



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**“USO DE STENTS PARA TRATAR LESIONES DE NOVO  
EN ARTERIAS CORONARIAS DE PEQUEÑO CALIBRE”  
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. LUIS ALEXANDER MARTÍNEZ GARZÓN**

ASESOR:

DR. JULIO LÓPEZ CUELLAR



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Aprobada por Dr. José Manuel Portos Silva.

Jefe del curso de Cardiología.

Jefe del servicio de Ecocardiografía.

Jefe del departamento de Cardiología.

Dr. Alfredo Sierra Unzueta.

Jefe del departamento de enseñanza e investigación.

Jefe del servicio de terapia intensiva.

Dr. Julio López Cuellar.

Asesor de Tesis.

Adscrito del servicio de Cardiología.

Adscrito del servicio de Cardiología intervencionista.

## DEDICATORIA

### A DIOS

Gracias señor por permitirme disfrutar de mi familia, mi esposa, mi hija y mi carrera. Por concluir una más de las metas que tienes trazadas para mí.

### A MIS PADRES Y HERMANAS

Por su ejemplo, por tanto esfuerzo, apoyo y comprensión durante mi formación como médico y ser humano. Me faltan palabras para expresarles todo mi agradecimiento.

### A MI ESPOSA Y A MI HIJA

Por su apoyo, amor y comprensión incondicional, por todo el tiempo sacrificado para mi formación como cardiólogo.

### AL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA

Dr. Portos, Dr. Hernández, Dr. Gutiérrez Bernal, Dr. López C, Dr. Arce, Dr. Álvarez, Dr. Lozano, Dr. Jarvio, Dr. Viveros y al resto del grupo de cardiólogos y enfermeras de la unidad de cuidados cardiovasculares del Hospital Español por su confianza, apoyo y participación en mi formación como cardiólogo.

### AL DR. LUIS CARLOS BARRIOS

Por haberme enseñado “el gran arte de la medicina” que no está contenida en los libros. Por su apoyo incondicional, su ejemplo y por el ánimo que me dio para buscar las oportunidades de estudio fuera de mi país.

## ÍNDICE GENERAL

1.0	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	Enfermedad arterial coronaria.....	1
1.2	Angioplastia coronaria percutánea.....	1
1.3	Stents coronarios.....	2
1.3.1	Stents con fármacos (Sirolimus y Paclitaxel).....	3
1.3.2	Sirolimus.....	5
1.3.3	Paclitaxel.....	7
1.3.4	Stent CONNOR liberador de Paclitaxel.....	9
1.3.5	Stent liberador de Paclitaxel sin utilización de polímero.....	10
1.4	Programa TAXUS.....	11
1.4.1	Liberación del Paclitaxel del polímero Translute.....	12
1.4.2	TAXUS I.....	13
1.4.3	TAXUS II.....	13
1.4.4	TAXUS III.....	14
1.4.5	TAXUS IV.....	15
1.4.6	TAXUS V.....	16
1.4.7	TAXUS VI.....	17
1.5	Reestenosis.....	18
1.5.1	Patogénesis de la reestenosis.....	20
1.5.2	Componentes mecánicos de la reestenosis.....	21
1.5.3	Reestenosis en vasos de pequeño calibre.....	22
1.5.4	Prevención de la reestenosis en los vasos pequeños.....	22
1.5.5	Stents en los vasos pequeños.....	23
1.5.6	Intervención farmacológica.....	25
1.5.7	Evolución estructural en los stents.....	26

1.5.8 Aspectos relacionados a la técnica de implante.....	28
1.5.9 Stents liberador de medicamentos.....	29
1.5.10 Estudios clínicos con el stent con Sirolimus.....	30
1.5.11 Estudios clínicos con el stent con Paclitaxel.....	34
2.0 Planteamiento del problema.....	35
3.0 Hipótesis.....	35
4.0 Objetivos.....	35
4.1 Objetivo general.....	35
4.2 Objetivo particular.....	35
5.0 Material y métodos.....	36
5.1 Angioplastía y colocación de stents.....	36
6.0 Análisis estadístico.....	37
7.0 Resultados.....	38
8.0 Conclusiones.....	41
9.0 Referencias bibliográficas.....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS

EAC	Enfermedad arterial coronaria
FVT	Fracaso del vaso tratado
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
IAM	Infarto agudo al miocardio
ICP	Intervención coronaria percutánea
IVUS	Ultrasonido intracoronario
MACE	Eventos cardíacos adversos mayores
RIS	Restenosis intrastent
RLT	Revascularización de la lesión tratada
SICA	Síndrome coronario agudo
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

## 1.0 INTRODUCCIÓN

### 1.1 ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

La enfermedad cardiovascular es la causa de mortalidad mas frecuente en todo el mundo. De estas muertes la mitad se debe a enfermedad arterial coronaria. Aunque la incidencia incluso ha aumentado, la sobrevida posterior al infarto al miocardio ha mejorado en razón al tratamiento medico e invasivo, sin embargo, permanece siendo la principal causa de muerte en las sociedades occidentales. En México la enfermedad coronaria es la principal causa de mortalidad en adultos y es causa de invalidez y mortalidad tardía.<sup>(1)</sup>

Los síndromes coronarios agudos constituyen una entidad nosológica de gran prevalencia e impacto, siendo la causa de muerte mas frecuente a nivel mundial <sup>(2)</sup>. Solamente en los Estados Unidos estos síndromes causan 466.000 muertes por año <sup>(2)</sup>. La utilización del tratamiento invasivo en el contexto de este síndrome clínico se ha incrementado con el tiempo, representando mas de 50% de las intervenciones coronarias en nuestros días<sup>(2)</sup>.

### 1.2 ANGIOPLASTÍA CORONARIA PERCUTÁNEA

Desde la primera angioplastia coronaria percutanea en 1977 realizada por Andreas Gruentzig <sup>(3)</sup> el tratamiento percutaneo de la enfermedad arterial coronaria viene presentando un continuo mejoramiento técnico y en la actualidad es la primera técnica de revascularizacion en todo el mundo, con una creciente expansión en sus indicaciones y, al mismo tiempo, una significativa mejoría de resultados <sup>(4)</sup>.



Con el perfeccionamiento de la técnica y la sistematización de la asociación farmacológica antiplaquetaria adjunta, hubo una importante reducción de la trombosis de la prótesis y de las posibles complicaciones hemorrágicas derivadas de la anticoagulación prolongada <sup>(5)</sup>.

### 1.3 STENTS CORONARIOS

La prótesis endocoronaria o *stent* es un gran avance en el campo del intervencionismo coronario. La utilización de prótesis endovasculares se remonta a 1912, cuando Alexis Carrel utilizó tubos de cristal en la aorta torácica de perros para mantener el vaso permeable <sup>(6)</sup>.

El uso de estas prótesis por vía percutánea fue propuesto inicialmente por Charles T. Dotter en 1964, para mantener la permeabilidad vascular a largo plazo. Posteriormente Dotter et al. aplicaron el término *stent* en la descripción de una técnica experimental de injertos de alambre en espiral sobre arterias femorales y poplíteas de perros sanos <sup>(6)</sup>.

