

Uso irrestricto del implante de *stents* medicados comparados con *stents* convencionales para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria obstructiva significativa en el “mundo real”.

Seguimiento clínico y angiográfico tardío

Drs. Juan Simón Muñoz R, Francisco Tortoledo R, Leonardo Izaguirre B, Bráulio Vargas

Laboratorio de Exploraciones e Intervenciones Cardiovasculares. Instituto Médico La Floresta, Caracas – Venezuela

RESUMEN

Los estudios aleatorizados que han sido publicados con el uso de stents medicados incluyeron pacientes con un perfil de riesgo coronario relativamente bajo. Hasta el momento, los efectos de los stents medicados en pacientes no seleccionados, con mayor complejidad clínica y anatómica, frecuentemente encontrados en la práctica diaria, continúa siendo desconocido.

Métodos y resultados: Un total de 101 pacientes consecutivos, no seleccionados, con enfermedad arterial coronaria obstructiva significativa, tratados con implante de stents medicados en el Laboratorio de Exploraciones e Intervenciones Cardiovasculares del Instituto Médico La Floresta, Caracas – Venezuela, fueron comparados con 88 pacientes que recibieron implante de stents convencionales. Los pacientes del grupo de stents medicados, presentaron lesiones de mayor complejidad (55 % tipo B2-C, mayor porcentaje de estenosis antes del procedimiento, lesiones más largas y de menor calibre, así como, el uso de stents más largos) que aquellos pacientes que recibieron implante de stent convencional. A los 8 a 9 meses de seguimiento tardío para cada grupo, la supervivencia libre de eventos cardíacos mayores (muerte, infarto del miocardio y revascularización del vaso tratado) fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con stents medicados comparados con los pacientes tratados con implante de stent convencional (96 % versus 81 %, $P=0,002$), relacionado a una marcada disminución en la incidencia de nuevas intervenciones percutáneas y/o quirúrgicas a nivel de la lesión tratada (2 % versus 13 %, $P=0,0072$).

Conclusiones: El uso irrestricto de los stents medicados en la práctica diaria o “mundo real” es seguro y efectivo en la reducción tanto de nuevas revascularizaciones, así como, de la ocurrencia de eventos cardíacos mayores en el seguimiento tardío, comparado

con el implante de stent convencional.

Palabras clave: Angioplastia coronaria. Reestenosis. Stents. Revascularización.

INTRODUCCIÓN

El 15 de septiembre de 1977, el Dr. Andreas Gruentzig realizó la primera angioplastia transluminal coronaria percutánea, desobstruyendo una lesión grave localizada en el segmento proximal de la arteria descendente anterior, por medio de un catéter balón que se introdujo por punción en la arteria femoral común derecha, asistida con anestesia local (1). Este hecho mudó el curso de la medicina cardiovascular contemporánea y transformó el binomio clásico entre cardiólogo clínico - cirujano cardiovascular, en un trinomio que incluye actualmente, con igual importancia, un nuevo especialista en el campo de la medicina cardiovascular: el cardiólogo intervencionista.

Esta nueva alternativa terapéutica se aplicó de forma exitosa en más de diez millones de pacientes con enfermedad arterial coronaria, en las dos décadas y media que siguieron a la primera angioplastia coronaria. Sin embargo, surgieron nuevos problemas relacionados a la aplicación de esta innovadora estrategia terapéutica: a) Oclusión aguda, la cual es producida por la asociación de disección coronaria —causada por el daño endotelial ejercido por el balón— y trombo intracoronario (2); b) Reestenosis o re-obstrucción del segmento de la arteria dilatada previamente con el catéter balón, fundamentándose

*Premio “Vargas” 2006.

en tres procesos fisiopatológicos. El primero llamado retracción elástica aguda, fenómeno que ocurre en las primeras 24 horas posteriores a la angioplastia, debido a que los elementos de la placa de ateroma y del propio vaso son distendidos durante la insuflación del balón. Con la desinsuflación del mismo, vuelven, gradualmente, a obstruir la luz arterial. El segundo, denominada constricción fibrótica cicatricial tardía o también llamado remodelado geométrico crónico negativo del vaso, a nivel del lugar tratado; y el tercer y último proceso, conocido como hiperplasia neo-intimal, el cual es consecuencia de la migración y proliferación de células musculares lisas y/o fibroblastos y de la síntesis de matriz extracelular (3). Para resolver estos problemas que limitaban esta técnica se concibieron nuevos instrumentales y estrategias de dilatación, que se basaron en dos mecanismos principales: a) Remoción, caracterizado por las aterectomías (4) (direccionada, extracional y rotacional) y la técnica del láser (5), que probadas experimental y clínicamente, no mostraron mayor beneficio en la incidencia de reestenosis angiográfica y revascularización del vaso tratado comparado con el uso del catéter balón (5); y b) Remodelado geométrico del vaso, principalmente caracterizado por el implante de endoprótesis metálicas llamadas *stents*.

En los estudios clásicos BENESTENT –I y STRESS –I (6,7), el *stent* de Palmaz-Schatz comparado con catéter balón, redujo la reestenosis angiográfica en diez puntos porcentuales, acompañándose de una disminución de 30 % de revascularización del vaso tratado y una sobrevida libre de eventos, a los 6 meses, de 80 % comparado con 70 % ($P < 0,01$), respectivamente. A pesar de este beneficio sustancial de los *stents*, el problema de la trombosis sub-aguda (oclusión del *stent* después de 24 horas realizado el procedimiento) merecía especial atención, ya que, este evento ocurría entre 3 % a 10 % de los casos de implante electivos, pudiéndose elevar hasta 15 % - 20 % en los casos de emergencia, obteniéndose resultados poco favorables con potentes protocolos farmacológicos adjuntos que incluían: aspirina, dipiridamol, dextrano, heparina y cumarínicos.

A partir de 1993, Colombo y col. (8), modifican la técnica inicialmente utilizada para el implante de *stents* coronarios, basados en los hallazgos del ultrasonido intravascular. Después del implante del *stent*, balones de alta presión (>12 atmósferas) fueron utilizados para posdilatarse y asegurar una perfecta

aposición y adecuada expansión de la endoprótesis en la pared vascular, asociándose, con una modificación del protocolo farmacológico, caracterizado por la administración oral de antiplaquetarios (aspirina y tienopiridínicos tipo ticlopidina), relacionándose con índices de trombosis sub-aguda entre 0,5 % y 1,9 % y consecuentemente, a un egreso hospitalario precoz del paciente (< 48 horas después del procedimiento). La incorporación de estas modificaciones técnicas y farmacológicas, el estudio BENESTENT –II (9), donde se utilizaron *stents* recubiertos con heparina, confirmó el efecto anti-reestenótico del *stent* (16 % versus 31 %, $P=0,0008$), con una sobrevida libre de eventos superior al del balón (85 % versus 77,6 %, $P=0,01$). En un reciente metaanálisis de 29 estudios aleatorizados, donde se incluyeron 9 918 pacientes y compararon angioplastia coronaria con el uso de catéter balón e implante rutinario de *stent*, confirmó que esta última estrategia redujo los índices de reestenosis y nueva revascularización, sin reducción estadísticamente significativa de mortalidad o infarto del miocardio (10). Así establecida la contribución histórica del implante electivo de *stent* coronario el siguiente objetivo era resolver las complicaciones generadas por estos dispositivos intracoronarios, en particular una condición iatrogénica intrínseca causada por la reacción de la pared vascular al contacto con el *stent* implantado, llamada reestenosis intra-*stent* (11).

Una vez eliminados los mecanismos clásicos de reestenosis (retracción elástica y remodelado negativo tardío del vaso) característicos de la época del uso de los balones, la presencia de reestenosis en la era de los *stents* se distinguió por el crecimiento de tejido neo-intimal dentro de la endoprótesis sustentado por la proliferación y migración de las células musculares lisas vasculares (11) (Figura 1). La presencia de este proceso, distribuido de forma focal o difusa, está asociada a una incidencia entre 7 % a 37 % de los casos tratados con esta técnica (11), traduciéndose clínicamente en isquemia miocárdica y la necesidad de nuevas intervenciones para su tratamiento.

Como ninguna de las propuestas para el tratamiento de la reestenosis intra-*stent* fue satisfactoria, incluyendo los métodos convencionales (catéter balón), técnicas atero-ablativas y el empleo de *stents* (*stent* intra-*stent*) (12-14), surge la braquiterapia intracoronaria (15), representando un tratamiento promisorio para la reducción de nueva reestenosis intra-*stent*, sustentándose en el efecto

