

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.

## *Stents liberadores de fármacos versus stents metálico convencional seguimiento a largo plazo.*

**Dr. Ronald Aroche Aportela\***, **Dr. C. Ángel Gaspar Obregón Santos\*\***, **Dr. Héctor Conde Cerdeira\*\*\***, **Dr. Lázaro Aldama Pérez\*\*\*\***. **Dr. Ángel Miguel Santos Martínez\*\*\*\*\***, **Dra. Aylene Pérez Barreda\*\*\*\*\***.

- \* Especialista de 1er grado en Cardiología y Medicina General Integral. Profesor Instructor  
 \*\* Especialista de 2do grado en Cardiología. Profesor Titular.  
 \*\*\* Especialista de 1er grado en Cardiología. Profesor Instructor.  
 \*\*\*\* Especialista de 1er grado en Medicina General Integral. Residente de 2do año de Cardiología.  
 \*\*\*\*\* Residente de 1er año de Medicina Interna  
 \*\*\*\*\* Especialista de 1er grado en Cardiología y Medicina General Integral.

---

### RESUMEN

Se realizó un estudio longitudinal descriptivo, con el objetivo de evaluar la evolución clínica de los pacientes con stents liberadores de droga en comparación a los convencionales. De los 279 pacientes tratados entre mayo del 2004 y agosto del 2006 se tomaron dos grupos: tratados con stents liberadores de fármacos (37 lesiones) y stents convencionales (46). Se excluyeron los pacientes que no aceptaron participar y los que no se realizó seguimiento evolutivo. En los casos sintomáticos con pruebas positivas, se repitió la coronariografía. Se siguieron los eventos cardiovasculares mayores y las reestenosis. Se utilizaron test Chi<sup>2</sup>, y de diferencia entre medias, curva de Kaplan-Meier y test de rangos logarítmicos. Se produjo oclusión subaguda e infarto q en el 2,2% de los stent convencionales, infarto no q en 4,7% de los convencionales versus 2,7% en los liberadores. Se documentó reestenosis en el 8,7% del primer grupo y 2,7% en el segundo, un número igual necesitó nuevo intervencionismo. Concluyéndose que los stents farmacoativos reducen la incidencia de eventos cardiovasculares mayores y la reestenosis, no aumentando la trombosis tardía. **Palabras Clave:** stent liberador de drogas, reestenosis, rapamicina, paclitaxel.

### Abstract.

Longitudinal study descriptive, with the aim of assessing the clinical course of patients with drug-releasing stents compared to conventional ones. Of the 279 patients treated between May 2004 and August 2006 two groups were taken: treated with stent-releasing drugs (37 lesions) and conventional stent (46). Excluded were patients who did not accept to participate and those who were not followed. In symptomatic cases tested positive a coronagraphy was repeated. Major cardiovascular events and restenosis were followed. We used test Chi<sup>2</sup>, and the difference between medians, Kaplan-Meier curves and test of logarithmic ranges. There was Subacute occlusion and myocardial q at 2.2% of the conventional stent, myocardial not q in 4.7% of the conventional versus 2.7% in the liberators. Restenosis was documented in 8.7% in the first group and 2.7% in the second, an equal number needed new interventionism. Concluding that stents farmacoativos reduce the incidence of major cardiovascular events and restenosis, not increasing the late thrombosis. **Keywords:** Stent releasing drugs, restenosis, rapamycin, paclitaxel.

## INTRODUCCIÓN.

Sin dudas el avance más importante de la década posterior a la introducción del stent y de los regímenes antitrombóticos han sido los stents liberadores de fármacos.<sup>(1)</sup> Estas endoprótesis también conocidas como stents farmacoativos tienen además de la función mecánica, un efecto farmacológico que atenua la respuesta neointimal del vaso, responsable principal de la reestenosis.<sup>(2)</sup>

Se han investigado múltiples fármacos, sin embargo los stents liberadores de sirolimus y paclitaxel han sido los de mejores resultados en la práctica clínica, los más estudiados y comercializados.<sup>(3,4)</sup>

En nuestro laboratorio se han implantado un pequeño número de estos stents, lo cual nos motivó a realizar este estudio, con el objetivo de evaluar la evolución clínica a largo plazo de los stents liberadores de droga en comparación a los stents metálicos convencionales en pacientes intervenidos por nuestro grupo de trabajo. Esta investigación es la primera que aborda el tema en el país.

