

Título: Evolución a largo plazo de los paciente tratados con stent liberadores de drogas versus stent convencionales.

Long term evolution of the patient treated with bare metal stent versus drugs eluting stent.

Autores: Ronald Aroche Aportela*, Ángel Gaspar Obregón Santos, Héctor Conde Cerdeira, Ángel Yaniel Rodríguez Navarro.

Instituciones: Centro de investigaciones Médico Quirúrgicas, Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH).

* teléfono 2716269 email:ronald.aroche@infomed.sld.cu

CUBA

Introducción

En la población cubana no han sido demostradas las ventajas de los stents fármaco-activos con respecto a los metálicos, siendo necesario en nuestro medio determinar si estos dispositivos pueden disminuir la mortalidad por cardiopatía isquémica.

- ¿Los stents liberadores de drogas reducen la reestenosis post ICP?
- ¿Aumentan a largo plazo la supervivencia libre de eventos cardíacos mayores respecto a los stents metálicos?

OBJETIVOS.

General: Evaluar la evolución clínica a largo plazo de los pacientes intervenidos en nuestro laboratorio con stent liberadores de droga en comparación a los stent metálicos convencionales.

Específicos:

1. Identificar la aparición de eventos cardiovasculares mayores y trombosis de stent durante el seguimiento.
2. Caracterizar la ocurrencia de reestenosis de stent en ambos grupos.

MÉTODO

Estudio longitudinal retrospectivo analítico, en pacientes intervenidos en el laboratorio de hemodinámica del Cardiocentro del CIMEQ, entre mayo del 2004 y agosto del 2008.

El universo constituido por los 558 pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) en este período.

La muestra se conformó por dos grupos, el primero compuesto por aquellos pacientes tratados con un Stent Liberador de Fármacos, ya sea liberador de rapamicina: (Cypher®, Cordis), (Firebird®, Microport) o paclitaxel (Taxus®, Boston Scientific), (Active Small®, Iberhospitex) y el segundo por aquellos enfermos en los que se utilizó un Stent Metálico Convencional (SMC), (Apolo® Iberhospitex).

Criterios de inclusión:

- Los pacientes con clínica y complementarios pre-proceder positivos de isquemia coronaria.
- Los pacientes que hayan aceptado participar en la investigación
- Los pacientes en los que fue posible realizar el seguimiento planificado.

Criterios de exclusión:

- Los pacientes que tuvieran contraindicación a la ingestión de aspirina o clopidogrel.
-

Una vez aplicados estos criterios el grupo SLF quedó conformado por 78 pacientes en los que se trataron 83 lesiones y en el grupo SMC se incluyeron 79 pacientes en los que se trataron 92 lesiones.

Técnica y procedimientos

Protocolo de seguimiento de pacientes sometidos a ICP en el CIMEQ.

Evaluación pre-intervención de los pacientes:

- Anamnesis y examen físico.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones.
- Ergometría (Protocolo de Bruce, en estera rodante).
- Gammagrafía miocárdica con Te^{99} -MIBI o ECO estrés, en los pacientes con ergometría no concluyente de isquemia miocárdica.
- Exámenes de laboratorio: hemograma, coagulograma, eritrosedimentación, glicemia, creatinina, ácido úrico y lipidograma.

Medicación pre-intervención:

- Aspirina 125 – 250 miligramos diario vía oral.(Al menos 72 horas antes)
- Clopidogrel 75mg (Dosis de carga de 300 mg al menos 2h pre-intervención)
- Nitratos, betas bloqueadores u otros medicamentos anti-isquémicos a criterio médico y de acuerdo con el cuadro clínico.

Procedimientos intervencionistas:

Para la coronariografía inicial y el reestudio (cuando fue necesario), así como para la angioplastia e implantación de stents, se empleó la técnica clásica de estos procedimientos por la vía de arteria femoral (punción) o arteria braquial derecha (disección).

Se utilizó el equipo INTEGRIS HM 3000-PHILIPS MEDICAL SYSTEMS—NEDERLAND B. V., utilizándose el programa de cuantificación Phillips para la línea INTEGRIS en la angiografía coronaria cuantitativa. Las imágenes obtenidas fueron almacenadas en disco duro y CD.

Se empleó contraste iodado iónico (Urografina 76%, Schering S.A.) de 3 a 8 ml por inyección y dosis de heparina habituales.