Intervención coronaria percutánea

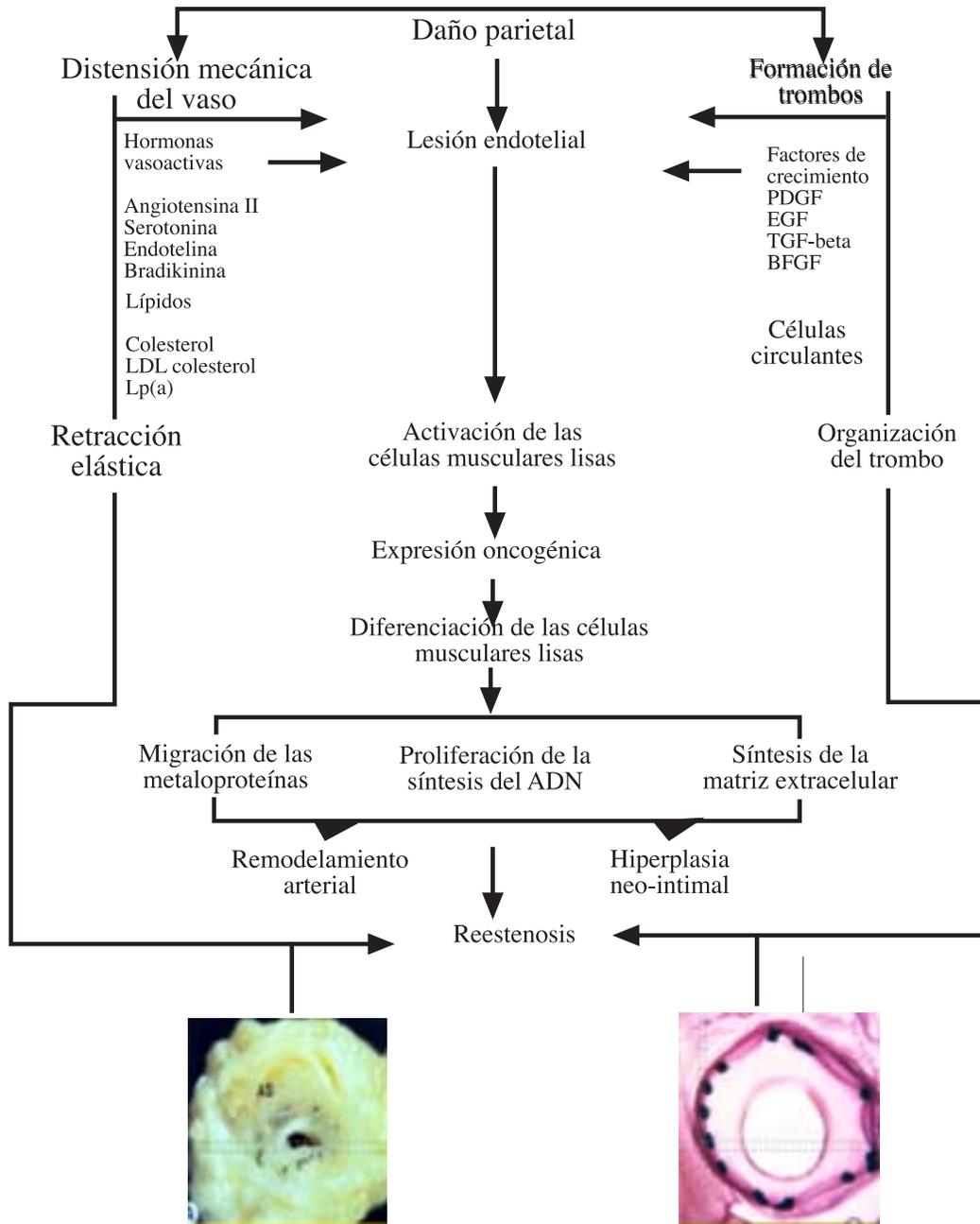


Figura 1. Fisiopatología de la reestenosis.

inhibitorio que la radiación ejerce sobre la proliferación de las células musculares lisas, principal constituyente del tejido neo-intimal. La braquiterapia intracoronaria actúa por medio de un

isótopo activo, liberado para bloquear la fase mitótica del ciclo celular, causando una doble ruptura de la cadena del ácido desoxinucleico (ADN) de la célula muscular lisa (15,16).

En estudios previos, la angioplastia con catéter balón seguida de radiación gama intracoronaria con iridio-192 o radiación beta-intracoronaria con estroncio/ytirio90 reportaron reducción de los índices de ocurrencia de nueva reestenosis y revascularización del vaso tratado (16). No obstante, se han descrito importantes limitaciones tardías con el uso de esta opción terapéutica: 1) reestenosis de los bordes del *stent* (controlado con el uso de fuentes radiactivas más largas), 2) oclusión trombótica tardía (controlado con terapia antiplaquetaria prolongada) y 3) pérdida luminal tardía o “*late catch-up phenomenon*” (16-17).

Ante la evidente limitación de todas las estrategias anti-reestenosis descritas, la investigación fue dirigida hacia el camino de la prevención. En este contexto, la búsqueda de agentes farmacológicos

que puedan prevenir la hiperplasia neo-intimal, y pueden ser liberados localmente, vía *stent* como plataforma, ha sido una de las más atrayentes líneas actuales de investigación.

A partir de este concepto, fueron desarrollados los *stents* liberadores de droga o *stents* medicados. Los esfuerzos actuales para prevenir el proceso de reestenosis por medio del uso de este nuevo dispositivo involucran la utilización experimental de múltiples drogas con diferentes acciones (anti-inflamatoria, antiproliferativa, antimigratoria y pro-endotelial), que por medio de un polímero, recubran uniformemente la totalidad de la endoprótesis, para que sea localmente liberada (Figura 2). Fue así, como entre las drogas inmunosupresoras y antiproliferativas que fueron experimentadas inicialmente en humanos, se encuentra el sirolimus,

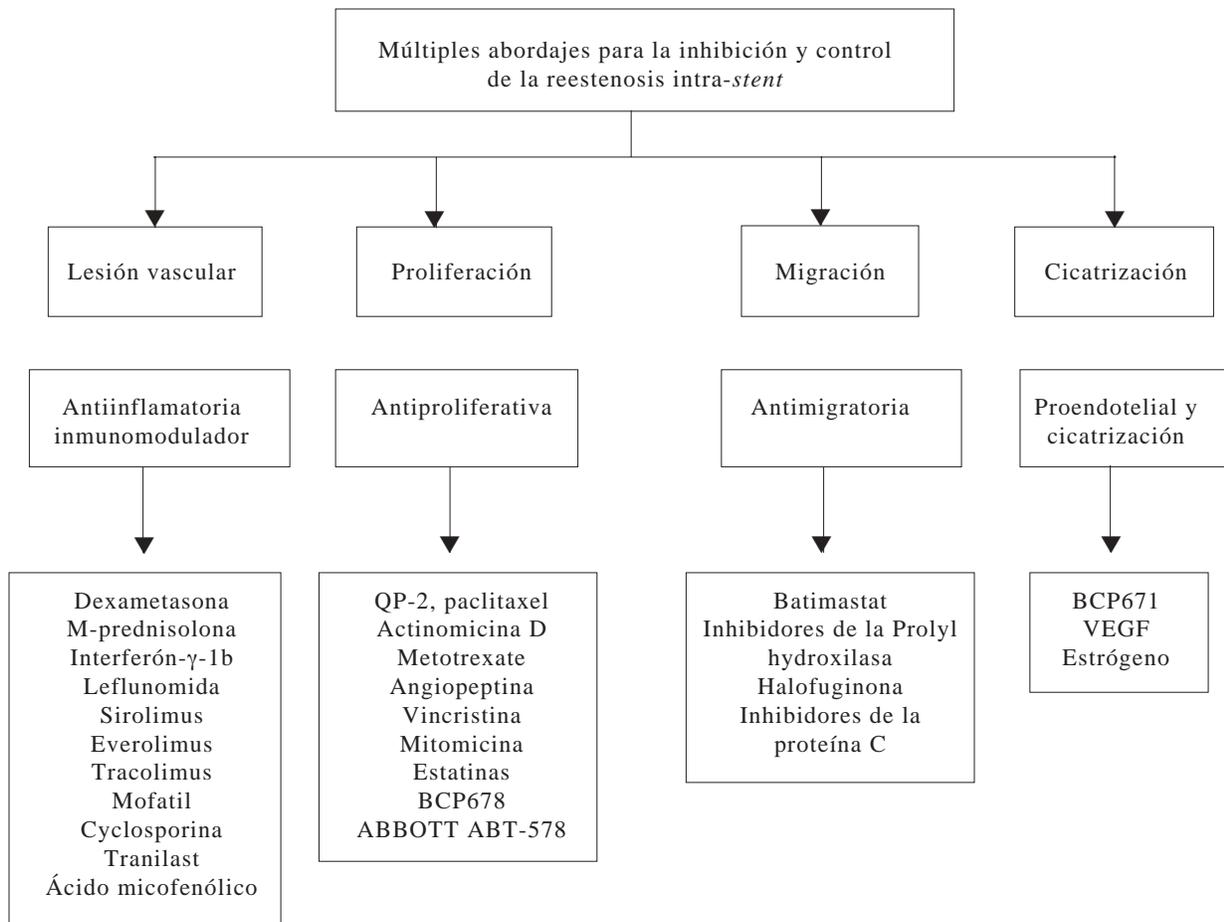


Figura 2. Fármacos con propiedades para prevenir y controlar la reestenosis intra-*stent* mecanismo de acción.

conocido también como rapamicina. Derivado de Rapa Nui (habitantes locales), fue descubierto en 1975, en la Isla de Pascua –Pacífico Sur, originado del *Streptomyces higroscopius*. Es un antibiótico macrólido natural y potente agente inmunosupresor, eficaz en aumentar la sobrevida en muchos modelos animales de trasplantes (18). La rapamicina es un fármaco aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos desde septiembre de 1999, para la prevención de rechazo inmunológico del trasplante renal (19). Pertenecer a la misma clase de ciclosporina A y se une a proteínas citosólicas específicas, llamadas inmunofilinas para ejercer su actividad.

El complejo formado se une a una proteína reguladora específica del ciclo celular, llamada mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*), e inhibe su activación. Esta acción es mediada por el receptor intracelular, la proteína FK 506 (FKBP12), formando el complejo rapamicina-FKBP12. La inhibición de la mTOR impide la proliferación de células T, bloqueando la progresión del ciclo celular

de la fase G1 para fase S (20). La acción anti-proliferativa de la rapamicina no está limitada exclusivamente a las células T. Se demostró que dicho fármaco también previene la proliferación de células musculares lisas en ratones y seres humanos *in vitro* (20). Así, la respuesta inflamatoria e hiperproliferativa de las células musculares lisas que ocurren después del daño endotelial causado por el implante del *stent*, podrían ser inhibidas por la rapamicina. (Figura 3).

Seguidamente, surge el paclitaxel, fármaco lipofílico, originalmente aislado de la corteza de un árbol de baya (*Taxus brevifolia*) de una isla del Pacífico, con potente actividad anti-tumoral (21), aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos para el tratamiento del cáncer de ovario. Mediante la estabilización del citoesqueleto, este fármaco interrumpe la mitosis celular y actúa como inmunomodulador, dando como resultado una importante inhibición de la proliferación celular (21).