Los primeros stents se montaban coaxialmente sobre la guía de angioplastia y eran posicionados por un catéter que los empujaba. Las dimensiones de estos stents, pre y postimplantación, eran iguales por lo que era el tamaño del vaso el que limitaba su implantación. Al no lograrse resultados satisfactorios, el stent fue relegado, hasta que, en 1983, el mismo Dotter utilizó con éxito alambres de nitinol (una aleación de níquel y titanio) <sup>(6)</sup>.

Posteriormente en 1984, Maas et al. utilizaron alambres expandibles intravasculares de acero. Con la aplicación de un dispositivo de torsión se reducía el diámetro del alambre permitiendo el avance y posicionamiento de la prótesis <sup>(6)</sup>.

La idea de utilizar un balón sobre el cual se montaba el stent para la realización simultánea de la dilatación y liberación del stent fue introducida por Palmaz et al. En 1985.

La aplicación de esta tecnología en el sistema de arterias coronarias se llevo a cabo en 1987 por Jacques Puel (Toulouse, Francia) seguido por Ulrich Sgwart. (Laussane, Switzerland) 4. posteriormente ambos autores publicaron la implantación de 24 stents autoexpandibles en arterias coronarias de 19 pacientes, por lo que la Food and Drug Administration (FDA) dio su aprobación para el inicio de estudios en fase I en Estados Unidos con la utilización de stents expandibles sobre un balón.

En los siguientes años la utilización del stent fue generalizándose, lo que hizo de la angioplastia la intervención más común y efectiva.

### 1.3.1 STENTS CON FÁRMACOS (SIROLIMUS Y PACLITAXEL)

La superficie del stent esta en contacto directo con la sangre durante las primeras dos a cuatro semanas después de implantado el stent y posteriormente en contacto con la proliferación intimal tisular.

El metal causa una intensa respuesta proliferativa y ya esta demostrado que es un factor que afecta el grado de adhesión y agregación plaquetaria, y de la activación del factor XII <sup>(7)</sup>.

En la manufactura de los stent cubiertos se combinan las características físicas del stent con propiedades hipotrombogénicas de las cubiertas, que son debidas a una superficie muy lisa y a sus características electroquímicas.

La reestenosis, talón de Aquiles de la angioplastia es todavía un fenómeno desconocido. Los mecanismos básicos de la biología molecular a nivel del vaso están siendo reconocidos en los últimos años, siendo aceptados hasta el momento tres mecanismos patológicos primarios o mayores: el *elastic recoil*, la proliferación intimal y la remodelación arterial <sup>(6)</sup>.

La etiología de la reestenosis intrastent es el daño mecánico arterial y la respuesta inflamatoria aguda y crónica de la pared del vaso. Posteriormente la aparición de citokinas y factores de crecimiento promueve la activación de la migración de células musculares lisas y su proliferación.

En los últimos años el interés científico en la liberación local de fármacos que inhiben la proliferación de la intima para prevenir la reestenosis después de la intervención coronaria percutánea, específicamente fármacos de la familia de Rolimus y Paclitaxel.

Esta idea de usar agentes antiproliferativos para frenar la respuesta arterial es segura y eficiente y ya ha sido probada en distintos estudios *in vivo*.

Sin embargo, la reacción inflamatoria inducida por el polímero y la no completa absorción del polímero en el tiempo es una seria limitación para el uso generalizado de los stents farmacológicos.

El retardo de la reendotelización causa una persistente exposición de la superficie coronaria trombogénica, con riesgo de trombosis tardía del stent <sup>(6)</sup>.

### 1.3.2 SIROLIMUS

También conocido 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 macrolido natural y potente agente inmunosupresor, eficaz para mantener la supervivencia de injertos en muchos modelos animales de trasplantes.

La rapamicina es un fármaco aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en los Estados Unidos en septiembre de 1999, para la prevención del rechazo de trasplante renal. Pertenece a la misma clase de la 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.

La inhibición de la mTOR impide la proliferación de células T, inhibiendo la progresión del ciclo celular de la fase G1 para S<sup>(7)</sup>.

La proteína mTOR es una importante enzima reguladora del ciclo celular, y su inhibición por la Rapamicina provoca varios efectos importantes, entre los que se incluyen:

- Inhibición de la traducción del RNA m que codifica proteínas esenciales para la progresión del ciclo celular;
- Inhibición de antígenos nucleares esenciales para la replicación del DNA;

- Bloqueo de la transcripción de IL 2 en células T;
- Inhibición de la enzima de complejos esenciales para la progresión celular.

Por lo tanto, la rapamicina actúa por un mecanismo distinto al de otros medicamentos inmunosupresores que inhiben solamente la síntesis de DNA, como, por ejemplo la Azatioprina. Debido a su mecanismo de acción único, la rapamicina es sinérgica con la ciclosporina A, y presenta menor toxicidad que otros agentes inmunosupresores.

La acción antiproliferativa de la rapamicina no está limitada a las células T. Fue demostrado que el fármaco también previene la proliferación de células musculares lisas en ratones y seres humanos *in Vitro*. Así las repuestas inflamatorias e hiperproliferativas de células musculares lisas que ocurren después del daño arterial y del implante de *stents* podrían ser inhibidas por la rapamicina.

Para evaluar la eficacia de la rapamicina en reducir la hiperplasia intimal después del implante del *stent*, fueron realizados estudios preclínicos en modelos animales. En cortes histológicos de arterias de estos animales, en un periodo de 28 días posteriores al implante, no revelaron ninguna anomalía, como hemorragia, necrosis de la capa media, aneurisma, inflamación exacerbada o retardo de la endotelización. Además de eso, hubo una reducción del 50% en la proliferación neointimal en los *stents* liberadores de medicamentos, así como en los grados de inflamación cuando fueron comparados al *stent* sin medicamentos.

La eficacia de un *stent* liberador de medicamentos para la prevención de la reestenosis esta limitada a la biocompatibilidad del polímero, a las acciones farmacológicas eficientes en la reducción de la proliferación de células musculares lisas y a una baja toxicidad local del fármaco. Además de esas propiedades del polímero y del fármaco, es fundamental que el *stent* sea de fácil implante y adecuado para recibir los otros dos componentes <sup>(8)</sup>.

Estudios aleatorizados han demostrado que los stents con sirolimus son eficaces para reducir la incidencia de reestenosis y reintervenciones cuando son comparados con los stents no recubiertos.

Están disponibles par su uso rutinario en Europa y en América Latina desde el 2002 y en los Estados Unidos desde el 2003. Diversos registros han sido conducidos desde entonces con la intención de evaluar el desempeño de estos dispositivos en el “mundo real”, donde el tratamiento de casos complejos es frecuentemente necesario.

### 1.3.3 PACLITAXEL

Es un fármaco lipofílico originalmente aislado de la corteza de un árbol de baya (*taxus Brevifolia*) de una isla del pacifico, con potente actividad antitumoral, aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de ovario. Mediante la estabilización del cito esqueleto, este fármaco interrumpe la mitosis celular, retarda la migración celular y actúa como inmunomoduladora, dando como resultado una importante inhibición de la proliferación celular <sup>(9)</sup>.

El paclitaxel interfiere con el proceso celular al alterar la función de los microtubulos, afectando la mitosis, la proliferación celular y la migración celular, produciendo que la célula permanezca en un estado viable, pero de forma citostática. Por lo tanto interrumpiendo la cascada de eventos de la reestenosis en múltiples niveles. En la búsqueda de nuevas terapias para evitar o disminuir la reestenosis, se inicio el estudio de esta droga en el músculo liso vascular, con resultados prometedores <sup>(15)</sup>.