Seguimiento de los pacientes:

Intrahospitalario: El paciente sin complicaciones se mantuvo 24 horas en la unidad de cuidados intermedios.

- Se retiró el introductor arterial entre cuatro y seis horas de finalizado el procedimiento, en los casos en que no fue posible retirarlo inmediatamente.
- Se realizó vigilancia de complicaciones.
- Complementarios: electrocardiograma, hemograma, dosificación de Troponina, Creatin fosfoquinasa e isoenzima MB de la creatincinasa, a las 6 y 24 horas de

finalizado el procedimiento. Si el paciente presentó fiebre de 38°C o mayor, hemocultivo.

Alta hospitalaria:

Los enfermos no complicados fueron egresados al segundo día después del procedimiento con el siguiente tratamiento:

- Aspirina 125 – 250 miligramos diario vía oral.
- Clopidogrel 75mg diarios por 12 meses.
- Nitratos, Beta Bloqueadores u otros medicamentos anti-
isquémicos a criterio médico y de acuerdo con el cuadro clínico.

Seguimiento post-procedimiento:

Los pacientes fueron evaluados en consulta, de igual modo que en la evaluación pre-proceder, a los treinta días, a los tres, seis meses y al año, posteriormente cada 6 meses. Existió la posibilidad de contactar al equipo médico ante cualquier síntoma y localización telefónica de los enfermos. De ser necesarios se indicaron otros complementarios ante la sospecha de complicaciones.

A los seis meses se indicaron pruebas no invasivas de isquemia (Ergometría, Eco-estrés o Gammagrafía), de ser positivas éstas, se realizó reestudio angiográfico.

Recolección de información

La información se obtuvo a partir de la historia clínica, en especial de los acápites referidos a los informes de los procedimientos intervencionistas y consultas de seguimiento. Los datos obtenidos fueron plasmados en una ficha de recolección elaborada al efecto (Anexo 1). Paralelamente fueron registrados en una base de datos en el programa SPSS versión 11,5.

Operacionalización de variables

Variables relacionadas con la evaluación inicial (Pre-proceder)

1. Diagnóstico Inicial: angina de esfuerzo estable, angina inestable, infarto agudo del miocardio, reestenosis de stent.
2. Edad: en años.
3. Sexo: masculino y femenino.
4. Factores de riesgo: dislipidemia, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus.
5. Antecedentes de infarto del miocardio: si o no.
6. Extensión de la enfermedad coronaria: uniarterial, biarterial, triarterial.
7. Arteria afectada: descendente anterior y sus grandes ramas, circunfleja y sus grandes ramas y coronaria derecha. Una gran rama secundaria afectada se considerará como la arteria principal.
8. El tipo morfológico de lesión (Clasificación de American Heart Association/American College of Cardiology modificada por Ellis): A, B1, B2 y C. Las lesiones tipo B₁ presentan solo una característica de las lesiones tipo B y las lesiones tipo B₂ presentan dos o más características de las lesiones tipo B.

Variables de medidas angiográficas cuantitativas y el stent

1. El diámetro de referencia (DR): es la medida de la distancia entre los dos bordes o contornos, perpendicular a la línea central en la porción del vaso considerada normal. La media entre los diámetros proximal y distal de la lesión estudiada, expresada en milímetros (mm), fue calculada automáticamente.
2. El diámetro luminal mínimo (DLM): es la medida de la distancia entre los dos bordes, perpendicular a la línea central, en el punto de obstrucción más severa de la luz vascular, teniéndose el cuidado de efectuar la

medición en la proyección donde el grado de obstrucción fuese mayor, fue expresado en milímetros (mm).

3. El diámetro de la estenosis en porcentaje (DE %): se expresa en porciento la diferencia entre el diámetro de referencia y el diámetro mínimo de la luz relacionado al propio diámetro de referencia, medido antes y después del procedimiento.
4. El tipo de stent implantado: Liberador de Sirolimus o Paclitaxel.
5. Marca del stent: Cypher, Firebird, Taxus y Active Small.
6. Diámetro del stent: fue expresado en milímetros (mm).
7. Largo del stent: fue expresado en milímetros (mm).