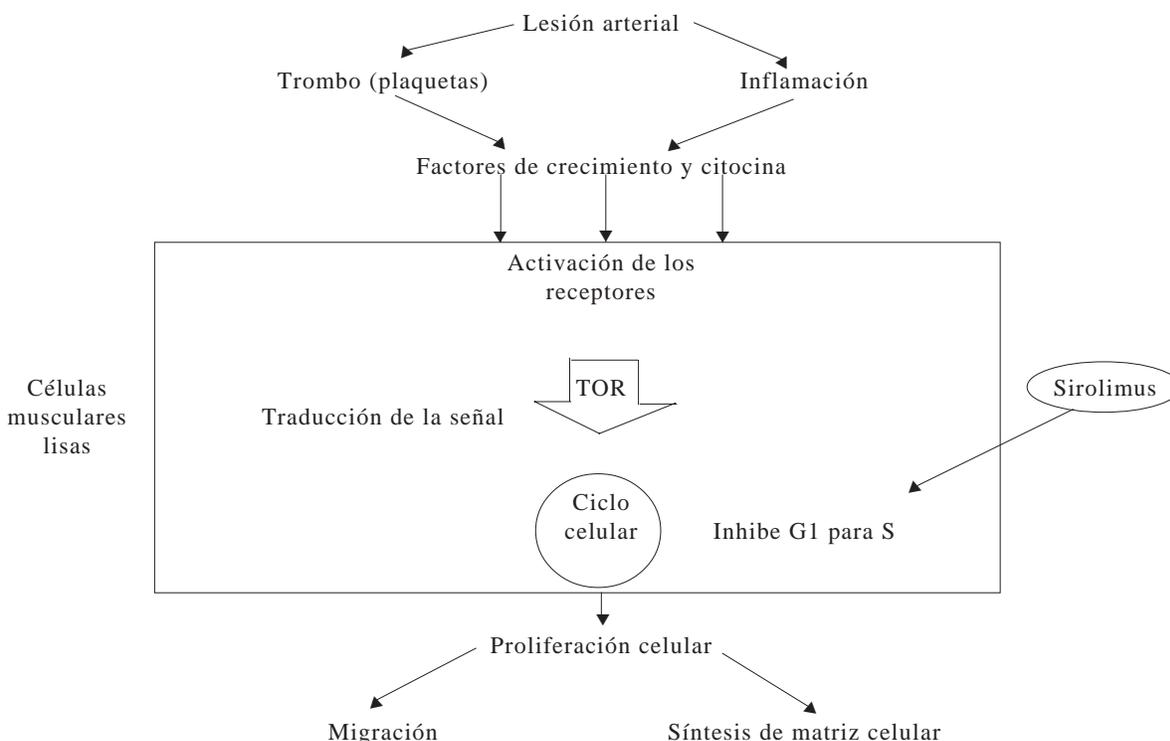


Figura 3. Fisiopatología de la inhibición de la proliferación neo-intimal con rapamicina.

Estudios *in vivo* han demostrado que el paclitaxel ejerce un potente efecto en la reparación vascular posterior a daño o lesión, reduciendo la migración de células musculares lisas de la pared arterial en un 50 % a razón de dosis de 0,5 ng/mL y en 100 % a 100 ng/mL de concentración plasmática del fármaco (22).

El trinomio conformado por *stent*, como plataforma, el polímero, como agente liberador, y los fármacos, rapamicina o sirolimus (Cypher®, Sirolimus-eluting *stents* – Cordis, Johnson & Johnson) y el paclitaxel (Taxus *Stent*®, *Boston Scientific Corporation*), medicamentos con potente efecto citostático sobre las células musculares lisas activadas, reportaron en varios estudios aleatorizados (23,24) una histórica reducción en los índices de reestenosis (8,9 %-Cypher® y 7,9 %-Taxus® versus 36,3 % y 26,6 %-control, respectivamente) y de eventos cardíacos mayores (muerte, infarto del miocardio y nueva revascularización del vaso tratado) entre 7,1 % y 8,5 % cuando se comparó con *stent* convencional (15 % y 19 %, respectivamente; P=0,001).

Estos resultados generaron un nuevo paradigma en la cardiología intervencionista contemporánea, la era de los *stents* medicados. Sin embargo, este momento de “euforia” sólo ha estado reflejado en los estudios multicéntricos y aleatorizados, los cuales son frecuentemente no transferibles (o difícilmente extrapolables) para poblaciones con diferentes características clínicas de aquellas incluidas en el estudio, producto del formato experimental que obedece a criterios rígidos de admisión. Hasta el momento, todos los estudios aleatorizados que han sido publicados con el uso de *stents* medicados incluyeron pacientes con un perfil de riesgo relativamente bajo, en condiciones “idóneas” y homogéneas (23,24), debido a que el objetivo de los mismos era demostrar la seguridad y utilidad de la endoprótesis coronarias. Los efectos de los *stents* medicados en pacientes no seleccionados, con mayor complejidad técnica, frecuentemente encontrados en la práctica diaria, continúa siendo desconocido.

El objetivo de este estudio fue analizar los resultados clínicos y angiográficos —inmediatos y tardíos— del uso de *stents* medicados para el tratamiento de lesiones coronarias en nuestra práctica diaria o “mundo real”, comparado con la estrategia de implante de *stent* convencional.

MÉTODOS

Diseño y población del estudio.

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, unicéntrico, cuyo objetivo principal es evaluar la seguridad y eficacia del implante de *stents* medicados en pacientes consecutivos, no seleccionados, con enfermedad arterial coronaria obstructiva significativa tratados a diario en el Laboratorio de Exploraciones e Intervenciones Cardiovasculares del Instituto Médico La Floresta, Caracas – Venezuela. Desde marzo de 2003 hasta agosto 2004, fueron incluidos 88 pacientes que recibieron tratamiento endovascular con implante de *stents* no medicados o convencionales. Entre agosto de 2004 y septiembre de 2005, un total de 101 pacientes recibieron intervención coronaria percutánea con implante de *stents* medicados. Pacientes tratados con los dos tipos de *stents* fueron excluidos del estudio, así como aquellos tratados sólo con dilatación con catéter balón. La inclusión de pacientes en ambas fases cronológicas, no fue restrictiva, y virtualmente todos los subgrupos de pacientes y lesiones tratadas (infarto agudo del miocardio, angina inestable, cirugía de revascularización miocárdica previa, reestenosis intra-*stent*, lesiones en injertos aorto-coronarios, lesiones oclusivas totales, vasos finos o lesiones largas, entre otros) en el día a día fueron incluidos. Durante el proceso de inclusión, aquellos casos que no cumplieron con los criterios angiográficos de éxito, no fueron excluidos del registro. Todos los pacientes fueron previamente informados de las características del procedimiento y firmaron el consentimiento informado antes de la inclusión.

Procedimiento

Todos los procedimientos coronarios percutáneos eran efectuados en el laboratorio de cateterismo cardíaco con un equipo monoplanar OEC 9800 (*General Electric Medical Systems*®, Wisconsin, Estados Unidos), provisto de un sistema de obtención de imagen cardiovascular digitalizada en múltiples ejes, disponiendo de programas que posibilitan la adquisición simultánea o independiente de las imágenes. Los procedimientos diagnósticos o angiografía coronaria selectiva, eran entonces realizados por medio de la técnica de Judkins (acceso femoral) o de la técnica de punción radial, previa anestesia local en el sitio de acceso, con lidocaína a 1 % o 2 % (entre 10 mL a 20 mL). Seguidamente, se

empleaban catéteres diagnósticos 5 ó 6 french, reservándose otros tipos de catéteres en caso de dificultad para cateterización selectiva de las arterias en estudio (25). La secuencia del examen seguía el siguiente orden: el catéter era avanzado y posicionado en el origen u ostio de las arterias coronarias y esas arterias eran contrastadas, a partir del uso de medios de contrastes iónicos o no iónicos, por lo menos en dos proyecciones axiales y ortogonales, visualizándose entonces, en las proyecciones oblicua anterior derecha e izquierda, usando a su vez, las angulaciones craneal y caudal. La realización de otros tipos de proyecciones era necesaria para la identificación precisa de las lesiones coronarias en estudio. Seguidamente, se realizaba la angiografía del ventrículo izquierdo. Una vez culminado el procedimiento diagnóstico, se evaluaban las lesiones, su grado de severidad, tanto por estimación visual (evaluación cualitativa), como por angiografía coronaria cuantitativa, por medio del cálculo del porcentaje de estenosis *on-line*- dentro de la sala de hemodinamia.

La evaluación cualitativa de las lesiones se realizó conforme a la clasificación propuesta por el *American College of Cardiology/ American Heart Association* en 1988 y actualizada en 2001, (26-28) basándose en la probabilidad de éxito y de complicaciones en el procedimiento intervencionista. Dicha clasificación considera como características de la lesión: longitud, excentricidad, angulación, tortuosidad proximal, contorno,

presencia de calcio, localización en origen (*ostium*) o en bifurcación en caso de arterias nativas, así como, en injertos aorto-coronarios, la presencia de trombo, compromiso o no de rama lateral mayor y si la lesión se encuentra totalmente ocluida o no y su relación cronológica (> o < 3 meses) (Cuadro 1).

Se definieron tres tipos: A (baja tasa de complicaciones, alto índices de éxito >85 %), B (moderado riesgo de complicaciones, moderado índice de éxito, entre 60 % a 85 %). Esta a su vez, se subdividió en tipo B1 y B2, según tuviera uno o más criterios de tipo B, respectivamente; y C (alto riesgo de complicaciones, bajo índice de éxito < 60 %).

En relación con la evaluación cuantitativa, en aquellos casos donde el porcentaje de estenosis de la lesión estudiada era severa, definido como el grado de obstrucción de la luz arterial provocada por la placa de ateroma mayor a 70 % (29), se proseguía a la realización de la angioplastia coronaria percutánea con implante de *stent* a nivel de la lesión o lesiones localizadas en los diferentes sitios del árbol coronario.

Todas las intervenciones coronarias percutáneas fueron realizadas siguiendo estrictamente las directrices correspondientes del *American College of Cardiology/ American Heart Association* (28), y la estrategia final de tratamiento quedó a discreción y/o juicio del operador, incluyendo la selección del *stent*. Todos los pacientes recibieron aspirina vía oral (325 mg/día) y 300 mg de clopidogrel (dosis de

Cuadro 1
Clasificación de las lesiones en grupos de riesgo en la era del *stent*.