## MÉTODO.

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo descriptivo con el objetivo de evaluar la evolución clínica de los pacientes con stents liberadores de droga en comparación a los convencionales. De los 279 pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) entre mayo del 2004 y agosto del 2006 en el CIMEQ, se seleccionaron 79 a los cuales se les dilataron 83 lesiones. Se formó un grupo con 34 pacientes (37 lesiones) tratados con un Stent Liberador de Fármacos (SLF), rapamicina (Cypher®, Cordis) o paclitaxel (Taxus®, Boston Scientific) y otro grupo de 46 pacientes (46 lesiones) tratados con Stent Metálico Convencional (SMC), (Cordynamic Apolo® Iberhospitex). Ambos grupos debieron cumplir los siguientes criterios: pacientes con clínica y exámenes no invasivos sugerentes de isquemia, que hayan aceptado participar y que fuera posible realizar el seguimiento. Se excluyeron aquellos con contraindicación a la ingestión de antiagregantes.

Los enfermos fueron evaluados a los treinta días, cada tres meses hasta el año y posteriormente cada 6 meses, por la clínica, electrocardiograma y exámenes

de laboratorio. Si durante el seguimiento reaparecieron los síntomas anginosos se indicaron pruebas no invasivas de isquemia (ergometría, eco-estrés o ganmagrafía) y de ser positivas se realizó angiográfico de nuevo.

La información se obtuvo a partir de la historia clínica y los informes de los procedimientos intervencionistas. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 11.5. Se utilizaron medidas de tendencia central, distribución de frecuencias, cálculos porcentuales, Chi<sup>2</sup> o la probabilidad exacta de Fisher de acuerdo a las frecuencias esperadas en las celdas para la comparación de las variables cualitativas y test de diferencia entre medias independientes para las cuantitativas. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier y el test de rangos logarítmicos (Mantel-Cox) para la comparación entre las curvas. El nivel de significación estadística se fijó en  $\alpha < 0,05$ .

Se respetaron las bases éticas de las investigaciones en seres humanos

## RESULTADOS.

Las características clínicas pre-procedimiento de los enfermos se muestran en la Tabla 1. En ambos grupos predominó el sexo masculino y la edad media fue alrededor de 57 años. El hábito de fumar, seguido de la hipertensión arterial fueron los factores de riesgo más frecuentes. En la mayoría de los pacientes el diagnóstico clínico inicial fue angina estable y se detectó enfermedad de un vaso coronario. No se encontraron diferencias significativas entre ninguna de las características estudiadas, a pesar de no tratarse de un estudio aleatorizado.

En la Tabla 2 se muestran las características angiográficas basales y del proceder de implantación del stent. Aunque en ambos grupos la arteria descendente anterior fue la más frecuentemente tratada, resultó estadísticamente significativa la diferencia entre ambos grupos, 67,6% en el grupo SLF en comparación con 43,5% en grupo SMC,  $p < 0,05$ . En el grupo SLF se implantaron endoprótesis con una longitud media de 23 mm, mientras que en el grupo SMC los stent midieron como promedio 17 mm. ( $p < 0,05$ ).

Tabla 1. Características clínico-basales de los pacientes.

Característica	n (%)	SMC ( n =46 )	SLF ( n =37 )	p*
Edad	m ± DE (años)	57,0±10,9	57,8±10,3	0,755
Masculinos		40 (87,0)	29(78,4)	0,141
Hipertensión arterial		26(56,5)	23(62,2)	0,602
Diabetes Mellitus		7(15,2)	7(18,9)	0,654
Hábito de Fumar		38(82,6)	19(67,6)	0,111
Dislipidemia		13(28,3)	18(48,6)	0,056
IAM previo		19(41,3)	15(40,5)	0,944
<b>Diagnóstico inicial</b>				
Angina estable		34(73,9)	21(56,8)	0,103
Angina inestable		7(15,2)	3(8,1)	0,323
IAM		5(10,9)	9(24,3)	0,103
Reestenosis de stent		0(0,0)	4(10,8)	0,236
<b>Enfermedad coronaria</b>				
un vaso		21(45,7)	20(54,1)	0,447
dos vasos		16(34,8)	8(21,6)	0,189
tres vasos		9(19,6)	9(24,3)	0,601

SMC: Stent Metálico Convencional, SLF: Stent Liberador de Fármacos, IAM infarto agudo del miocardio

Fuente: Ficha de recolección de datos.

La incidencia de complicaciones durante el seguimiento intrahospitalario, fue baja, no estableciéndose diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 3)

El 40,5% de los pacientes del grupo SLF, se quejaron de síntomas anginosos durante el seguimiento, en comparación con solo el 17,4% en el grupo SMC, con una marcada significación estadística,  $p = 0,019$ . Sin embargo, en el grupo de stent convencional el porcentaje de reestenosis demostrada angiográficamente fue de un 8,7%, comparado a un 2,7% en el grupo de stent fármacoactivo, aunque las diferencias no resultaron significativas,  $p = 0,254$ . (Tabla 4)

En ambos grupos de investigación, los pacientes fueron seguidos entre 12 y 39 meses, por más de

dos años. En este período no se establecieron diferencias significativas entre ambos tipos de stent, en cuanto a la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, ni se reportaron trombosis tardía.