Variables relacionadas con las complicaciones:

1. Complicaciones cardiovasculares mayores: Fueron definidas las siguientes: muerte de origen cardíaco, infarto agudo del miocardio con onda Q y sin onda Q y revascularización de la lesión tratada (percutánea o quirúrgica).
2. Complicaciones tóxico-infecciosas: Entre estas se considerará: las infecciones sistémicas y en el sitio de la punción arterial.
3. Complicaciones vasculares periféricas: sangramiento inguinal, hematoma retroperitoneal, pseudoaneurisma, disección, oclusión y fístula arteriovenosa.

Variables relacionadas con el seguimiento:

- 1- Tiempo total de seguimiento clínico: Meses.
- 2- Reaparición de síntomas anginosos: Si o No.
- 3- Pruebas no invasivas sugerentes de isquemia miocárdica: Si o No.
- 4- Reestudio angiográfico: Si o No.
- 5- Reestenosis Binaria del stent: nueva lesión angiográfica mayor del 50% del diámetro de referencia en la zona del stent implantado.
- 6- Nueva revascularización de la lesión tratada: por ICP o por cirugía de revascularización coronaria.
- 7- Nueva revascularización de otra lesión distinta: por ICP o por cirugía de revascularización coronaria.
- 8- Muerte por causa no cardiovascular demostrada: Si o No
- 9- Trombosis del stent: se considerará en caso de:
 - Síndrome coronario agudo (SCA) con evidencia angiográfica de trombosis del stent (documentación angiográfica de oclusión total de una arteria previamente tratada con éxito y/o documentación angiográfica de una arteria con trombo limitante del flujo en una lesión previamente tratada con éxito).
 - Infarto del miocardio del vaso tratado.
 - Muerte en los primeros 30 días sin otra causa obvia.

La misma será clasificada como:

- a. Trombosis aguda del stent: en las primeras 24h desde el ICP.
- b. Trombosis subaguda aguda del stent: 24h a 30 días del ICP.
- c. Trombosis tardía del stent: después de 30 días hasta 12 meses del ICP.
- d. Trombosis muy tardía del stent: después de 12 meses del ICP.

Consideraciones bioéticas. En la realización de este estudio se respetaron las bases éticas de las investigaciones en seres humanos y se obtuvo la aceptación libre del paciente, previamente informado a ser sometido al proceder de intervencionismo coronario. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del CIMEQ.

Análisis de la información. Se utilizaron medidas de tendencia central, distribución de frecuencias, cálculos porcentuales, χ^2 y Test de diferencia entre medias. Para el análisis de supervivencia se utilizó una curva de Kaplan- Meier y el Test de Rangos Logarítmicos (Mantel-Cox). Nivel de significación estadística $\alpha < 0,05$.

Los resultados fueron representados en tablas y gráficos, analizados con el apoyo del tutor y de la bibliografía consultada, lo que permitió llegar a conclusiones y emitir recomendaciones.

RESULTADOS

Las características clínicas pre-procedimiento de los enfermos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínico-basales de los pacientes.

Característica n (%)	SMC (n =79)	SLF (n =78)	p*
Edad m \pm DE (años)	58,4 \pm 10,2	58,2 \pm 9,7	0,919
Masculinos	60 (75,4)	63(80,8)	0,464
Hipertensión arterial	49(62,0)	54(69,2)	0,342
Diabetes Mellitus	11(13,9)	19(24,4)	0,096
Hábito de Fumar	57(72,2)	43(55,1)	0,027*
Dislipidemia	27(34,2)	33(42,3)	0,295
IAM previo	31(39,2)	27(34,6)	0,548
Diagnóstico inicial			
Angina estable	49(62,0)	39(50,0)	0,129
Angina inestable	19(24,1)	15(19,2)	0,464
IAM	9(11,4)	14(17,9)	0,245
Reestenosis de stent	2(2,5)	10(12,8)	0,015*
Enfermedad coronaria			
un vaso	29(36,7)	33(42,3)	0,516
dos vasos	25(31,6)	21(26,9)	0,906
tres vasos	25(31,6)	24(30,8)	0,473

SMC: Stent Metálico Convencional, SLF: Stent Liberador de Fármacos.

m \pm DE: Media \pm Desviación Standard, IAM infarto agudo del miocardio

* χ^2 (valor de p)

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En ambos grupos predominó el sexo masculino y la edad media fue alrededor de 58 años. El hábito de fumar fue el factor de riesgo más frecuente en el grupo SMC y la hipertensión arterial en el grupo SLF. En la mayoría de los pacientes el diagnóstico clínico inicial fue angina estable y se detectó enfermedad de un vaso coronario. Resulta interesante destacar que no se encontraron diferencias significativas en la mayoría de las características (a pesar de no ser un estudio aleatorizado), a excepción de la mayor frecuencia de fumadores en el grupo SMC y número de reestenosis tratadas en el grupo de stent fármacoactivos.