Clasificación de las lesiones en grupos de riesgo en la era del <i>stent</i>		
Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo
< 10 mm	10-20 mm	> 20 mm
Concéntrica	Excéntrica	
Escasa tortuosidad del segmento proximal	Moderada tortuosidad del segmento proximal	Excesiva tortuosidad del segmento proximal
Ángulo < 45 grados	Ángulo 45 – 90 grados	Ángulo > 90 grados
Contorno liso	Contorno irregular	
Sin o con leve calcio	Moderado calcio	Severo calcio
No oclusión total	Oclusión total < 3 meses	Oclusión total >3 meses
No ostial	Ostial	
Sin compromiso de rama lateral	Lesión en bifurcación	Imposibilidad de proteger ramo
Ausencia de trombo	Trombo presente	Injerto aorto-coronario degenerado

carga) como pre-tratamiento. Se administró heparina intravenosa (100 UI/kg) antes de la intervención, para mantener el tiempo de coagulación activado superior a 300 segundos. El régimen terapéutico después de la intervención consistió en aspirina (100 mg/día) de por vida y clopidogrel, cuya duración en el tiempo fue diferente entre los dos grupos. En el grupo de *stents* convencionales, el clopidogrel en la dosis de 75 mg al día, se mantenía hasta por lo menos 6 meses. En el grupo de *stents* medicados, recibiendo la misma dosis de clopidogrel, el tiempo de tratamiento se estimaba hasta por lo menos 1 año, basados en la información existente de los estudios controlados y aleatorizados (30). El éxito angiográfico fue definido como una estenosis residual inmediatamente posterior al procedimiento $\leq 10\%$ por estimación visual en la presencia de un flujo coronario TIMI (*Thrombolysis in myocardial infarction*) 3 (30).

Angiografía coronaria cuantitativa

Para el análisis por angiografía coronaria cuantitativa *on-line* de las lesiones en estudio se utilizó el método por determinación automática de los bordes de la arteria (incluido en el propio sistema operativo del equipo OEC 9800). Previa calibración de las unidades de medidas (en milímetros-mm), utilizando el catéter de dimensiones conocidas en el mismo cuadro correspondiente para el estudio de la lesión, se determinaron (Figura 4):

1. Diámetro de referencia (DR) proximal, distal e interpolado: calibre de la arteria en los segmentos considerados ausentes de aterosclerosis. En los casos de intervención este parámetro debe ser medido en el segmento comprendido entre los 10 mm que preceden y los 10 mm que se siguen al sitio de la arteria a ser tratada. Proximal, correspondiente sólo al trayecto o segmento proximal a la lesión. Distal, comprendido por el segmento distal a la lesión; y el diámetro de referencia interpolado, calculado a partir de la media aritmética de los diámetros arteriales antes y después de la obstrucción.
2. Diámetro luminal mínimo (DLM): correspondiente al calibre de la arteria en el sitio más estrecho o comprometido por la placa de ateroma, que representa el punto de menor luz arterial disponible para el paso de sangre.
3. Longitud de la lesión: corresponde a la extensión de la lesión, expresada en mm.

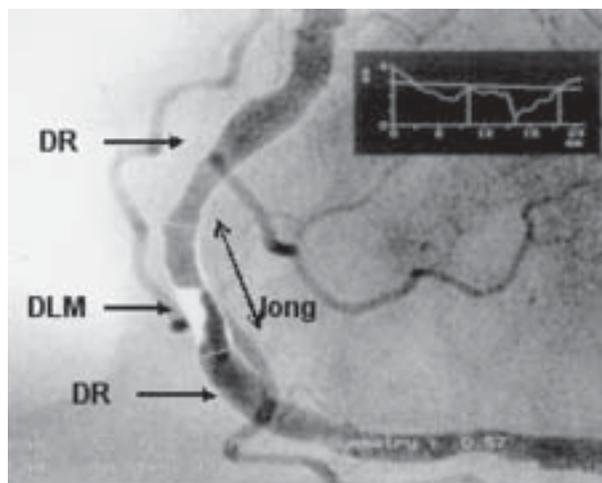


Figura 4. Angiografía coronaria cuantitativa. Variables. DR= diámetro de referencia (proximal y distal); DLM= diámetro luminal mínimo en el sitio de la lesión; long= longitud de la lesión.

4. Porcentaje de estenosis (% de estenosis): valor calculado por la diferencia entre el diámetro de referencia y el diámetro mínimo de la luz, relacionado al propio diámetro de referencia y expresado en porcentaje. Calculado como: $[1 - (\text{diámetro mínimo de la luz} / \text{diámetro de referencia})] \times 100$.

El análisis posintervención y para seguimiento tardío fue realizado por el método *off-line* usando el sistema QCA-CMS® versión 5.1 (MEDIS -*Medical Imaging Systems Inc.*- AJ Leiden, The Netherlands), en el propio laboratorio de hemodinamia de nuestra Institución. Todas las angiografías fueron realizadas después de la administración previa de nitrato intracoronario a dosis de 200 μg por dosis, calculándose de nuevo el DLM, % de estenosis y el DR interpolado. Otros parámetros fueron también calculados: a) Ganancia luminal aguda, definido como el impacto anatómico promovido por el tratamiento sobre el local dilatado, calculado como el DLM inmediatamente después del tratamiento menos DLM inicial (pre-tratamiento), y b) Pérdida luminal tardía, definido como la reducción del calibre de la arteria en el sitio tratado, durante el período de seguimiento tardío, también llamado período de endotelización, calculado como el DLM inmediatamente después del tratamiento menos el DLM tardío (31).

Seguimiento clínico y angiográfico. Definiciones.

- Eventos cardíacos mayores: ocurrencia de muerte de causa cardíaca, infarto no fatal del miocardio y realización de nueva revascularización miocárdica (percutánea o quirúrgica) de la lesión tratada.
- Infarto agudo del miocardio: documentado por criterios electrocardiográficos (aparecimiento de nuevas ondas Q patológicas y/o supra-desnivel del segmento ST en el electrocardiograma de superficie, en por lo menos dos derivaciones contiguas) y criterios enzimáticos (elevación de CK-MB mayor o igual 3 veces el valor normal de referencia y/o elevación de troponina T-I).
- Revascularización del vaso tratado: nuevo procedimiento percutáneo o quirúrgico, para el tratamiento de la reestenosis tanto en el sitio de la lesión-blanco como en otro segmento de la misma arteria, en aquellos pacientes que presentaron síntomas como angina o comprobación de isquemia miocárdica del territorio coronario tratado, por pruebas no invasivas, que seguidamente fueron a coronariografía.
- Revascularización de la lesión tratada (lesión-blanco): nuevo procedimiento percutáneo o quirúrgico, para el tratamiento de la reestenosis en el sitio de la lesión-blanco.
- Reestenosis angiográfica o binaria: verificación en la angiografía, de estenosis en la lesión-blanco $\geq 50\%$, por medio de la angiografía coronaria cuantitativa.
- Trombosis aguda, sub-aguda y tardía del *stent* (32): definida como la oclusión completa (flujo TIMI 0-1) del *stent* —documentada angiográficamente— ocurrida dentro de las primeras 24 horas posteriores al procedimiento. La trombosis sub-aguda es definida como la oclusión del *stent* angiográficamente documentada, con flujo coronario TIMI grado 0 o 1, después de 24 horas de realizado el procedimiento o una muerte súbita que ocurra dentro de los primeros 30 días después del procedimiento. La definición clínica de trombosis es caracterizada por la presencia de dolor torácico de inicio súbito asociado a alteraciones electrocardiográficas relacionadas a la pared epicárdica del vaso tratado, compatible con un cuadro coronario agudo que amerite o no revascularización urgente de la lesión tratada y/o muerte súbita dentro de los primeros 30 días después del procedimiento. En los pacientes en

quienes se realiza la coronariografía, la trombosis del *stent* es confirmada por el hallazgo de oclusión (TIMI 0 o 1) dentro de la endoprótesis con evidencia angiográfica sugestiva de trombo.

La trombosis tardía es definida como la oclusión del *stent* después de los primeros treinta días de realizado el procedimiento.

El objetivo principal de este estudio fue determinar la ocurrencia de eventos cardíacos mayores definidos como: muerte, infarto agudo del miocardio no fatal y nueva revascularización del vaso tratado, durante los primeros 30 días después del tratamiento y en el seguimiento clínico tardío de los pacientes que recibieron *stent* convencional comparado con los pacientes que recibieron *stent* medicado. De igual manera, la presencia de trombosis aguda, sub-aguda y tardía en los dos grupos de tratamiento. La información obtenida acerca de la evolución clínica de los pacientes tratados durante su hospitalización se realizó por medio de la base de datos electrónica de nuestro servicio. La información requerida sobre la evolución de los pacientes a los 30 días post-intervención y en el seguimiento tardío fue colectada por medio de contacto directo con los médicos tratantes referidores y/o contacto telefónico con el propio paciente (incluyendo familiares).