Estudios *in vivo* han demostrado que el paclitaxel ejerce un potente efecto en la reparación vascular después del daño, reduciendo la migración de células musculares lisas de la pared arterial en un 50% a 0,5 ng/ml y en un

100% a 100ng/ml de concentración plasmática del fármaco. La administración sistémica de paclitaxel en ratas por cinco días (con un pico de concentración plasmática de 50 a 60 ng/ml) reduce el área de hiperplasia neointimal en 70% luego de 11 días de sometida a una injuria en la arteria carótida.

Existen varias formulaciones de paclitaxel y sus derivados están siendo actualmente evaluados con o sin polímero.

#### QuaDs-QP2 *Stent*

El *stent* recubierto con QP2, contiene una serie de múltiples reservorios de poli acrilato donde el medicamento es cargado (alrededor de 3.200 nanogramos). En un registro de 15 pacientes con lesiones “de novo”, su implante demostró una marcada seguridad y eficacia (05 de reestenosis binaria y cinco veces menor proliferación neointimal que un *stent* no recubierto por ultrasonografía intracoronaria o IVUS) <sup>(10)</sup>, sin embargo, en el estudio SCORE

(n=266) el implante de QuaDS-QP2 estuvo asociado a una tasa inaceptable de efectos adversos a corto plazo (trombosis intra-stent 5.5%), resultados que llevaron a una interrupción precoz del estudio <sup>(11)</sup>. Además, en un grupo de 15 pacientes con reestenosis intrastent que recibieron doble inhibición antiplaquetaria por seis meses, el implante de

QuaDS-QP2 demostró una tasa razonable de reestenosis intrastent a los seis meses (13.3%), elevándose a 61.5% a los 12 meses. Estos desalentadores resultados llevaron a la discontinuación de su evaluación en el contexto de la reestenosis coronaria.

#### 1.3.4 STENT CONNOR LIBERADOR DE PACLITAXEL

El estudio multicéntrico PISCES (n=191) es un registro que evaluó el stent CONNOR liberador de Paclitaxel. El complejo sistema de liberación utilizado consiste en cientos de reservorios con capacidad de liberación de uno o más medicamentos de forma uni (hacia la pared) o bidireccional (hacia la pared y la luz). Existen seis diferentes formulaciones de acuerdo a la dosis (10 vs 30 nanogramos) y velocidad de liberación (lenta, moderada y rápida a treinta/diez/cinco días, respectivamente) del fármaco. El punto final primario es de eventos combinados a cuatro meses. El punto final secundario es pérdida tardía intrastent y reestenosis intrastent por angiografía cuantitativa y volumen neointimal por IVUS. Todas las formulaciones resultaron seguras, mientras que la liberación lenta (10 y 30 nanogramos liberados en 30 días) fue la más eficaz. La tasa de RIS, en los grupos de 10 (n=39) y 30 nanogramos (n=30) fue de 0% y 3.7%, mientras que la tasa de RLT fue de 2.6% y 3.3%.



La pérdida tardía fue de 0.38 y 0.30 mm, resultando en un porcentaje de obstrucción por IVUS de 7% y 5.1%, respectivamente.

Estos favorables resultados han derivado en dos nuevos estudios: el COSTAR y el EUROSTAR evaluando el mismo sistema de liberación, pero en un stent CONNOR con cromo cobalto.

### 1.3.5 STENT LIBERADOR DE PACLITAXEL SIN UTILIZACIÓN DE POLIMERO.

En el estudio ELUTES (*European Evaluation of Paclitaxel-Eluting stent*)<sup>(12)</sup> que comparo el stent V-Flex Plus PTX (Cook, Inc) cargado con cuatro diferentes dosis de paclitaxel (0.2, 0.7, 1.4, y 2.7 nanogramos/mm<sup>2</sup>) *versus* un *stent* sin medicamentos para el tratamiento de lesiones coronarias “de novo”. Los *stents* fueron impregnados directamente (sin polímero) con paclitaxel: los pacientes (n=180) fueron aleatorizados de forma homogénea en cinco grupos dependiendo de la dosis utilizada. Se observo un efecto de pérdida tardía dosis-dependiente: 0.1 mm en el grupo de alta dosis de paclitaxel, 0.47 y 0.5 mm con dosis intermedia, y 0,7 mm con dosis bajas y placebo. La tasa anual de eventos adversos cardiacos fue similar en todos los grupos. Este sistema de liberación de paclitaxel es actualmente aprobado en Europa.

El estudio ASPECT<sup>(13)</sup> (Asian Paclitaxel-Eluting Clinical Trial, n=180) comparo al *stent* supra-G impregnado directamente con dos dosis diferentes de paclitaxel (1,3 y 3,1  $\mu$ /mm<sup>2</sup>) *vs* placebo. A los seis meses, la pérdida tardía fue de 0,29 mm en el grupo de las dosis altas *versus* 0,57 y 1,04 mm para los

grupos de dosis bajas y placebo, respectivamente. El volumen de hiperplasia neointimal fue de 12, 18 y 31 mm<sup>3</sup>, y la tasa de RIS fue de 4%, 12% y 27% para los grupos de dosis alta, dosis baja y placebo, respectivamente. A los 12 y 24 meses, la tasa de MACE y revascularización de la lesión tratada (RLT) fue similar entre los grupos.

El estudio PATENCY (*Paclitaxel-Eluting Stent for Cytostatic Prevention of Reestenosis*, n=50) compare el *stent* Logic PTX impregnado directamente con paclitaxel (2.0 µ/mm<sup>2</sup>) *versus* *stent* sin medicamentos para el tratamiento de lesiones coronarias “de novo”. No se reportaron trombosis intrastent a los nueve meses, pero la tasa de RIS fue elevada y similar entre los dos grupos (38% y 35% para el grupo con medicamento y placebo, respectivamente).

El estudio multicentrico DELIVER (14) (n=1043) comparo el *stent* Multilink Penta impregnado directamente con 3µ/mm<sup>2</sup> de paclitaxel, utilizando técnicas de modificación de la superficie del *stent*, con el *stent* sin medicamentos en lesiones coronarias “de novo”. A los seis meses de seguimiento, se observaron similares tasas de RLT, RIS y una mayor pérdida tardía intrastent e intrasegmento en grupo paclitaxel que en el grupo placebo.

#### 1.4 PROGRAMA TAXUS

Boston Scientific Corp. Ha iniciado el programa TAXUS, que comprende una serie de seis estudios aleatorizados (>1900 pacientes) utilizando el *stent* NIRx (TAXUS I-II-III) o el Express (TAXUS IV-V-VI) recubiertos con una dosis baja de paclitaxel (1,0 µ/mm<sup>2</sup>).

El vehículo utilizado para cargar el fármaco en el programa es el Poly (Lactide-co-E-caprolactone) copolimero o translute, polímero tipo monocapa no erosionable con gran compatibilidad vascular. Recientes estudios en animales han demostrado que el translute no está asociado a una mayor respuesta inflamatoria, ni a una exagerada proliferación neointimal<sup>(14)</sup>.

Además, su utilización en stent no retrasa el fenómeno de regeneración endotelial, lo cual es especialmente importante ya que la reendotelización es vital para la prevención de trombosis intrastent tanto a corto como mediano plazo. Evaluaciones *in vivo* con stents revestidos con paclitaxel aplicando como vehículo el translute han demostrado una potente acción antiproliferativa.