Resultó significativo que aunque se abordan los pacientes por varias vías, predominó la punción de arteria femoral derecha. Cerca del 70% de ambos tipos de endoprótesis coronarias, fueron implantadas con la técnica clásica utilizando la predilatación con balón. En ambos grupos la arteria descendente anterior fue la más frecuentemente tratada, resultó estadísticamente significativa la diferencia entre ambos grupos, 77,1%

en el grupo SLF en comparación con 44,6% en grupo SMC, $p < 0,05$. Otro elemento interesante resultó que cerca de la mitad de los stent fármaco activos fueron implantados en lesiones tipo C, sin embargo, solo alrededor de un 30% de los stent convencionales fueron implantados en este tipo de lesión, sin establecerse diferencias significativas entre ambos grupos.

Las variables angiográficas cuantitativas a excepción del largo del stent tampoco mostraron diferencias con significación estadística. En el grupo SLF se implantaron endoprótesis con una longitud media de 22mm, mientras que el grupo SMC los stent midieron como promedio 18 mm. ($p < 0,05$). (Tabla 2)

Tabla 2. Características angiográficas basales y del procedimiento. (Continuación)

	SMC (n=92)	SLF(n=83)	p*
Vía de acceso arterial n (%)			
Braquial derecha	21(26,6)	21(26,9)	0,962
Femoral derecha	56(70,9)	55(70,5)	0,995
Femoral izquierda	1(1,3)	2(2,6)	0,552
Radial derecha	1(2,3)	0(0,0)	0,319
Técnica de implantación n (%)			
Predilatación con balón	56 (60,9)	51(61,4)	0,938
Stent directo	36(39,1)	32(38,6)	0,938
Arteria tratada n (%)			
Coronaria derecha	29(31,5)	13(15,7)	0,336
Circunfleja	22(23,6)	6(7,2)	0,003
Descendente Anterior	41(44,6)	64(77,1)	0,000**
Tipo de lesión n (%)			
A	6(6,5)	4(4,8)	0,628
B1	18(19,6)	16(19,3)	0,962
B2	34(37,0)	27(32,5)	0,539
C	34(32,6)	34(43,4)	0,387
Angiografía Cuantitativa (m \pm DE)			
Diámetro de referencia (mm)	2,82 \pm 0,35	2,87 \pm 0,35	0,285
Diámetro luminal mínimo (mm)	0,67 \pm 0,45	0,69 \pm 0,49	0,780
Grado de obstrucción (%)	75,93 \pm 15,74	76,01 \pm 16,79	0,975
Diámetro de stent (mm)	2,83 \pm 0,35	2,89 \pm 0,35	0,263
Largo del stent (mm)	17,97 \pm 3,46	22,08 \pm 4,36	0,000**
Presión máxima de impactación (atm)	13,09 \pm 1,95	13,64 \pm 1,87	0,058
Tiempo de impactación (s)	40,11 \pm 17,30	39,67 \pm 18,393	0,872

SMC: Stent Metálico Convencional, SLF: Stent Liberador de Fármacos.

m \pm DE: Media \pm Desviación Standard

* Chi² o Test de comparación de medias (valor de p)

** Estadísticamente significativo.

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La incidencia de complicaciones durante el seguimiento intrahospitalario, como se muestra en la Tabla 3, fue baja, no estableciéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de stent.

Tabla 3. Eventos clínicos durante el seguimiento Intrahospitalario.

Complicaciones	SMC (n=79)	SLF(n=78)	p*
Vasculares periféricas.	3(3,8)	3(3,8)	0,987
Complicaciones Infecciosas	0(0,0)	0(0,0)	-
Oclusión aguda del stent.	2(2,5)	0(0,0)	0,261
Oclusión sub-aguda del stent.	1(1,3)	0(0,0)	0,319

SMC: Stent Metálico Convencional, SLF: Stent Liberador de Fármacos.