El seguimiento angiográfico tardío se realizó de forma mandatoria en aquellos pacientes que presentaron síntomas o documentación no invasiva de isquemia miocárdica. Adicionalmente, se practicó también en pacientes asintomáticos a quienes se les solicitó la realización espontánea de dicho seguimiento angiográfico en 6 meses después del procedimiento, haciendo énfasis en aquellos con lesiones anatómicamente muy complejas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa SPSS® versión 9.0.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EE.UU). Las variables continuas fueron expresadas como medias y desviación estándar, en cuanto, las categóricas fueron presentadas como frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables categóricas fueron comparadas por la prueba exacta de Fisher. La comparación entre las variables continuas fue realizada por medio de la prueba t de “Student” con la corrección de Welch. La comparación entre las variables después de la

intervención y en el seguimiento tardío fue realizada por medio de la prueba pareada de "Student". Las medidas que no presentasen distribución normal fueron analizadas por la prueba no-paramétrica de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística fue de $P < 0,05$. El análisis de la sobrevida libre de eventos en el seguimiento tardío fue realizado por el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Fueron incluidos inicialmente en este estudio un total de 208 pacientes portadores de lesiones coronarias angiográficamente significativas, de los cuales 91 pacientes fueron sometidos a realización de angioplastia coronaria con intento de implante de *stent* convencional y 117 pacientes para recibir *stent* medicado. De los 91 pacientes que correspondían al grupo de *stents* convencionales (SC), 3,2 % (3/91 pacientes) no fue posible el implante de *stent* por dificultades técnicas del procedimiento (2 lesiones muy calcificadas y 1 oclusión crónica total). Por el grupo de *stents* medicados (SM) con intención de implante de *stent*, 4 pacientes (3,4 %) no recibieron el mismo, debido a similares limitaciones técnicas ocurridas durante el procedimiento (2 oclusiones crónicas totales y 2 lesiones con extensa calcificación). Del grupo de SM, 12 pacientes (10,2 %) recibieron implante de *stents* medicados, así como, de *stents* convencionales en el mismo tiempo de la intervención, por lo cual fueron excluidos del estudio. Finalmente, un total de 189 pacientes fueron tratados exitosamente con *stents* convencionales y *stents* medicados. Del grupo de SC, se incluyeron 88 pacientes con 96 lesiones y del grupo de SM, se incluyeron 101 pacientes con 115 lesiones coronarias.

En el grupo de SC, fueron implantados 104 *stents* para el tratamiento de 96 lesiones. De igual manera, en el grupo de SM se implantaron 133 *stents* medicados, distribuidos de la siguiente forma: Taxus® paclitaxel-*eluting stent* [Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA- EE.UU], 47 % (63 lesiones); Cypher® sirolimus-*eluting stent* [Cordis, Johnson & Johnson, Florida, EE.UU] 39 % (52 lesiones); Firebird® rapamycin-*eluting stent* [Microport Medical Co, Shangai, China] 9 % (12 lesiones) e Infinnium® paclitaxel-*eluting stent* [Sahajanand medical Technologies Pvt, Ltd, Gujarat, India] 5 % (7 lesiones).

Características clínicas

Las características clínicas están representadas en el Cuadro 2. No hubo diferencia estadísticamente significativa en relación con los factores de riesgo cardiovascular, eventos coronarios previos y presentación clínica entre los dos grupos de tratamiento. Un tercio de los pacientes en ambos grupos, fueron admitidos con síndromes coronarios agudos y el 20 % de todos los pacientes presentaban diabetes mellitus.

Las características angiográficas de las lesiones estudiadas son descritas en el Cuadro 3. La arteria descendente anterior representó el vaso más frecuentemente tratado para ambos grupos, seguido de la arteria coronaria derecha. En el grupo de SM, los injertos aorto-coronarios fueron tratados con mayor frecuencia que en el grupo de SC (9 % versus 5 %, $P=0,2$) sin presentar diferencia estadísticamente significativa. Pacientes tratados con *stents* medicados tuvieron mayor grado de severidad de las lesiones, predominando las tipo C (55 % versus 31 %, $P=0,001$, respectivamente), relacionándose con una tendencia mayor en número de lesiones oclusivas totales y más frecuencia de enfermedad multiarterial. El éxito de ambas técnicas ocurrió en el 97 % de los pacientes (Grupo SC= 88/91 pacientes y Grupo SM= 101/105 pacientes). No se reportó ningún caso de trombosis aguda, ni eventos cardíacos mayores durante el período de hospitalización. A pesar de no encontrar diferencias ni en el diámetro de referencia interpolado, ni en DLM entre ambos grupos antes de la intervención, la longitud de la lesión, y por ende, la longitud de los *stents* implantados por paciente fueron significativamente mayores en el grupo de SM cuando se comparó con el grupo de SC (Cuadro 4). De igual manera, el % de estenosis del vaso fue superior en el grupo de SM ($84,53 \% \pm 5,17$ versus $81,73 \% \pm 6,12$, $P= 0008$), así como, la presencia de lesiones en vasos pequeños con calibre menores de 2,5 mm (31 % versus 17 %, $P=0,04$). Inmediatamente después del procedimiento, tanto el DLM como la ganancia aguda fueron similares en ambos grupos.

Entre los $8,12 \pm 2,51$ meses y $8,73 \pm 2,46$ meses, el 20 % (20/101 pacientes) de los pacientes del grupo de SM y el 26 % (23/88 pacientes) de los pacientes del grupo de SC, se sometieron a seguimiento angiográfico tardío. Se documentó una pérdida luminal tardía significativamente mayor en el grupo de SC cuando se comparó con el grupo de SM ($1,10\text{mm} \pm 0,51$ versus $0,06 \text{ mm} \pm 0,03$, $P <$

Cuadro 2

Características clínicas de los pacientes tratados con implante de *stents* convencionales (Grupo SC) y pacientes tratados con implante de *stents* medicados (Grupo SM)

VARIABLES	Grupo SC (n = 88 P)	Grupo SM (n = 101 P)	Valor P
Edad (años), media ± DE	60±12	61±11	0,74
Sexo masculino, n (%)	54 (61)	75 (74)	0,07
Factores de riesgo, n (%)			
Hipertensión arterial	48 (55)	50 (50)	0,58
Diabetes mellitus	19 (22)	21 (21)	0,89
En uso de insulina	4 (5)	6 (6)	0,91
Hipercolesterolemia*	43 (49)	45 (45)	0,65
Tabaquismo	40 (46)	51 (51)	0,58
Eventos previos, n (%)			
Infarto del miocardio	16 (18)	10 (10)	0,15
Cirugía de RM	8 (9)	6 (6)	0,58
Intervención percutánea	12 (14)	22 (22)	0,20
Presentación clínica, n (%)			
Angina estable	58 (66)	63 (62)	0,72
Angina inestable	30 (34)	38 (38)	0,72
Infarto agudo del miocardio	12 (14)	13 (13)	0,87

n= número; P= pacientes; DE= desviación estándar; RM= revascularización miocárdica. * Colesterol total > 200 mg/dL.

Cuadro 3

Características angiográficas de los pacientes tratados con implante de *stents* convencionales (Grupo SC) y pacientes tratados con implante de *stents* medicados (Grupo SM)

	Grupo SC (n = 88 P)	Grupo SM (n = 101 P)	Valor P
Arteria tratada, n (%)			
Arteria descendente anterior	43 (49)	48 (48)	0,88
Arteria circunfleja	16 (18)	20 (20)	0,85
Arteria coronaria derecha	22 (25)	22 (22)	0,60
Tronco principal	3 (3)	2 (2)	0,66
Injerto aorto-coronario	4 (5)	9 (9)	0,26
Tipo de lesión*, n (%)			
Tipo A o B1	61 (69)	46 (46)	0,001
Tipo B2 o C	27 (31)	55 (55)	0,001
Oclusión total	4(5)	10 (10)	0,17
Multi-arterial (≥2 arterias)	8(9)	14 (14)	0,36

* Clasificación del *American College of Cardiology/ American Heart Association*.

0,0001), relacionándose consecuentemente, con valores de porcentuales de estenosis del vaso sensiblemente mayores (Cuadro 4). En el grupo de SC, se evidenciaron 6 casos de reestenosis intra-*stent* angiográficamente documentadas (6/23 pacientes), describiéndose el patrón difuso-proliferativo en todos los casos conforme

clasificación de Merhan y col. (33), y todos fueron seguidamente tratados con implante de *stents* medicados. En relación a los pacientes re-estudiados del grupo de SM, no se documentó ninguno tipo de reestenosis dentro de las endoprótesis ni en los 5 mm de los bordes proximal y distal.

USO IRRESTRICTO DEL IMPLANTE DE *STENTS* MEDICADOS

Cuadro 4

Características angiográficas y técnicas del procedimiento de los pacientes tratados con implante de *stents* convencionales (Grupo SC) y pacientes tratados con implante de *stents* medicados (Grupo SM)

VARIABLES, media ± DE	Grupo SC (n=88 P)	Grupo SM (n=101 P)	Valor P
Longitud de la lesión, mm	25,6 ± 5,27	30,10 ± 7,47	<0,0001
Longitud del <i>stent</i> por paciente, mm	27,2 ± 6,32	33,41 ± 8,01	<0,0001
Relación de <i>stents</i> por paciente, n (%)	1,08 ± 0,28	1,16 ± 0,43	0,12
Implante de <i>stents</i> en lesiones bifurcadas, n (%)	4(5)	10 (10)	0,17
Lesiones ≤ 2,50 mm, n (%)	15 (17)	31 (31)	0,04
DR interpolado, mm	2,95 ± 0,40	2,83 ± 0,44	0,06
DLM, mm	0,53± 0,07	0,51 ± 0,08	0,07
% estenosis del vaso	81,73 ± 6,12	84,53 ± 5,17	0,0008
Pos-intervención, media ± DE			
DLM, mm	2,72± 0,39	2,73 ± 0,40	0,86
% estenosis del vaso	4,99 ± 1,22	4,97 ± 1,33	0,91
Ganancia aguda	2,20± 0,32	2,22± 0,35	0,68
Seguimiento tardío, media ± DE			
	Grupo SC (n=23 P)	Grupo SM (n=20 P)	
Tiempo de seguimiento, meses	8,73 ± 2,46	8,12 ± 2,51	0,1
DLM, mm	1,61 ± 0,50	2,67 ± 0,43	<0,0001
% estenosis del vaso	42,81±15,1	6,21 ± 1,24	<0,0001
Pérdida luminal tardía	1,10± 0,51	0,06± 0,03	<0,0001
Reestenosis binaria, n (%)	6 (26)	0 (0)	0,02

mm=milímetros; P= pacientes; n= número; DE= desviación estándar. Reestenosis binaria= compromiso de la luz intra-*stent* > 50 %.

Resultados clínicos

Dentro de los primeros 30 días de seguimiento clínico, se reportó 1 episodio de infarto agudo del miocardio en el grupo de SM, debido a un proceso de trombosis sub-aguda del *stent* —angiográficamente comprobado— (día 15, pos-intervención), en un paciente que había suspendido por 4 días, el uso de clopidogrel. Este paciente recibió tratamiento percutáneo con dilatación con balón. En el grupo de SC, no se reportaron eventos cardíacos mayores.