#### 1.4.1 LIBERACIÓN DEL PACLITAXEL DEL POLÍMERO TRANSLUTE

La liberación del fármaco consta de dos fases: 1- fase de liberación tipo explosiva (primeros dos días) y 2- fase de liberación baja ( $\approx$  10 días).

Los stents Taxus están revestidos con dos tipos de formulaciones de liberación del medicamento: la lenta o SR-TAXUS y la moderada o MR-TAXUS. Si bien las dos formulaciones son cargadas de manera similar, la liberación MR-TAXUS libera 8 veces más medicamento en los primeros diez días que la SR-TAXUS. Esto se debe a que el polímero en la SR-TAXUS es tres veces más grueso que en la MR. En la MR-TAXUS, la liberación total alcanzada es de 22% de la dosis total cargada *versus* solo 10% con la SR-TAXUS, mientras que el resto del medicamento permanece cargado del polímero de forma indefinida.

### 1.4.2 TAXUS I

El estudio fue diseñado para evaluar la seguridad y y posibilidad de implantar el stent NIRx recubierto con 85 $\mu$  de paclitaxel en arterias con lesiones cortas (< 15 mm) en vasos de 3 a 3.5 mm de diámetro. Este estudio aleatorizo un total de 61 pacientes en tres centros de Alemania desde septiembre del 2000 a febrero del 2001, con seguimiento a seis, doce meses y, luego de forma anual, por un espacio de cinco años. Todos los pacientes fueron evaluados de forma angiográfica y por IVUS a los seis meses de seguimiento siendo repetida dicha evaluación a los 24 meses solo en el grupo TAXUS. El objetivo fue la tasa de MACE en los primeros treinta días.

A los seis y doce meses de seguimiento, la tasa de eventos fue de 0% y 3%, respectivamente, para el grupo TAXUS y de 7% y 10%, respectivamente, para el grupo control (p=NS). No se observaron eventos adicionales a los 24 meses de seguimiento en el grupo TAXUS. El análisis angiográfico revelo diferencias significativas en la tasa de RIS así como en el grado de pérdida tardía observado a los seis meses de seguimiento. A los 24 meses, la perdida tardía fue de 0.25 y no se observaron reestenosis angiográfica en el grupo TAXUS. En cuanto al análisis ultrasonográfico a los 24 meses, no hubo un aumento significativo del volumen neointimal en el grupo TAXUS. <sup>(16)</sup>

### 1.4.3 TAXUS II

Aleatorizado, doble ciego, se evaluó la seguridad y eficacia de las dos formulaciones diferentes de paclitaxel del sistema TAXUS NIRx. Los criterios de inclusión y de exclusión fueron similares a los del TAXUS I.

Este estudio demostró similar eficacia de las dos formulaciones de liberación controlada por polímero de paclitaxel, observándose una reducción marcada de la proliferación neointimal (64% por IVUS), traduciéndose en una disminución de la reestenosis angiográfica de >70% y de la tasa de eventos cardiacos adversos mayores en 50%. El TAXUS II sugiere que la SR\_TAXUS es la formulación efectiva con menor toxicidad de paclitaxel, tomándose como una formulación potencialmente ideal para futuros estudios comprendidos en el programa TAXUS <sup>(17)</sup>.

#### 1.4.4 TAXUS III

Se reporta la experiencia inicial del implante del stent TAXUS NIRx en 28 pacientes con reestenosis intrastent. El estudio incluyo pacientes con lesiones de RIS de <30 mm de longitud en vasos entre 3.0 y 3.5 mm, excluyendo solamente pacientes con infarto reciente, insuficiencia renal, disfunción ventricular severa. En el seguimiento, la perdida angiográfica tardía fue de 0.54 mm, siendo de solo 0.20 y 0.11 para los bordes proximal y distal, respectivamente. De los pacientes con seguimiento angiográfico 16% desarrollaron reestenosis. A los doce meses de seguimiento, se observo una tasa de eventos cardiacos adversos mayores de 29%, de los cuales siete fueron debido a nueva RLT. El análisis ultrasonográfico coronario tardío derivó en dos RLT debido a la subexpansión o mal exposición del stent. Tal vez, la información más relevante del estudio fueron sus enseñanzas que posteriormente demostraron ser muy instrumentales para el adecuado implante con stents farmacológicos: 1. cuando es necesario el implante de mas de un stent, es recomendado no dejar *gaps* entre los stents, y en lo posible, no implantar un stent no recubierto junto con un stent liberador de medicamentos;

2. cubrir de forma completa la lesión y evitar traumatizar los vasos en áreas que no serán cubiertas por el stent liberador de medicamentos <sup>(18)</sup>.

#### 1.4.5 TAXUS IV

Este estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego evaluó la eficacia de liberación de SR-TAXUS utilizando como plataforma el stent Express en un grupo de pacientes con lesiones mas complejas que en el TAXUS II.

Se incluyeron pacientes con lesiones de novo entre 10 y 28 mm de longitud y de 2.5 a 3.75 mm de diámetro. El seguimiento clínico de los pacientes fue 1, 4, 9 y 12 meses, luego anualmente por un intervalo de cinco años. Seguimiento angiográfico y ultrasonográfico a los 9 meses fue realizado en un subgrupo preespecificado al principio del estudio (n=732 y n=268 para angiografía y IVUS, respectivamente). La tasa de RLT, RVT y fracaso del vaso tratado (FVT) a los nueve y doce meses de seguimiento fue menor en el grupo TAXUS que en el control. La superioridad del grupo TAXUS en relación a la tasa de RLT se observo tanto en diabéticos (4.8 versus 17.4%,  $p<0,001$ ) como no diabéticos (2.4 versus 9.8%,  $p<0.001$ ) y tanto en vasos pequeños (17.5 versus 3.3%,  $p<0.001$ ) como vasos  $>3.0$  mm (9.4 versus 2.7%, $p<0.001$ ). La longitud de la lesión tampoco afecto la efectividad del stent TAXUS. La pérdida tardía y la tasa de reestenosis binaria fue significativamente menor en el grupo TAXUS. Además, resulta interesante resaltar que se observo menor efecto de borde en el grupo TAXUS que en los controles.

Este estudio expandió las indicaciones del implante de stent TAXUS a lesiones mas extensas, demostrando ser segura y eficaz en lesiones mas complejas (vasos finos, lesiones largas) <sup>(19)</sup>.

#### 1.4.6 TAXUS V

El estudio multicentrico aleatorizado TAXUS V en lesiones “*de novo*” incluyo un total de 1108 pacientes con lesiones coronarias entre 10 y 46 mm de longitud y 2,25-4,0 mm de diámetro, utilizando el stent Express. Con un seguimiento angiografico completo y subgrupos garantizados con stent 2,5 (n=200) y 4 mm (n=200) de diámetro y de lesiones >26 mm (n=200).