* Chi² o Test de comparación de medias (valor de p)

IAM: Infarto Agudo del miocardio

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Como se muestra en la tabla 4, cerca del 30% de los pacientes en ambos grupos, se quejaron de síntomas anginosos durante el seguimiento, sin embargo tuvieron pruebas de isquemia no invasivas positivas solo alrededor del 20%. El reestudio angiográfico, no fue significativamente mayor en el grupo SLA donde se reestudiaron un 34% de los enfermos. En el grupo de stent convencional la reestenosis demostrada angiográficamente fue de un 11,4%, comparado a un 6,4% en el grupo de stent fármacoactivo, sin establecerse diferencias significativas (p=0,254).

Tabla 4. Necesidad de reestudio angiográfico y reestenosis de stent.

	SMC (n=79)	SLF(n=78)	p*
Síntomas anginosos	25 (31,6)	23(29,5)	0,769
Test de isquemia (+)	17 (21,5)	18(23,1)	0.815
Reestudio angiográfico	19 (24,1)	27(34,6)	0.146
Reestenosis de Stent	9 (11,4)	5(6,4)	0,273

SMC: Stent Metálico Convencional, SLF: Stent Liberador de Fármacos.

* Chi² o Test de comparación de medias (valor de p)

** Estadísticamente significativo.

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En ambos grupos de investigación, los pacientes fueron seguidos por más de dos años como promedio (Tabla 5). En este período no se establecieron diferencias significativas entre ambos tipos de stent, en cuanto a la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Se reportó un caso de trombosis muy tardía en el grupo SLF.

Tabla 5. Eventos clínicos a largo plazo.

Evento n (%)	SMC (n=79)	SLF(n=78)	p*
Tiempo de seguimiento m ± DE (meses)	28,8±17,6	27,9±13,8	0,681
Muerte Cardiovascular	1(1,3)	0(0,0)	0,319
IAM Q	3(3,8)	1(1,3)	0,317
IAM no Q	6(7,6)	4(5,1)	0,527
Nuevo ICP de la lesión tratada	8 (10,1)	3(3,8)	0,123
CRC de la lesión tratada	0(0,0)	1(1,3)	0,319
Muerte total	3(3,8)	3(3,8)	0,987
ICP de otra lesión	4(5,1)	7(9,0)	0,337
CRC de otra lesión	0(0,0)	3(3,8)	0,078
Trombosis muy tardía del stent	0(0,0)	1(1,3)	0,319
Libre de eventos clínicos mayores	62(78,50)	67(85,9)	0,225

SMC: Stent Metálico Convencional, SLF: Stent Liberador de Fármacos.

m ± DE: Media ± Desviación Standard

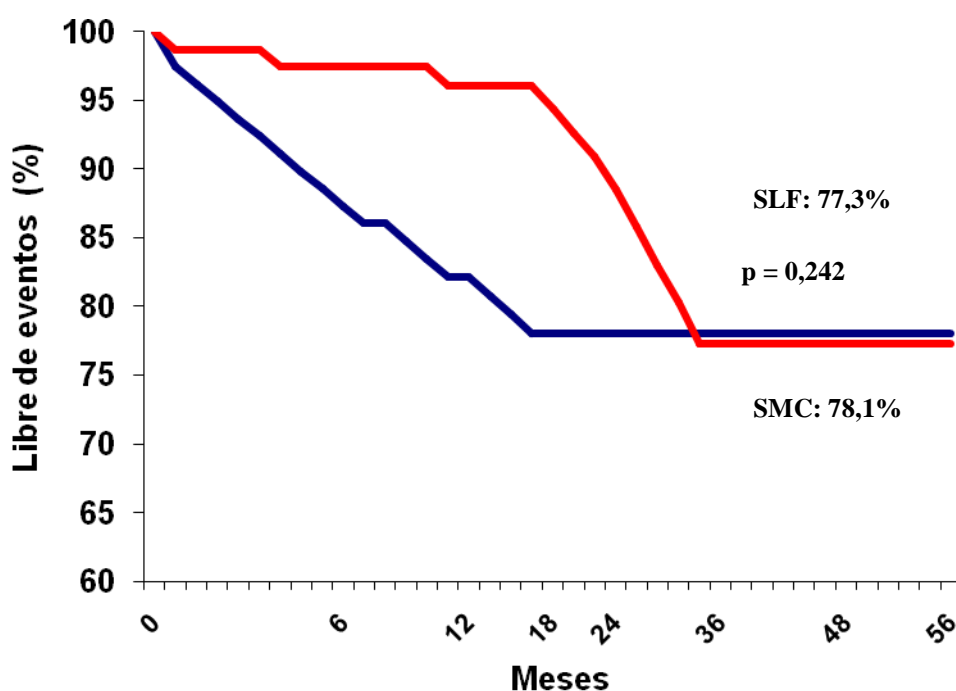
* Chi² o Test de comparación de medias (valor de p)