La información clínica requerida se obtuvo en el 100 % de todos los pacientes. A los 8,73 ± 2,46 meses y 8,12 ± 2,51 meses de seguimiento clínico en el grupo de SC y en el grupo de SM, respectivamente, la sobrevida libre de eventos cardíacos mayores (muerte, infarto del miocardio no fatal y nueva revascularización del vaso tratado) fue significativamente menor en los pacientes que recibieron *stents* convencionales comparado con la de aquellos pacientes que recibieron *stents* medicados (81 % versus 96 %; P= 0,002), fundamentándose, en la mayor incidencia de casos que necesitaron nueva revascularización del vaso tratado (incluye revascularización de la lesión-blanco) (Cuadro 5)

(Figura 5). En el grupo de SC, hubo 11 casos (13 %) de revascularización del vaso tratado, donde se incluyeron aquellos pacientes que desarrollaron reestenosis intra-*stent* (6 pacientes, [55 %]), 5 nuevos infartos del miocardio, de los cuales 2 (18 %) pacientes fueron a cirugía de revascularización miocárdica y los otros 3 pacientes (27 %) recibieron tratamiento percutáneo. Por otro lado, en el grupo SM se reportó 1 caso de infarto del miocardio sin supra-desnivel del segmento ST (en el día 108 pos-intervención), por lo cual recibió oportuno tratamiento percutáneo con implante de otro *stent* medicado. En relación con la trombosis del *stent*, no hubo diferencia significativa entre los dos grupos (Cuadro 5). En el grupo de SM, se reportó 1 caso de trombosis tardía del *stent* (> 6 meses hasta 1 año), documentado angiográficamente, y éste se relacionó con la suspensión de aspirina y clopidogrel, para la realización de cirugía no cardiovascular. Dicho paciente no fue nuevamente revascularizado, sólo recibió tratamiento farmacológico.

Cuadro 5

Seguimiento clínico tardío de los pacientes tratados con implante de stents convencionales (Grupo SC, 8,73 ± 2,46 meses) y pacientes tratados con implante de *stents* medicados (Grupo SM, 8,12 ± 2,51 meses)

Eventos cardíacos mayores, n (%)	Grupo SC (n = 88 P)	Grupo SM (n = 101 P)	Valor P
Muerte	0 (0)	0 (0)	1,0
Infarto del miocardio no fatal	5 (6)	2 (2)	0,25
Revascularización de la lesión-blanco	11 (13)	2 (2)	0,0072
Revascularización del vaso tratado †	11 (13)	2 (2)	0,0072
Todos los eventos	16 (19)	4 (4)	0,0018
Trombosis del <i>stent</i> *	1 (1)	2 (2)	1,0

† Incluye revascularización de la lesión-blanco. * Incluye trombosis aguda, sub-aguda y tardía del *stent*.

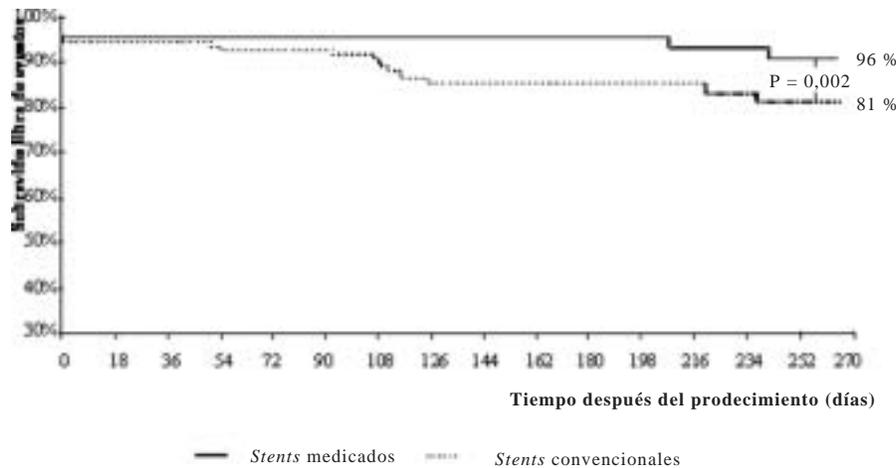


Figura 5. Sobrevida libre de eventos cardíacos mayores (muerte, infarto no fatal y revascularización del vaso tratado) en el seguimiento clínico tardío de los pacientes tratados con implante de *stents* convencionales (Grupo SC, 8,73 ± 2,46 meses) y pacientes tratados con implante de *stents* medicados (Grupo SM, 8,12 ± 2,51 meses).

DISCUSIÓN

El implante de *stent* medicado ha sido relacionado con una reducción dramática en la incidencia de reestenosis intra-*stent* (principal limitación de los *stents* coronarios) en el contexto de estudios aleatorizados (34-36). Sin embargo, estos estudios han seleccionado históricamente grupos de pacientes con relativa baja complejidad para intervención coronaria electiva. Como una consecuencia, los hallazgos reflejados en estos estudios no pueden ser directamente extrapolados para la mayoría de los pacientes tratados en nuestra práctica diaria, donde los casos complejos y no seleccionados son la regla y no la excepción. Los resultados de este estudio

sugieren que la utilización de *stents* medicados sin restricciones en pacientes consecutivos, no seleccionados, con enfermedad arterial coronaria que se presentaron en el “día-día” de nuestro laboratorio de hemodinamia, se asoció a una sobrevida libre de eventos cardíacos mayores significativamente mayor (96 %, P= 0,002) cuando se compararon con pacientes tratados con implante de *stent* convencional (81 %) en un período de tiempo correspondiente para cada grupo de estudio entre 8 a 9 meses de seguimiento tardío. El impacto clínico favorable de esta nueva estrategia endovascular para el tratamiento de la enfermedad

arterial coronaria obstructiva significativa fue sustentado por la importante disminución en la incidencia de nuevas intervenciones percutáneas y/o quirúrgicas a nivel de la lesión tratada (13 % versus 2 %, $P=0,0072$), en pacientes que presentaron lesiones de mayor complejidad (55 % tipo B2-C, mayor porcentaje de estenosis antes del procedimiento, lesiones más largas y de menor calibre, así como, el uso de *stents* más largos) que aquellos pacientes que recibieron implante de *stent* convencional. De igual manera, los índices de reestenosis intra-*stent* en el segmento de la población angiográficamente re-estudiada (20 % de la totalidad de los pacientes) resultó significativamente menor en aquellos pacientes que recibieron implante de *stent* medicado comparado con los pacientes tratados con *stent* convencional (0 % versus 26 %, $P=0,02$). (Figura 6 A; B).

Nuestra serie comparó una estrategia de uso irrestricto de *stents* medicados confrontándolo con

la estrategia convencional de implante de *stents* no medicados en intervalos de tiempo consecutivos. A pesar de que los dos grupos de estudio fueron inmediatos, incluyendo un período total de evaluación de 17 meses, algunas diferencias importantes fueron observadas. Los pacientes del grupo de SM, fueron tratados con menor restricción respecto al abordaje terapéutico, con un incremento significativo en el número y longitud de los *stents* implantados, reducción del diámetro de los *stents* utilizados ($< 2,50$ mm), mayor número de arterias coronarias tratadas por cada paciente, localización de las lesiones-bifurcaciones, entre otros. Posiblemente este cambio a nivel de la estrategia terapéutica reside en el “entusiasmo” manifiesto por los históricos resultados favorables con el uso de estos dispositivos coronarios tanto en los grandes estudios aleatorizados como en los primeros registros y experiencias publicadas en todo el mundo.

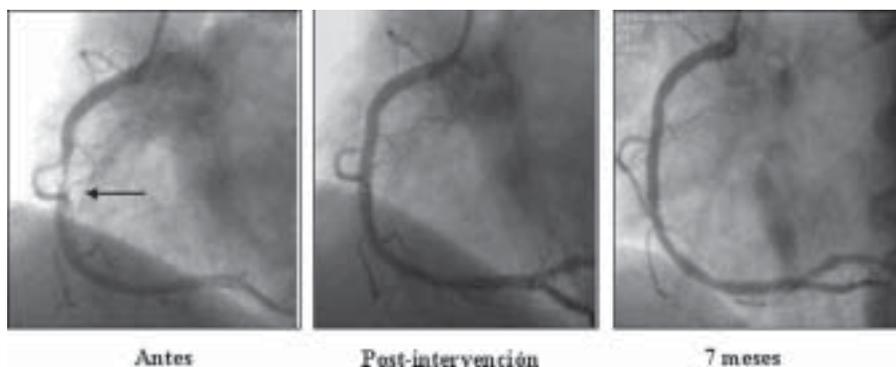


Figura 6. A) Arteria coronaria derecha con lesión severa en su segmento medio [flecha negra] (% de estenosis=98 %), tratada con angioplastia coronaria e implante de *stent* medicado -Cypher® *stent*, 3,5 x 18 mm.

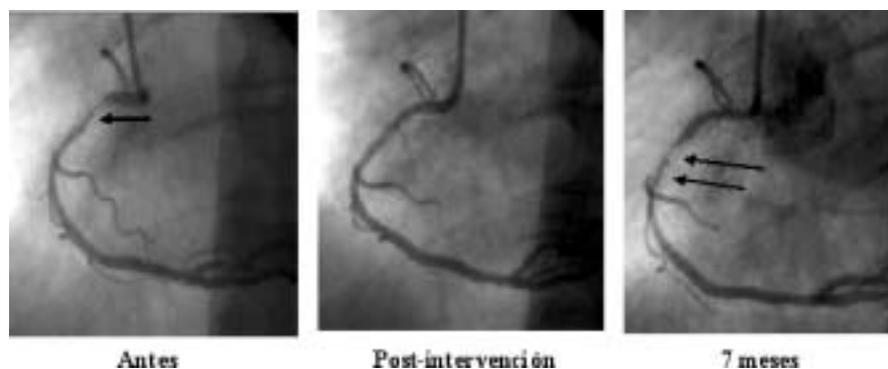


Figura 6. B) Arteria coronaria derecha con lesión severa en su segmento proximal [flecha negra] (% de estenosis=99 %), tratada con angioplastia coronaria e implante de *stent* convencional -Driver® *stent*, 3,5 x 18 mm. A los 7 meses de seguimiento tardío, se aprecia nueva reestenosis intra-*stent* [2 flechas negras].