En el gráfico 1 se muestra la supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores para ambos tipos de stent hasta los 39 meses. En el grupo SLF el 97,3% de los pacientes sobrevivió a los 24 meses, sin eventos cardíacos mayores, versus el 86,9% en el grupo SMC. Posteriormente se reduce la diferencia entre ambos grupos a solo un 5% a favor de los SLF, la diferencia no resultó significativa ( $p = 0,231$ ).

Tabla 2. Características angiográficas basales y del procedimiento.

	SMC (n=46)	SLF(n=37)	p*
<b>Vía de acceso arterial n (%)</b>			
Braquial derecha	13(28,3)	7(18,9)	0,323
Femoral derecha	32(69,6)	29(78,4)	0,366
Femoral izquierda	0(0,0)	1(2,7)	0,261
Radial derecha	1(2,2)	0(0,0)	0,313
<b>Técnica de implantación n (%)</b>			
Predilatación con balón	33 (71,7)	27(73,0)	0,906
Stent directo	13(28,3)	10(27,0)	0,901
<b>Arteria tratada n (%)</b>			
Coronaria derecha	12(26,1)	8(21,6)	0,336
Circunfleja	14(30,4)	4(10,8)	0,622
Descendente Anterior	20(43,5)	25(67,6)	0,029**
<b>Tipo de lesión n (%)</b>			
A	3(6,5)	0(0,0)	0,114
B1	11(23,9)	6(16,2)	0,388
B2	17(37,0)	12(32,4)	0,667
C	15(32,6)	19(51,4)	0,084
<b>Angiografía Cuantitativa (m ± DE *)</b>			
Diámetro de referencia (mm)	2,82±0,34	2,90± 0,32	0,261
Diámetro luminal mínimo (mm)	0,59±0,48	0,63± 0,57	0,700
Grado de obstrucción (%)	79,28±16,92	78,35 ±20,26	0,820
Diámetro de stent (mm)	2,84± 0,35	2,93± 0,35	0,222
Largo del stent (mm)	17,98± 2,53	23,08± 4,49	0,000**
Presión de impactación (atm)	12,78± 2,54	13,65± 1,87	0,087
Tiempo de impactación (s)	45,11± 23,35	42,46± 19,53	0,582

SMC: Stent Metálico Convencional, SLF: Stent Liberador de Fármacos. Fuente: Ficha de recolección de datos.

Tabla 3. Eventos clínicos durante el seguimiento Intrahospitalario.

Complicaciones	SMC (n=46)	SLF(n=37)	p*
Vasculares periféricas.	0(0,0)	1(2,7)	0,262
Complicaciones Infecciosas	0(0,0)	0(0,0)	-
Oclusión subaguda del stent.	1(2,2)	0(0,0)	0,367
IAM Q	1(2,2)	0(0,0)	0,367

SMC: Stent Metálico Convencional, SLF: Stent Liberador de Fármacos, IAM: Infarto Agudo del miocardio Fuente: Ficha de recolección de datos.

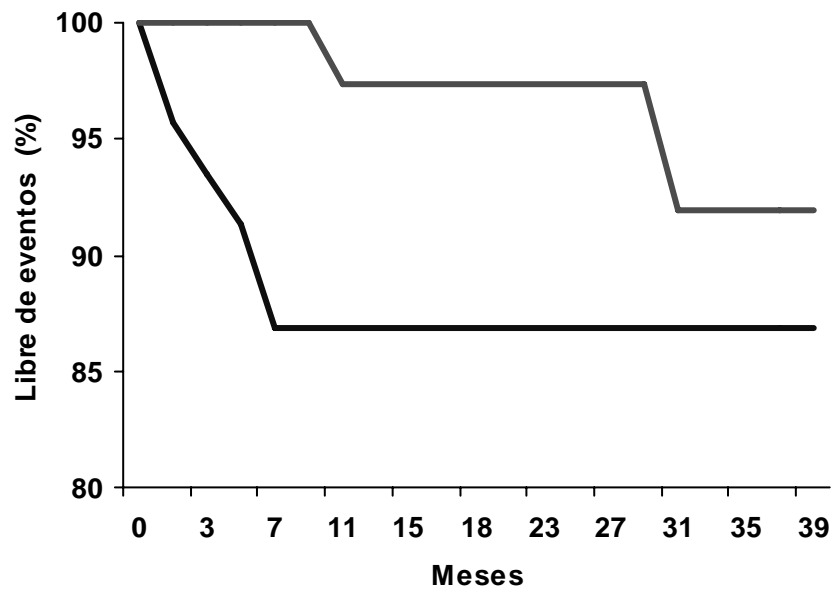
Tabla 4. Necesidad de reestudio angiográfico y reestenosis de stent.