IAM: Infarto Agudo del miocardio, ICP: Intervencionismo coronario percutáneo

CRC: Cirugía de Revascularización Coronaria

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En el gráfico 1 se muestra la curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores para ambos tipos de stent hasta los 56 meses. La supervivencia hasta los 18 meses fue muy superior en el grupo SLF, pero después de los 2 años y medio de evolución se iguala en ambos grupo (cerca del 78%), sin demostrarse diferencias significativas (p = 0,242).



— Stent Metálico Convencional — Stent Liberador de Fármacos

*Significación estadística en Test de rangos logarítmicos (Mantel- Cox).

Gráfico 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores para ambos tipos de stent.

CONCLUSIONES

Los stent liberadores de drogas reducen la reestenosis sin aumentar la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. La supervivencia libre de eventos es similar en los pacientes tratados con ambos tipos de stent, después de los dos años de seguimiento. La mortalidad a largo plazo no se incrementó por la presencia de trombosis tardía ni infartos del miocardio.

Referencias bibliográficas

1. Byrne RA, Sarafoff N, Kastrati A, Schömig A. Drug-Eluting Stents in Percutaneous Coronary Intervention A Benefit-Risk Assessment Drug Safety. 2009; 32 (9): 749-770.
2. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. Lancet. 2007; 370:937-48.
3. Kukreja N, OnumaY, Serruys PW.Future Directions of Drug-Eluting Stents. J Interven Cardiol 2009;22:S96–S105.

4. Moreno R. Stent recubiertos y otros dispositivos anti-reestenosis. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 842 – 862.
5. Lange RA, Hillis LD. Second-generation drug-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010;362:1728-30
6. O'Connell BM, McGloughlin TM, Walsh MT. Factors that affect mass transport from drug-eluting stents into the artery wall. *BioMedical Engineering OnLine* 2010, 9:15. Disponible en: <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/9/1/15>
7. López PJE, Filgueiras FE, Aroche AR, Llerena RL, López FL, Obregón SAG, Méndez PT. Seguimiento a cuatro años de pacientes con stent Firebird liberador de sirolimus en Cuba. *Rev Fed Arg Cardiol* 2010; 39 (2): 105-109.
8. Grines CL, Bonow OR, Casey ED, Gardner JT, Lockhart PB, Moliterno DJ. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:734-739.
9. Gottschall C. 1929-2009: 80 Anos de Cateterismo Cardíaco – uma História Dentro da História. *Rev. Brás Cardiol Invas.* 2009; 17(2): 246-68.
10. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary Artery Stents. *N Engl J Med.* 2006 Feb 2;354(5):483-95.
11. Hamid H, Coltart J. 'Miracle stents' - a future without restenosis. *MJM* 2007 10(2):105-111
12. Brambilla N, Ferrario M, Repetto A. Use of sirolimus-eluting stents for treatment of in-stent restenosis: long-term follow-up. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2007, 8:699–705
13. Pop A, Grines CL. Choice of DES: A US Clinician's Perspective. *J Interven Cardiol* 2009;22:S72–S85.
14. López Pérez JE, Filgueiras Frias E, Aroche Aportela R, Llerena Rojas L, López Ferrero L, Obregon Santos AG, et al. Seguimiento a cuatro años de pacientes con stent Firebird liberador de sirolimus en Cuba. *Rev Fed Arg Cardiol* 2010; 39 (2): 105-109.
15. Lange RA and Hillis LD. Second-generation drug-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010;362:1728-30.
16. Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: A randomized trial. *JAMA* 2008; 299:1903-1913.