En el registro RESEARCH (*Rapamycin-eluting stent evaluated at Róterdam Cardiology Hospital*) (37) se estudiaron un total de 508 pacientes consecutivos con lesiones coronarias tratados exclusivamente con *stent* medicado tipo Cypher® *stent* (*stent* liberador de rapamicina) y fueron comparados con 450 pacientes quienes recibieron *stent* convencional. Aquellos pacientes que recibieron *stent* liberador de rapamicina reportaron una reducción significativa de eventos cardíacos mayores en 1 año (9,7 % versus 14,8 %, $P=0,008$), asociado con una diferencia marcada en la reducción de la tasa de nuevas intervenciones (3,7 % versus 10,9 %, $P<0,001$). Los resultados en dos años de seguimiento de este estudio, han confirmado la durabilidad de este tipo de *stent*, con tasas de eventos adversos de 15,4 % comparado con 22 % en el grupo de *stent* convencional ($P<0,01$). Recientemente, el estudio BASKET (*Basel stent kosten effektivitäts trial*) confirmó la superioridad de los *stent* medicados sobre los *stent* convencionales a los seis meses de seguimiento (38). De igual manera, el registro e-CYPHER (39), de proyección mundial, con el mayor número de pacientes colectados, incluye pacientes que recibieron *stent* liberadores de rapamicina y fueron clasificados vía Internet en una base de datos. Este estudio es un registro de pos-comercialización que tiene como objetivo evaluar la seguridad y la eficacia del *stent* liberador de rapamicina en la práctica clínica, en pacientes tratados en el “mundo real”. Hasta septiembre de 2004, más de 15 000 pacientes habían sido incluidos en el e-CYPHER, en su mayoría casos de alta complejidad. Resultados preliminares indican que el *stent* liberador de rapamicina está asociado a bajos índices de complicaciones, compatibles con los valores observados en estudios aleatorizados y otros estudios observacionales. A los seis meses de evolución, solamente 3,2 % de los pacientes incluidos en este registro, presentaron muerte, infarto del miocardio o nueva revascularización. El índice de nueva intervención a los seis meses en este estudio fue apenas de 1,2 % (39).

Por otro lado, también se han creado registros mundiales para evaluar la eficacia del Taxus® *stent* (*stent* liberador de paclitaxel) en el “mundo real”. El registro WISDOM (*Web-based Taxus inter-continental observational data transitional registry program*) (40), con 778 pacientes aproximadamente incluidos, reportó una incidencia de eventos mayores adversos a los 12 meses de 5,2 % con una tasa de re-

intervenciones de 2 %, infarto del miocardio de 1,3 % y muerte de origen cardíaca de 2,2 %. Cuando los resultados del registro WISDOM se comparan con los resultados obtenidos en el estudio TAXUS IV (36), aleatorizado, multicéntrico, analizando únicamente el grupo de pacientes (662 pacientes) que recibieron el *stent* liberador de paclitaxel, los resultados a un año fueron muy similares (re-intervención de la lesión tratada de 4,4 %, infarto agudo del miocardio de 3,5 % y muerte de origen cardíaco de 1,4 %). Los registros ARRIVE, que hasta septiembre de 2004 había involucrado 2 586 pacientes consecutivos en 50 sitios en Estados Unidos, y MILESTONE II, con 3 688 en 164 centros en 32 países, han demostrado resultados similares y promisorios con el uso de este *stent* liberador de paclitaxel.

En relación con la incidencia de trombosis del *stent*, sobre todo sub-aguda y tardía, ésta cobró gran importancia en la era reciente de los *stents* medicados, debido a la acción que ejercen los medicamentos anti-proliferativos a nivel del tiempo de endotelización de los *stents* y sus fatales repercusiones. En nuestra serie se reportó 1 caso de trombosis sub-aguda y 1 caso de trombosis tardía (> 6 meses), todos relacionados a suspensión precoz del tratamiento anti-trombótico (Figura 7), lo cual representó el 2 % de todos los pacientes tratados con *stent* medicado. Los *stents* cubiertos por drogas antiproliferativas pueden estar asociados a índices elevados de trombosis sub-aguda debido al retardo en el proceso de endotelización; no obstante, a pesar de este fundamento teórico, las tasas de trombosis reportadas en estudios multicéntricos con el uso de *stents* cubiertos con rapamicina o con paclitaxel fueron similares a las tasas encontradas con el uso de *stent* convencional entre 0,4 % y 0,9 %. Para el año 2003, la presencia de trombosis en los *stents* medicados se tornó más evidente, cuando la Administración de Drogas y Alimentos (*Food and Drug Administration*) de Estados Unidos divulgó una nota de alerta a la clase médica sobre la ocurrencia de trombosis sub-aguda con el uso de los *stents* Cypher® (Cordis, Johnson & Johnson). De 260 000 pacientes tratados en Estados Unidos, fueron registrados por la Administración de Drogas y Alimentos norteamericano más de 290 eventos de trombosis (0,11 %), de los cuales 60 resultaron en muerte. Jeremias A y col., reportaron recientemente una incidencia de trombosis sub-aguda del *stent* Cypher® de 1,1 % (7/652 pacientes), la cual tuvo

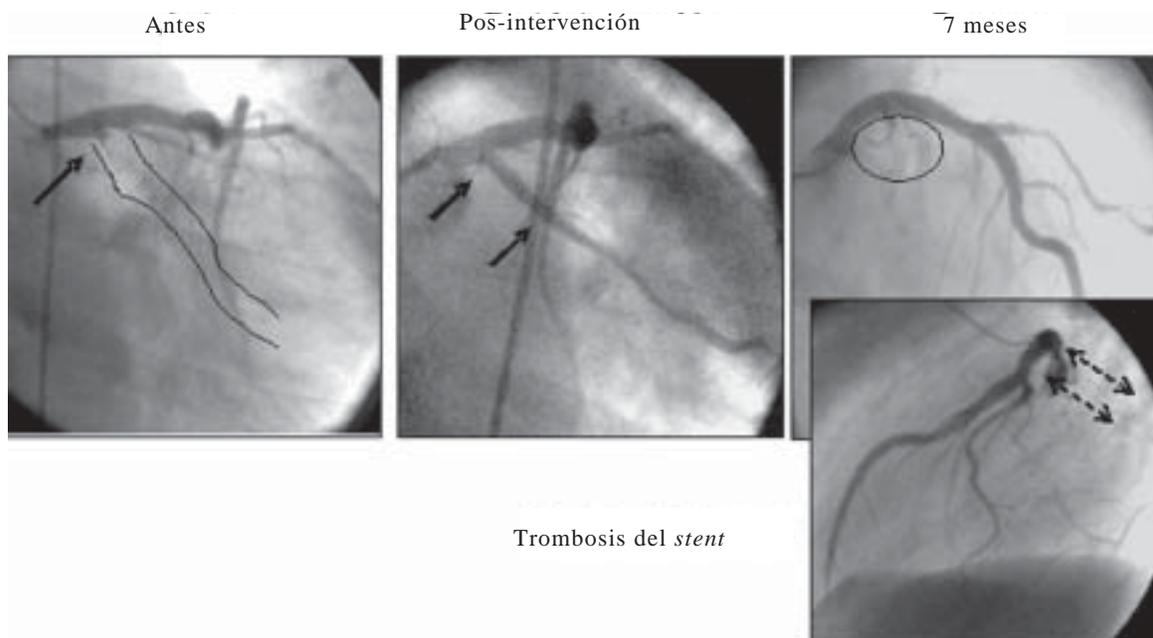


Figura 7. Lesión tipo C (oclusión total, 1 flecha negra) localizada en el origen de arteria circunfleja, tratada con implante de *stent* medicado- Cypher® *stent*, 3.0 x 33 mm- (2 flechas negras). A los 7 meses, se aprecia angiográficamente oclusión total del *stent*-trombosis tardía del *stent*- (flechas con líneas punteadas).

relación significativa con el diámetro final del balón $< 2,75$ mm ($P= 0,04$) e interrupción precoz (< 3 meses) de la terapia antiplaquetaria ($P < 0,0001$) (41). De igual manera se han reportado casos de trombosis tardía del *stent* Cypher®, relacionados con la discontinuidad de la terapia antiplaquetaria combinada (aspirina y clopidogrel), especialmente, cuando son abordadas lesiones coronarias que involucran segmentos largos y/o vasos de pequeño calibre (42). En el registro RESEARCH (37), donde se incluyeron lesiones coronarias más complejas que en los propios estudios aleatorizados, en los primeros 508 pacientes tratados de forma consecutiva con *stent* Cypher®, sólo 2 (0,4 %) pacientes presentaron oclusión trombótica del *stent* dentro de los primeros treinta días después del procedimiento, comparándose con una incidencia de 1,6 % ($P= 0,1$) en aquellos pacientes tratados con *stent* convencional. Finalmente, en el registro multinacional de implante de *stent* Cypher® (e-CYPHER) y en el registro WISDOM (Taxus® *stent*) (39,40), la tasa de trombosis sub-aguda del *stent* fue de apenas 0,95 % y de 0,6 %, respectivamente, lo cual nos sugiere que el uso rutinario de los nuevos *stents*

medicados no está asociado a una incidencia de trombosis sub-aguda o tardía mayor que los índices históricos reportados con el uso del *stent* convencional.

Cuando comparamos nuestra experiencia con los estudios aleatorizados y los registros previamente publicados, se confirma que la histórica reducción de eventos cardíacos mayores con el uso de *stents* medicados, se sustenta por la significativa disminución de las tasas de re-intervenciones, que a su vez, es consecuencia directa de la reducción del número de reestenosis (clínicas y angiográficas), es decir, menos reestenosis – menos revascularizaciones. Sin embargo, dicha tecnología no ha podido impactar favorablemente en la reducción de muerte e infarto del miocardio, perfilándose entonces, a optimizar la calidad de vida por medio del alivio de síntomas.