	SMC (n=46)	SLF(n=37)	P*
Síntomas anginosos	8 (17,4)	15 (40,5)	0,019**
Test de isquemia (+)	6 (13,0)	11(29,7)	0.061
Reestudio angiográfico	6 (13,0)	11(29,7)	0.061
Reestenosis de Stent	4 (8,7)	1(2,7)	0,254

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

Fuente: Ficha de recolección de datos.

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



— Stent Metálico Convencional — Stent Liberador de Framacos

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

## DISCUSIÓN.

Las características clínico basales de nuestra casuística son similares a las publicadas por los estudios llamados en el «mundo real». <sup>(5-8)</sup>

En nuestra serie predominaron los stents más largos y las lesiones de la DA. Este resultado coincide con lo publicado por Sánchez y colaboradores <sup>(7)</sup> así como por el grupo de Dussailant. <sup>(6)</sup>

Nuestro trabajo tiene como hallazgo fundamental que se reportan en el grupo SLF menos eventos clínicos mayores, tanto durante el seguimiento intrahospitalario, como en el seguimiento a largo plazo, aunque sin diferencias significativas.

El índice de reestenosis en ambos grupos fue bajo, en el grupo SLF se redujo en un 6% con respecto al grupo SMC. En estudios aleatorizados <sup>(10,11)</sup> los índices de reestenosis tuvieron mayores porcentos de reducción. Este resultado es atribuible a que nuestros pacientes solo fueron reestudiados con angiografía coronaria si reaparecieron los síntomas anginosos y pruebas no invasivas positivas, no de forma rutinaria.

Múltiples investigaciones <sup>(10,11)</sup> que comparan el seguimiento a largo plazo de los stents fármacoactivos con los stents metálicos convencionales se han publicado recientemente, con cuyos resultados coincide nuestro estudio.

Un reporte que incluyó los principales trabajos aleatorizados de los stents liberadores de sirolimus y paclitaxel, publicado por Gregg Stone <sup>(12)</sup>, concluye que la eficacia y seguridad de este tipo de endoprótesis es comparable con la de los stents metálicos convencionales; sin embargo se ha relacionado con un incremento pequeño pero significativo de la trombosis tardía.

A diferencia de estos resultados, en nuestra cohorte no encontramos casos de trombosis tardía en ninguno de los dos grupos.

### Limitaciones.

No se trata de un estudio aleatorizado y no se realizó reestudio angiográfico a todos los pacientes.

## CONCLUSIONES.

Los stents liberadores de drogas redujeron la incidencia de eventos cardiovasculares mayores y reestenosis en comparación con los stents metálicos

convencionales. La supervivencia libre de eventos es mayor en los pacientes tratados con stents fármacoactivos, con tendencia a reducirse la diferencia entre ambos grupos después de los dos años. No se presentaron casos de trombosis tardía en ninguno de los dos tipos de stent.

## Referencias Bibliográficas.

1. Wessely R, Schömig A, Kastrati A. Sirolimus and Paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents similar but different. *J Am Coll Cardio* 2006; 47(4):708-714.
2. Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 2006; 354: 483-95.
3. Hamdan SN. Stents Coronarios y Prevención de Reestenosis: Primera Parte. *MEDICRIT* 2006; 3(3):68-77.
4. Hamdan SN. Stents Coronarios y Prevención de Reestenosis: Segunda Parte: Estrategias. *MEDICRIT* 2006; 3(4):90-99.
5. Sánchez HO, ZaragozaRG, Flores FJ, Jimenez VA, Sánchez-Pazarán JL, Blanco CM, et al. Evolución clínica inmediata y a largo plazo de los stent liberadores de fármacos (TAXUS Y CHYPHER) experiencia institucional. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2005;10(3):45-53.
6. Dussailant N G, Frago M G, Callejas RS, Farias Ch E, Cumsille GMA, Alfredo Ramírez NA, Ugalde PH, et al. Resultados clínicos inmediatos y alejados del implante de stents metálicos no recubiertos. ¿Se justifica un reemplazo total por los stents liberadores de drogas? *Rev Med Chile* 2007; 135: 558-565.
7. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L. Long-Term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007, 356:1009-1019.
8. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbæk H, et al. Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030-9.
9. Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2006;92(5):641-9.
10. García-García HM, Vaina S, Tsuchida K, Serruys PW. Stents liberadores de fármacos. *Arch. Cardiol. Méx* 2006;76(3).
11. Jensen J, Lagerqvist B, Aasa M, Särev T, Nilsson T, Tornvall P. Clinical and angiographic follow-up after coronary drug-eluting and bare metal stent implantation. Do drug-eluting stents hold the promise? *Journal of Internal*

Medicine 2006; 260: 118–124.

12. Stone GW, Moses FW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel-eluting coronary stents. N Engl J Med 2007; 356:998-1008.