Comparado con stents de metal el TAXUS en el seguimiento a 9 meses dedujo la tasa de revascularizacion del vaso tratado de 15.7% a 8.6% ( $p<0.001$ ) y revascularizacion tardía de 17.3% a 12.1% ( $p=0.02$ ). Tasas similares fueron observadas para muerte cardiaca o infarto al miocardio (5.5% para el grupo de stent metal versus 5.7% para stent TAXUS). La reestenosis angiográfica se redujo de 33.9% a 18.9% en el total de los pacientes, incluyendo pacientes que recibieron stents de 2.25 mm (49.4% vs 31.2%;  $p=0.01$ ), stents de 4mm (14.4% vs 3.5%;  $p=0.02$ ), y múltiples stents (57.8% vs 27.2%;  $p< 0.001$ ).

Comparado con el stent metal el implante del stent TAXUS en pacientes con lesiones complejas reduce la reestenosis clínica y angiográficamente <sup>(20)</sup>.

### 1.4.7 TAXUS VI

Estudio multicéntrico diseñado para evaluar la efectividad del stent TAXUS Express en lesiones coronarias complejas. Para garantizar una potente inhibición de la proliferación, se escogió la formulación con mayor liberación de droga, la MR-TAXUS (33 $\mu$ ). En las características angiográficas básicas la longitud promedio de la lesión fue >20 mm y 50% de los pacientes tenían lesiones tipo C.

La tasa de RVT a los 9 meses, objetivo primario del estudio, fue de 9.1% y 19.4% (53% reducción,  $p=0.0027$ ) Para el grupo TAXUS y placebo, respectivamente. Esta reducción significativa se debió principalmente a una reducción de 64% de la tasa de RLT (6.8% vs 19.8%,  $p=0.0001$ ). Esta superioridad se observó también en subgrupos de alto riesgo de estenosis binaria como vasos <2.5 mm (5% versus 29.7%, 83% de reducción,  $p=0.0003$ ), lesiones mayores de 26 mm de longitud (4.4% versus 26.3%, 83% de reducción,  $p=0.0009$ ), diabéticos (2.6% versus 22%, 88% de reducción,  $p=0.01$ ).

La amplia superioridad del stent TAXUS demostrada en el estudio TAXUS VI provee las bases para la expansión de las indicaciones del uso del stent TAXUS a lesiones de mayor complejidad <sup>(21)</sup>.



## 1.5 REESTENOSIS

La trombosis del stent y la reestenosis son los dos problemas de mayor importancia clínica en los procedimientos de angioplastia coronaria.

Los procedimientos que limitan la reestenosis incluyen terapias farmacológicas, terapias génicas, radiación y los esenciales dispositivos mecánicos.

La introducción de los stents, el más significativo progreso en la cardiología intervencionista, ha reducido sensiblemente la tasa de reestenosis, siendo utilizado actualmente en más del 90% de los procedimientos intervencionistas coronarios.

El stent previene la reestenosis eliminando la remodelación negativa y la retracción elástica, sin embargo incrementa la hiperplasia intimal.

La reestenosis después del implante de stent es alta, de 30% y un poco mayor en pacientes diabéticos, en lesiones largas y bifurcación, en vasos de menos de 3 mm de diámetro, esta disminuyó a menos del 4%, después de los reportes del stent liberador de medicamentos.

La mayor limitación de la ICP se encuentra en la posibilidad de recurrencia de la lesión coronaria previamente tratada <sup>(5,11,13)</sup>. A pesar que las endoprótesis hayan reducido en forma significativa este fenómeno, la reestenosis intrastent presenta un importante impacto clínico, sobretodo por la necesidad de una nueva revascularización, especialmente en los subgrupos de pacientes en los cuales esta incidencia es mas elevada <sup>(22, 23)</sup>.

Los pacientes con vasos de pequeño calibre se encuadran en esta cuestión. Frecuentemente asociados a la presencia de Diabetes mellitus y a la enfermedad coronaria difusa, este subgrupo, aun en nuestros días, constituye un escenario desafiante para la revascularización percutánea debido a las altas tasas de reestenosis en el seguimiento tardío <sup>(24)</sup>.

Además de eso, los pacientes con vasos pequeños, casi nunca considerados para el tratamiento endovascular, representan hoy un gran contingente de los procedimientos intervencionistas, correspondiendo hasta 40% de los procedimientos de revascularización percutánea <sup>(25)</sup>.

La reestenosis coronaria está definida por el hallazgo de una lesión obstructiva superior al 50% en una angiografía de seguimiento, en el lugar tratado previamente por la intervención percutánea. Cuando la reestenosis angiográfica es acompañada de manifestaciones clínicas y/o de la presencia de isquemia miocárdica, los pacientes son rotulados como portadores de reestenosis clínica, y en general necesitan de una nueva revascularización de la lesión-blanco.

Después del implante del stent, la definición de la reestenosis engloba el hallazgo de la lesión obstructiva superior al 50% en el segmento intrastent y/o en las márgenes de la endoprotesis, ya sea en los 5 mm proximales y/o en los 5 mm distales, lo que conjuntamente se denomina segmento de la lesión tratada <sup>(26)</sup>.

De forma general, los factores que predisponen a la reestenosis pueden ser relacionados al paciente (diabetes mellitus, angina inestable o insuficiencia renal crónica en hemodiálisis), a vaso o a la lesión blanco (tamaño del vaso, extensión de la lesión, localización ostial de la lesión y oclusión del vaso), o también al resultado del procedimiento (utilización de múltiples stents y un diámetro luminal mínimo después del procedimiento).

Vale resaltar que los principales predictores de reestenosis después de los stents, como la diabetes, la extensión de la lesión-blanco y el tamaño del vaso presentan también un efecto de interacción, y esta debe ser aun importante consideración en las indicaciones rutinarias de las intervenciones coronarias.

### 1.5.1 PATOGÉNESIS DE LA REESTENOSIS

La recurrencia de la obstrucción en el proceso de la cicatrización después de la ICP, como demuestran los estudios histopatológicos y aquellos *in vivo* por medio de ultrasonido intracoronario, envuelve tres mecanismos básicos: retracción elástica aguda, remodelamiento negativo crónico y la hiperplasia intimal<sup>(27)</sup>.

Este complejo proceso de cicatrización es la repuesta del vaso frente al trauma de la dilatación de la lesión coronaria a través del balón o del stent. Se inicia después de la injuria endotelial, con la exposición de las capas mas profundas del vaso, y consecuentemente la activación, la adhesión y la agregación plaquetaria, con formación del trombo mural, señalizando la primera etapa de cicatrización. En los días siguientes, ocurre el reclutamiento de macrófagos y neutrofilos, predominando una intensa reacción inflamatoria.

En el primer mes después de la dilatación siguen reacciones moleculares envolviendo a diversos mediadores, como las citocinas y los factores de crecimiento, con gran estímulo a la migración y proliferación de células de la capa muscular y la síntesis de matriz extracelular. Este proceso tiene efecto máximo entre el tercer y el sexto mes, cuando se consolida la reparación del lugar tratado. El resultado es una neointima compuesta de matriz extracelular, macrófagos y principalmente, células de la muscular lisa, pudiendo, en la dependencia de la magnitud de la respuesta, llevar a un estrechamiento significativo de la luz arterial, configurándose la reestenosis.