Finalmente, la cardiología intervencionista ha pasado por tres momentos históricos en su evolución. Primero, el desarrollo de la angioplastia coronaria con balón por Andreas Grüntzig. Segundo, la introducción del implante de *stent* coronario y más recientemente, el uso de los *stents* medicados. En

los últimos tres años, el uso de los *stents* medicados ha tenido un efecto sin precedente en la práctica de la cardiología intervencionista contemporánea. La aceptación de los *stents* medicados ha seguido el mismo curso de todas las innovadoras técnicas de tratamiento endovascular, con un período inicial de gran “entusiasmo” seguido por un período “serenidad” intelectual. Existe todavía una gran expectativa y esperanza que la histórica reducción de los índices de reestenosis experimentada con el uso de este tipo de *stent* sea consistente y sin efectos deletéreos tardíos. Motivamos la constante investigación de nuevos fármacos, mejores matrices de revestimiento y mejores diseños de las plataformas (*stents*) que nos permitan enfrentar una de las más importantes limitaciones de esta tecnología: los costos. De la misma manera, es importante resaltar que la participación latino-americana en el desarrollo de esta innovadora opción terapéutica ha sido determinante. Desde la primera experiencia clínica con *stents* medicados en arterias coronarias humanas registrada por el Dr. Sousa y col. (42), en el año 2000, muchos países de nuestro continente se han involucrado activamente en la investigación pionera de nuevos *stents*, con nuevas drogas, consolidándose así, un lugar de indiscutible valor en la arena científica internacional.

Limitaciones

Este estudio consistió en un registro prospectivo y observacional, de una serie consecutiva, irrestricta, de pacientes no seleccionados con enfermedad arterial coronaria significativa, que fueron tratados con implante de *stent* medicado y comparados con pacientes que recibieron implante de *stent* convencional, con un número de casos relativamente pequeño, no aleatorizado, con un seguimiento clínico relativamente heterogéneo entre ambos grupos y con una limitada evaluación angiográfica tardía. No obstante, nos permitió obtener una experiencia clínica inicial satisfactoria con el uso de esta innovadora técnica terapéutica (*stents* medicados).

Conclusión

El presente estudio sugiere que la utilización irrestricta de los *stents* medicados en el “mundo real”, en pacientes con una amplia variedad de presentaciones clínicas y anatómicas, es segura y efectiva en la posibilidad de reducir la necesidad de nuevas revascularizaciones de la lesión tratada, así

como, disminución de la incidencia de eventos cardíacos mayores después de 8 meses de seguimiento tardío, comparado con pacientes tratados con implante de *stent* convencional.

REFERENCIAS

1. Gruentzig AR, Turina MI, Schnider JA. Experimental percutaneous dilatation of coronary artery stenosis. *Circulation*. 1976;54:81-84.
2. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987;316:701-706.
3. Austin GE, Ratliff WB, Hollman J, Tabei S, Phillips DF. Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for recurrent coronary artery restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:369-375.
4. Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, Ho KK, Fortuna R, Schreiber TL, et al. Final results of the balloon vs. optimal atherectomy trial (BOAT). *Circulation*. 1998;97:322-331.
5. Reifart N, Vandormael M, Krajcar M, Gohring S, Prensler W, Schwarz F, et al. Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single-center excimer laser, rotational atherectomy and balloon angioplasty: Comparison study. *Circulation*. 1997;96:91-98.
6. Serruys PW, Strauss BH, Beat KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, et al. Angiographic follow-up after placement of a self expanding coronary artery stent. *N Engl J Med*. 1991;324:13-17.
7. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. Comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;331:489-495.
8. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995;91:1676-1688.
9. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, García E, Macaya C, et al. A randomized comparison of implantation of heparin coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet*. 1998;352:673-681.
10. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents: A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138:777-786.
11. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H,

- Dirschinger J, Hadamitzky M, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1428-1436.
12. Baim DS, Levine MJ, Leon MB, Levine S, Ellis SG, Schatz RA. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (the US multicenter experience). *Am J Cardiol.* 1993;71:364-366.
 13. Merhan R, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Bucher TA, et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: Mechanisms and results compared to PTCA alone. *Circulation.* 1997;96:2183-2189.
 14. Sharma SK, Duvvuri S, Dangas G, Kini A, Vidhun R, Venu K, et al. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: Acute and long-term results of the first 100 cases. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1358-1365.
 15. Muñoz JS, Feres F, Abizaid A, Albertal M, Staico R, Matos LA, et al. Long-term efficacy of intracoronary beta-radiation for the treatment of in-stent restenosis: An angiographic and intravascular ultrasound analysis of the late catch-up phenomenon. *J Am Coll Cardiol.* 2004;(Suppl A)43:69.
 16. Muñoz JS, Feres F, Abizaid A, Mattos LA, Staico R, Centemero M, et al. Intracoronary brachytherapy. Treatment of in-stent restenosis with Beta-cath system. Initial experience in Latin America. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83:63-68.
 17. Feres F, Muñoz JS, Abizaid A, Staico R, Kuwabara M, Mattos L, et al. Angiographic and intravascular ultrasound findings of the late catch-up phenomenon after intracoronary Beta-radiation for the treatment of in-stent restenosis. *J Invasive Cardiol.* 2005;17:473-477.
 18. Gregory CR, Huang X, Pratt RE. Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation.* 1995;59:655-661.
 19. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: Similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study group. *Transplantation.* 1999;67:1036-1042.
 20. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1995;76:412-417.
 21. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, Blattner A, Axel DI, Schroder S, et al. Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: Biological effects and efficacy in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1969-1976.
 22. Sollott SJ, Cheng L, Pauly RR, Jenkins GM, Monticone RE, Kuzuya M, et al. Taxol inhibits neointimal smooth muscular cells accumulation after angioplasty in the rat. *J Clin Invest.* 1995;95:1869-1876.
 23. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al, for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1315-1323.
 24. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent. The TAXUS-IV trial. *Circulation.* 2004;109:1942-1947.
 25. Resar JR, Prewitt KC, Wolff MR, Brinker JA. Coronary angioplasty through a new 6 french guiding catheter. *Cateht Cardiovas Diagn.* 1994;32:268-273.
 26. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcomes with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation.* 1990;82:1193-1202.
 27. Cragg DR, Friedman HZ, Almany SL, Gangadharan V, Ramos RG, Levine AB, et al. Early hospital discharge after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1989;64:1270-1274.
 28. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:2215-2239.
 29. Ellis SG, Pinto IMF, MacGillem MJ, DeBoe SF, Lefree MT, Mancini GB, et al. Accuracy and reproducibility of quantitative coronary angiography using 6 and 8 french catheter with digital and cineangiographic acquisition. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1991;22:52.
 30. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate- release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation.* 2003;108:788-794.
 31. Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Takagi T, Chieffo A, Moshiri S, et al. First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: Immediate and long-term clinical and angiographic outcome. *Circulation.* 2002;105:1883-1886.
 32. Muñoz JS, Peña I, Tortoledo F. Trombosis aguda,

- subaguda y tardía tras la intervención coronaria percutánea, incidencia, repercusión, manejo y prevención. En: Sousa A, Buitron F, Ban Hayashi E, Sousa JE, editores. Libro de Intervenciones Cardiovasculares – SOLACI; Sao Paulo: Editora Atheneu; 2005.p.231-242.
33. Merhan R, Dangas D, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: Classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872-1878.
 34. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-1780.
 35. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al, for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-1323.
 36. Lemos P, Hoye A, Goedhart D, Arampatzizs CA, Saia F, van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients. An Evaluation from the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam cardiology hospital (RESEARCH) study. *Circulation*. 2004;109:1-5.
 37. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: Randomized Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet*. 2005;366:921-929.
 38. Guagliumi G, Sousa E, Urban P. Sirolimus-eluting stent in routine clinical practice: A 6-month follow-up report from the international e-CYPHER registry. *Circulation*. 2003;108(Suppl IV):IV-534.
 39. Abizaid A, Chan C, Kaul U. "Real world" evaluation of slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stents in native coronary arteries: The WISDOM international registry. *Circulation* 2003; 108 (Suppl IV):535.
 40. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*. 2004;109:1930-1932.
 41. Kerner A, Gruberg L, Kapeliovich M, Grenadier E. Late stent thrombosis after implantation of a sirolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;60:505-508.
 42. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: One-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001;104:2007-2011.

...viene de la pág. 16.

Lo que voy hacer hoy es una intervención breve antes de que podamos tener un diálogo, que es el diálogo importante entre ustedes y nosotros. Mi interés apunta, especialmente, a dar un ejemplo concreto de destrucción de bienes culturales masiva y, posteriormente, ofreceré algunas reflexiones teóricas destinadas a explicar por qué realmente el hombre aniquila lo que crea, cuáles son los modos de hacerlo, y, además, cuáles son los instrumentos legales que existen para sancionar penalmente la destrucción del patrimonio cultural.

Así, pues, que sin más preámbulos, me gustaría citar el caso de Iraq, una nación que ha sufrido la más poderosa devastación cultural de la historia y que, por cosas del destino, me correspondió estudiar directamente.

Baste decir que todo, como bien se sabe, comenzó el mes de abril 2003, cuando el mundo fue conmovido por una serie de eventos imprevisibles y atroces que destruyeron los principales centros intelectuales de Iraq. Una ola de saqueos desmanteló los edificios públicos y comercios de Bagdad los días 8 y 9 tras la toma de la ciudad por el ejército de Estados Unidos. Para el día 10, grupos de vándalos atacaron el prestigioso Museo Arqueológico en las circunstancias más deplorables y extrañas. Al menos 30 obras de valor inconmensurable y 13 000 piezas fueron sustraídas o reducidas a escombros y las salas resultaron arrasadas, junto con tablillas de arcilla que tenían las primeras muestras de escritura de la humanidad.

Continúa en la página 54...