron a conocer los resultados de los pacientes de este registro con infarto agudo de miocardio (IAM) dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas. Hasta ese momento los únicos datos disponibles del uso de stent medicados en el contexto de IAM. Incluyeron 94 pacientes (104 lesiones), los cuales fueron sometidos a ATC 1ª (89) o ATC de rescate post-trombolítico fallido(7); 12% eran diabéticos, 10% tenían infarto previo, 47% enfermedad de múltiples vasos, 12% shock cardiogénico, 42% IAM anterior y un 60,6 % de los pacientes ingresaban a la sala de hemodinamia con flujo coronario epicárdico TIMI 0-1. El tiempo promedio de demora desde el comienzo de los síntomas hasta el comienzo del procedimiento fue de 3,6 +/-2,9 horas. TIMI III al final de la intervención fue obtenido en 93,3% de los enfermos. Se recomendaba antiagregación plaquetaria con aspirina indefinidamente y clopidogrel por 3 meses, salvo los pacientes de alto riesgo (múltiples stent, largo de stent total >36mm, bifurcación o reestenosis intrastent) a los cuales se recomendaba continuar con clopidogrel por 6 meses.

La mortalidad intrahospitalaria fue de 6 pacientes 6,2% (1 muerte cerebral debido a reanimación prolongada pre ATC y 5 con shock cardiogénico), la incidencia de reinfarcto intrahospitalario fue de 1,1% (diseción distal al stent), al seguimiento clínico de 218 días +/-75 no fueron registrados episodios de trombosis aguda, subaguda o tardía, solo 1 paciente murió en este seguimiento por falla cardíaca progresiva, sin evidencias de episodios de muerte súbita o cualquier causa atribuible a trombosis u oclusión del stent ni revascularización del vaso.

Con respecto a los datos que aportó el seguimiento angiográfico a los 6 meses (70% de los pacientes) es de rescatar una incidencia de 0% de reestenosis con pérdida tardía de $-0,04 \pm 0,25$ mm. Con estos resultados queda demostrado la seguridad y eficacia del uso de los stent con drogas en la angioplastia primaria.²¹

Aunque considerablemente reducida por el uso de stent convencional, isquemia recurrente, reestenosis y reoclusión de la arteria relacionada al infarto ocurre en una proporción

importante en el seguimiento de los pacientes con IAM, en los estudios previos esta incidencia era de 20,3% de reestenosis y 7,7% de TVR en el estudio Stent PAMI y de 22,2% de reestenosis, 8,9% de TVR y 5,7% de reoclusión de la arteria relacionada al infarto en el estudio CADILLAC, sin TVR y oclusión de la arteria relacionada al infarto.²¹⁻²³

También se han realizado investigaciones con stent con sirolimus extracardiácos como en el caso del estudio SIROCCO, estudio doble ciego aleatorizado, incluyendo 36 pacientes, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de stent SMART (Cordis J&J) revestido con si-

rolimus en arterias femorales superficiales comparando con grupo control tratados con stents SMART convencional. Los resultados angiográficos a los 6 meses revelaron reestenosis 0% grupo sirolimus vs 17,6% grupo control (P=0,22) y pérdida tardía 0,63mm vs 1,03 mm (P=0,25). A pesar de los resultados sorprendentes de este estudio piloto todavía son necesarios estudios mayores para determinar la relación costo-efectividad de los stents revestidos con sirolimus en el tratamiento de arterias periféricas.

En los próximos números se publicara la parte final de esta serie.

REFERENCIAS

1. Sousa A, Piegas L, Sousa JE. Série Monografias Dante Pazzanese-Stent com Eluição de Medicamentos. Vol 1-2003. Revinter.
2. De Scheerder I. Drug Elution from a Phosphorylcholine-Coated Stent: Dexamethasone. Presentación Personal. TCT 2002.
3. Sousa JE, Serruys P, Costa MA. New Frontiers in Cardiology Drug-Eluting Stents : Part I. Circulation 2003; 107:2274-9.
4. Silva EER, Balestrini S. Prevención de Restenosis Post Implante de Stent Coronarios. Rev Chilena Cardiol 2002; 21:17-23.
5. Serruys P. Final ACTION Results. Presentación personal TCT 2002.
6. Sousa JE, Serruys P, Costa MA. New Frontiers in Cardiology Drug-Eluting Stents: Part II. Circulation 2003; 107:2383-9.
7. Sousa JE, Costa MA et al. Sustained Suppression of Neointimal Proliferation by Sirolimus-Eluting Stents: One Year Angiographic and Intravascular Ultrasound Follow Up. Circulation 2001; 104: 2007-11.
8. Sousa JE, Costa MA et al. Two Years Angiographic and Intravascular Ultrasound Follow Up After Implantation of Sirolimus- Eluting Stents in Human Coronary Arteries. Circulation 2003; 107:381-3.
9. Morice MC, Serruys P, Perin MA et al. A Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. N Engl J Med 2002; 346:1773-80.
10. Moses J, Leon M et al. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in Native Coronary Artery. (SIRIUS) N Engl J Med 2003; 349: 1315-23.
11. Schofer J, Schlüter M 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: 1093-9.
12. Schampaert E. Results from the Canadian Multicenter, Randomized, Double Blind Study of the Sirolimus-Eluting Stent in the Treatment of Patients with De Novo Coronary Arteries Lesions. C-SIRIUS Presentación personal. ACC 2003.
13. Leon M, Abizaid A, Moses J. The Cipher Stent. A New Gold Standard in the Treatment of Coronary Artery Disease. (Monography). www.tctmd.com December 1 2003.
14. Colombo A, Di Mario C et al. Preliminary Observations Regarding Angiographic Pattern of Restenosis After Rapamycin-Eluting Stent Implantation. Circulation 2003; 107: 2178-80.
15. Lemos P, Serruys P et al. Coronary Restenosis after Sirolimus-Eluting Stent Implantation: Morphological Description and Mechanistic Analysis from a Consecutive Series of Cases. Circulation 2003; 108: 257-60.
16. Sousa JE, Costa MA et al. Sirolimus-Eluting Stent for the Treatment of In-Stent Restenosis: A Quantitative Coronary Angiography and 3-Dimensional Intravascular Ultrasound Study. Circulation 2003; 107:24-27.
17. Abizaid A. Sirolimus for In Stent Restenosis: Final Sao Paulo and Rotterdam Pooled Results and Lesson Learned. Presentación personal. TCT 2002.
18. Teirstein P. SECURE " Compassionate" Sirolimus stent. Presentación personal. ACC 2003.
19. Colombo A, Raghu C et al. Sirolimus Eluting Stent in Bifurcation Lesions: 6-Month Angiographic Results According to the Implantation Technique. J Am Coll Cardiol 2003; 41 (suppl 6A): 53A.
20. Lemos P, Serruys P et al. Early Outcome after Sirolimus-Eluting Stent Implantation in Patients with Acute Coronary Syndromes. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2093-9.
21. Saia F, Lemos P, Serruys P et al. Sirolimus-Eluting Stent Implantation in ST-Elevation Acute Myocardial Infarction: A Clinical and Angiographic Study. Circulation 2003; 108:1927-9.
22. Grines CL, Stone GW et Al. Coronary Angioplasty with or without Stent Implantation For Acute Myocardial Infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N Engl J Med 1999; 341:1949-56.
23. Stone GW, Grines CL, Cox DA et al. Comparison of Angioplasty with Stenting, with or without Abciximab in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2002; 346: 957.

Medicrit © 2006, Derechos Reservados.