### 1.5.2 COMPONENTES MECÁNICOS DE LA REESTENOSIS

Los stents coronarios promoviendo la sustentación mecánica continuada de la pared del vaso prácticamente eliminan la retracción elástica aguda y el remodelamiento crónico, principales mecanismos de reestenosis después de la angioplastia con balón. De hecho, en la evolución después de la dilatación con el balón, los componentes mecánicos son responsables por 70% de la reducción del área luminal. Cuando es comparada al balón, la respuesta de hiperplasia observada con los stents es más intensa, una vez que la prótesis, para ser implantadas, causan un daño mayor a la pared vascular y, con esto, una respuesta reparativa más acentuada. Con todo, debido a la mayor ganancia luminal aguda promovida por las endoprótesis, esta hiperplasia es relativamente mejor acomodada en el vaso que cuando se actúa con el balón. Esta es la razón de la menor reestenosis con los stents.

Así, la reestenosis intrastent es prácticamente debida a la formación de tejido cicatricial, o sea, a la hiperplasia intimal<sup>(28)</sup>.

### 1.5.3 REESTENOSIS EN VASOS DE PEQUEÑO CALIBRE

En diversos estudios empleando la angiografía coronaria cuantitativa, así como las medidas de hiperplasia intimal con el ultrasonido, no encontramos correlación entre la respuesta cicatricial y el tamaño del vaso. Así cuando se comparan vasos con diferentes diámetros de referencia observamos que la pérdida tardía es semejante en todos los grupos y la reestenosis esta directamente relacionada a la disminución del tamaño del vaso. La explicación para esto se encuentra simplemente en la dificultad de acomodación de la hiperplasia intimal en los pequeños vasos, que acaba en gran proporción de los casos comprometiendo la luz arterial en más del 50%. En vasos grandes esta respuesta reparadora, a pesar de promover algún estrechamiento luminal tardío, presenta una menor reducción proporcional de la luz arterial, y consecuentemente menor reestenosis. Así, la misma cantidad de tejido reparador puede promover impactos distintos en las dimensiones lumbales, de acuerdo con el diámetro del vaso <sup>(29)</sup>.

### 1.5.4 PREVENCIÓN DE LA REESTENOSIS EN LOS VASOS PEQUEÑOS

Varios estudios de ICP en vasos pequeños probaron la posible influencia de algunas variables en la prevención de la reestenosis, que como se vio es relativamente elevada en estos pacientes. Teóricamente, una pequeña reducción de la hiperplasia intimal y/o el mejoramiento del resultado angiográfico con el mayor alargamiento luminal posible podrían tener impacto en los resultados tardíos.

### 1.5.5 STENTS EN LOS VASOS PEQUEÑOS

A pesar de la existencia de varios estudios aleatorizados el balón *versus* el *stent* en pacientes con vasos pequeños, hasta ahora encontramos cuestionamientos sobre el empleo de la endoprótesis en este escenario, en función de los resultados heterogéneos de la literatura.

Posiblemente, la reducción absoluta de la reestenosis en los vasos menores es inferior a las de los vasos grandes, y algunos estudios pueden haber subestimado el tamaño de la muestra necesaria para demostrar esta diferencia. Además de esto, observamos en estos estudios aleatorizados un elevado nivel de cruzamientos de pacientes tratados con balón que pasaron para tratamiento con *stent*, comprometiendo el análisis realizado, en estos casos, por intención de tratamiento. Adicionalmente, la selección de pacientes de bajo riesgo en algunos estudios puede haber permitido la obtención de buenos resultados con el balón, aproximándolos a los obtenidos con el *stent*. Mientras tanto, esto no es reproducible en la práctica clínica diaria, generalmente contemplando la inclusión de pacientes con mayor complejidad angiográfica.

Recientemente, un metaanálisis reuniendo 11 estudios con 3.541 pacientes, destinados para angioplastia con balón y *stent*, agrega una contribución adicional a la pregunta.

En los resultados podemos observar en el implante del *stent* mayor pérdida tardía, mientras tanto, con menor incidencia de reestenosis, porque las endoprótesis a pesar de evolucionar con mayor hiperplasia intimal proporcionan una mayor ganancia aguda, resultando tardíamente en una

ganancia líquida satisfactoria (reestenosis en el *stent* de 25,8% versus 34,2% en el balón;  $p = 0,003$ ; riesgo relativo = 0,77; reducción del riesgo absoluto = 0,07). De esta forma, cuando tratamos 12 pacientes con el *stent* evitamos una reestenosis. La reducción del riesgo de reestenosis en este metaanálisis tuvo relación inversa con el resultado angiográfico inmediato obtenido con el balón, de tal forma que mientras mayor es la ganancia aguda con el balón, es menor la reducción del riesgo de reestenosis con el *stent*. Otro hallazgo interesante de este estudio es que la mayor reducción del riesgo de reestenosis con la endopròtesis fue observado en los vasos de menores diámetros. En parte, esto puede ser explicado por los resultados inmediatos y tardíos menos satisfactorios con el balón en los vasos con los menores diámetros de referencia.

En cuanto a la extensión de la lesión en arterias coronarias pequeñas, debemos recordar que el beneficio del *stent* sobre el balón en lesiones mas largas puede no ser lo mismo que en las lesiones relativamente cortas. Como en este metaanálisis el promedio de la extensión fue de 10 mm, debemos de tener cautela al extender sus conclusiones a las lesiones relativamente largas.

De esta forma, los pacientes con vasos pequeños y lesiones localizadas, cuando son sometidos a la ICP, presentan una menor reestenosis con el *stent* en comparación al balón. Mientras tanto, no debemos olvidar que, independientemente del instrumental utilizado en el tratamiento percutáneo de las arterias coronarias, el pequeño diámetro del vaso es el mayor predictor angiográfico de la reestenosis <sup>(30)</sup>.

### 1.5.6 INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

Varios medicamentos administrados por vía sistémica fueron probados en estudios aleatorizados y controlados en placebo, con el objetivo de reducir la hiperplasia intimal después de la angioplastia con el balón, sin éxito.

Recientemente, con la predominancia de las endoprótesis en el tratamiento endovascular, potentes agentes antiplaquetarios, antiinflamatorios y antiproliferativos fueron desarrollados o descubiertos y nuevas investigaciones fueron realizadas en este sentido. Fueron evaluados, entre otros, los antiplaquetarios cilostazol y trapidil, el antioxidante probucol, la metilprednisolona, los antiproliferativos tranilast y la rapamicina oral, no demostrando resultados consistentes de la reducción de la reestenosis.

En el estudio EPISTENT<sup>(31)</sup>, con el inhibidor de la glicoproteína IIb-IIIa, fue observada la reducción no esperada de la revascularización del vaso blanco en el subgrupo de los diabéticos, sugiriendo una menor reestenosis en estos casos. Esto llevó a algunos cardiólogos a recomendar el uso de esta medicación en la ICP en subgrupos de mayor riesgo de reestenosis. La ausencia de la angiografía y del ultrasonido intracoronario no permitió la comprobación mecánica de esta sospecha.

En el estudio ERASER<sup>(32)</sup> (*Evaluation of ReoPro And Stenting to Eliminate Reestenosis*), ninguna diferencia en la proliferación neointimal fue observada por el ultrasonido intracoronario en pacientes tratados con abciximab asociado a los stents. De la misma forma, el estudio DANTE<sup>(33)</sup>, con 96 pacientes diabéticos aleatorizados para el tratamiento con GP IIb-IIIa o no, evaluando la



respuesta de volumen de proliferación intimal con el ultrasonido, no encontró diferencia en la respuesta reparadora del vaso después del stent con la administración del abciximab.

Recientemente, y ahora específicamente delineado para vasos pequeños, el estudio ISAR SMART-II <sup>(34)</sup> aleatorizo 502 pacientes con vasos de diámetro igual o menor a 2,5 mm para el tratamiento con el abciximab o placebo, con el objetivo primario de la reducción de reestenosis a los seis meses, y tampoco demostró diferencia significativa en la administración sistémica del abciximab con este propósito.

#### 1.5.7 EVOLUCIÓN ESTRUCTURAL EN LOS STENTS

Con el desarrollo tecnológico de los stents y la acumulación de varias experiencias clínicas, se sospecho de la influencia de determinadas características de las endoprótesis en la respuesta reparadora del vaso.

Entre otras variables, el espesor de los filamentos de los stents fue la más investigada.

La expectativa que filamentos mas pequeños causen menor daño a la pared del vaso y consecuentemente menor hiperplasia intimal fue reforzada con el relato de menor incidencia de reestenosis con el uso del stent Multilink, cuyo espesor de los filamentos era el menor disponible en la época. Con el auxilio del ultrasonido intracoronario, Hoffman et al. Compararon la respuesta cicatricial del vaso después del implante de diferentes *stents*. Encontraron como predictores independientes de mayor hiperplasia intimal, entre otros, el empleo de cualquier otro stent que no sea el modelo Multilink.

A continuación, el estudio ISAR-STEREO I <sup>(35)</sup> comparó los resultados del *stent* Multilink Rx, cuya espesura de filamentos es de 0,05 mm, con los del *stent* Multilink Rx Duet, con filamentos más espesos (0,14 mm). En la evaluación angiográfica a los seis meses, el grupo de *stents* con filamentos finos presentó menor pérdida tardía (0,94; DP = 0,74 *versus* 1,17; DP = 0,78 mm; p = 0,001), así como una menor reestenosis (15% *versus* 25,8%; p = 0,03). Mas recientemente, otro estudio del mismo grupo, el ISAR – STEREO 2 <sup>(36)</sup>, comparando el mismo *stents* Multilink Rx con el Bx Velocity, también con filamentos mas espesos (0,14 mm), demostró una evolución mas favorable para el *stent* de filamentos finos, tanto en el análisis de la incidencia de reestenosis (17,9% *versus* 31,4%; p = 0,001), como también en la revascularizacion del vaso blanco (12,3% *versus* 21,9%; p = 0,002).

Ahora en vasos pequeños, un registro <sup>(37)</sup> utilizando el *stent* Multilink Píxel, en 150 pacientes con vasos de diámetro de referencia de 2,14 mm (DE = 0,39), presento un incidencia de eventos cardiacos mayores que 10,2% y la falencia de vaso blanco de 13,6% a los 180 días de evolución. Estos *stents*, específicamente desarrollados para vasos pequeños, diseñados con filamentos finos, con la idea de reducir la proliferación intimal, han sido una opción para el cardiólogo intervencionista en la práctica diaria.

Otra característica estructural de los *stents* muy investigada por la posible influencia en la hiperplasia intimal fue el revestimiento de las prótesis. Entre diferentes materiales de revestimiento existentes, el carburo de silicio en el *stent* Tenax, la fosforilcolina en el *stent* BiodivYsio SV y la heparina en el Jostent no demostraron una reducción significativa de la reestenosis. El revestimiento de oro fue relacionado a la mayor hiperplasia intimal, independientemente del *stent* utilizado.

### 1.5.8 ASPECTOS RELACIONADOS A LA TÉCNICA DEL IMPLANTE

En lo referente a la técnica de implante de los *stents*, el implante directo de la prótesis en comparación con la predilatación no ha demostrado un impacto relevante en los resultados tardíos. Un estudio aleatorizado para esta comparación en pacientes con vasos pequeños utilizando el *stent* Multilink Pixel no demostró ninguna diferencia significativa en los resultados clínicos y angiográficos entre las dos técnicas de implante, a los 180 días de evolución. En los resultados angiográficos reportados, la pérdida tardía fue de 0,71 mm (DP = 0,41 mm) la reestenosis intrastent de 19,3% (IC 95%:14,3% a 25,1%), y las reestenosis en el segmento de la lesión tratada de 20,6% (IC 95%:15,5% a 26,6%)<sup>(38)</sup>.

Con el ultrasonido intracoronario, estudios retrospectivos correlacionaron el área de la sección transversal de la luz del vaso poststent, con la probabilidad de reestenosis, demostrando que mientras menor es el área, mayor es la reestenosis. De esta forma, la optimización del resultado inmediato final, con el mayor alargamiento de la luz del vaso poststent, pasó a indicar una menor posibilidad de reestenosis.

Okabe *et al*<sup>(39)</sup> Propusieron la monitorización con ultrasonido en las intervenciones percutáneas en vasos cuyos diámetros de referencia en la angiografía fuesen inferiores a 2,5 mm. En la evaluación del ultrasonido, en los pacientes que presentan un área de referencia del vaso igual o mayor a 4 mm, o sea, en los cuales la angiografía subestimaba el real diámetro del vaso ante la presencia de la enfermedad difusa, eran tratados con balones de mayores dimensiones, buscando el mayor alargamiento posible de la luz

poststent. Los pacientes que en el análisis de ultrasonido presentan un área de referencia del vaso inferior a 4 mm, por lo tanto con vasos verdaderamente pequeños, tendrán las dimensiones de los instrumentales utilizados restringidos a los diámetros angiográficos del vaso. En la angiografía de seguimiento, estos pacientes presentaron una mayor reestenosis cuando fueron comparados con los pacientes con vasos mayores, sometidos al ultrasonido (67% *versus* 24%;  $p < 0,05$ ).

De esta forma, a pesar del beneficio de la monitorización con ultrasonido en la identificación y la selección de determinados subgrupos para ICP, buscando la optimización del resultado inmediato, la reestenosis en los pacientes con vasos verdaderamente pequeños permanece elevada, porque el potencial de alargamiento de la luz poststent está limitado por las dimensiones del vaso, que en el proceso de cicatrización precisa acomodar el crecimiento neointimal.

El desarrollo de estrategias para la reducción de la hiperplasia intimal debe ser la opción más prometedora para estos pacientes.

### 1.5.9 STENTS LIBERADORES DE MEDICAMENTOS

Como hemos mencionado, el proceso de reestenosis posterior al implante de los *stents* coronarios envuelve casi exclusivamente el crecimiento neointimal. Las opciones para reducir esta respuesta, discutidas anteriormente, no resultaron en la reducción significativa de la reestenosis. Paralelamente a estas investigaciones, se desarrolló la tecnología de los *stents* liberadores de medicamentos, permitiendo la acción local de fármacos en el lugar de la dilatación coronaria, con alta concentración residual del fármaco, con

liberación controlada y prolongada y, consecuentemente, mayor potencial de interferencia en la cicatrización del vaso.

Entre otros fármacos utilizados en las investigaciones con los medicamentos en uso clínico en la actualidad en el mundo, el sirolimus (también conocido como rapamicina) y el paclitaxel presentaron los mejores resultados en ensayos clínicos randomizados.

#### 1.5.10 ESTUDIOS CLÍNICOS CON EL STENT CON SIROLIMUS

El primer estudio clínico con este stent fue realizado por Sousa *et al.* En el Instituto Dante Pazzanese de Cardiología de São Paulo. En el estudio FIM, en 30 pacientes tratados, con el *stent* con sirolimus, bajo la forma de liberación lenta (15 casos) o rápida (15 casos), no se observó reestenosis angiográfica, demostrándose con el ultrasonido prácticamente la abolición de la hiperplasia intimal a los cuatro meses de evolución. En la comparación entre las dos formulaciones de liberación, la liberación lenta fue discretamente más favorable, habiendo sido la elegida para el uso clínico. Nuevas evaluaciones seriadas con angiografía cuantitativa y con ultrasonido intracoronario en el primero, en el segundo, en el tercero y en el cuarto año posterior al implante de estos *stents* con sirolimus en el estudio FIM vienen reproduciendo los resultados iniciales, demostrando el mantenimiento sostenible de la inhibición de la hiperplasia intimal, lo que ha provocado un gran impacto en la comunidad científica mundial <sup>(40)</sup>.

El estudio aleatorizado RAVEL, con el reclutamiento de un número mayor de pacientes, prácticamente reprodujo los excelentes resultados del estudio FIM, demostrando adicionalmente que la inhibición de la hiperplasia intimal fue independiente del tamaño del vaso <sup>(41)</sup>.

El estudio SIRIUS, caracterizado por aleatorizar pacientes con mayor complejidad clínica y angiográfica que los estudios anteriores, presentó en el tratamiento con el *stent* con sirolimus algún aumento de la tasa de reestenosis angiográfica, que se situó en 8,9%, la cual, a pesar de ser muy inferior a la presentada en el grupo control con el *stent* sin medicación, llevó a una serie de reflexiones de las posibles causas envueltas en esta recurrencia, identificadas como siendo de origen técnico <sup>(42)</sup>. Cuando se realizó el análisis angiográficos en los márgenes, 5 mm de las extremidades proximales y distales al *stent*, se observó que la incidencia más elevada de reestenosis con el *stent* con sirolimus en el estudio SIRIUS en comparación a los estudios RAVEL y FIM no ocurrió en el segmento intrastent, sino en los bordes de la endopròtesis, en el segmento de la lesión tratada y más específicamente en el borde proximal de *stent*. Entre los posibles mecanismos responsables por esta supresión incompleta de la proliferación intimal, discutidos en un reciente editorial, se destacan:

- Falta de difusión del fármaco en los bordes del *stent*.
- Barotrauma del cateter-balón en la pared del vaso, durante la realización de la predilatación, o también en la postdilatación fuera de los límites del *stent*.
- Opción por endopròtesis con dimensiones inadecuadas con relación a la extensión de la lesión-blanco, no existiendo una completa cobertura de la misma.

Estudios aleatorizados posteriores demostraron que la observación de las recomendaciones técnicas llevo a la eliminación del exceso de recurrencia en los bordes, confirmando el efecto antireestenótico de esta nueva prótesis.

En el análisis de los subgrupos del estudio SIRIUS, también observamos que entre la tercera parte de los pacientes con los menores diámetros (promedio en el *stent* con sirolimus de 2,32 mm y en el *stent* sin medicamentos de 2,29 mm) hubo un menor beneficio relativo con el *stent* liberador de medicamentos en la reducción de la reestenosis en el segmento de la lesión tratada (18,4% *versus* 42,9%;  $p < 0,001$ ), así como en cuanto a la necesidad de revascularización de la lesión-blanco 87,3% *versus* 20,6%,  $p < 0,001$ ). Específicamente, 64% de las reestenosis en los segmentos de la lesión ocurrieron en los vasos pequeños, siendo que esta fue frecuentemente encontrada en el borde proximal de la endoprótesis.

El estudio europeo E SIRIUS aleatorizo 352 pacientes tratados con el *stent* con sirolimus *versus* el *stent* sin medicamentos <sup>(43)</sup>. Aunque en este estudio los pacientes presentaron mas largas y en vasos menores, la reestenosis fue menor que la observada en el estudio SIRIUS y no se notaron los efectos tardíos en los bordes del *stent*.

De la misma forma, el estudio canadiense C-SIRIUS aleatorizo 100 pacientes con lesiones largas (15 a 32 mm) y vasos pequeños (2,5 a 3 mm), para el tratamiento con el *stent* con sirolimus *versus* el *stent* sin medicamento, y presento proliferación de la neointima prácticamente abolida en el segmento de la lesión tratada con la endoprótesis con medicamentos a los ocho meses de evaluación (0,09 mm *versus* 1,01 mm;  $p < 0,001$ ), así como una dramática

reducción de la reestenosis binaria (0% versus 18%;  $p < 0.001$ ), sin efectos secundarios en el segmento de la lesión <sup>(44)</sup>.

El estudio SVELTE fue delineado para evaluar la efectividad del stent con sirolimus en reducir la hiperplasia intimal en arterias coronarias pequeñas (45). Este estudio multicéntrico, no aleatorizado, incluyó 101 pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) en vasos con diámetro de referencia entre 2,25 mm y 2,75 mm y una extensión de lesión entre 15 y 30 mm. Monitoreado por el ultrasonido intracoronario, este registro fue históricamente comparado a los subgrupos del estudio SIRIUS con los menores diámetros de referencia, tanto los que utilizaron el stent con sirolimus (SIRIUS-S) como el grupo control (SIRIUS-C). En los resultados presentados, la pérdida tardía intrastent fue de 0,21 mm; el volumen de hiperplasia intimal al ultrasonido, medido por el área promedio de hiperplasia, fue de 0,08 mm<sup>2</sup>; la reestenosis intrastent fue de 3.9% y la reestenosis en el segmento de la lesión de 6.3%, sin necesidad de una nueva revascularización del vaso blanco.

El protocolo de este estudio recomendó formalmente la técnica adecuada del implante de stents liberadores de medicamentos, como la pre y postdilatación con balones más cortos, evitando el barotrauma. El empleo de stents adecuados con completa cobertura de la lesión y la sobreposición de 2-3 mm de cobertura metálica en el implante de múltiples prótesis demostraron que los stents con sirolimus en vasos pequeños, desde que sean cuidadosamente implantados, protegieron todo el segmento de la lesión tratada, permitiendo la obtención de tasas bajas de reestenosis.



El registro RESEARCH, presentando la experiencia del grupo de Róterdam, Holanda, reporto un total de 91 pacientes con 112 lesiones en vasos menores de 2.5 mm, tratados con stent con sirolimus (diámetro=2.25 mm) con elevado éxito clínico. En los resultados tardíos, la pérdida tardía fue de 0.07 mm (DP=0.48) y la reestenosis de 10.7%, con solo 5.5% de necesidad de una nueva revascularización del vaso blanco en el seguimiento de un año <sup>(46)</sup>.

#### 1.5.11 ESTUDIOS CLÍNICOS CON EL STENT CON PACLITAXEL

El stent TAXUS (con paclitaxel) fue evaluado en el estudio TAXUS IV, que aleatorizo 1314 pacientes con EAC en vasos con diámetro de 2.5 mm a 3.75 mm y una extensión de 10 mm a 28 mm, para el tratamiento con el stent TAXUS o el stent sin medicamento EXPRESS (47). En el seguimiento clínico en un año, el stent con paclitaxel redujo la necesidad de una nueva revascularización del vaso blanco en el 62% (7.1% versus 17.1%,  $p < 0.0001$ ). En la evaluación angiográfica, la pérdida tardía fue menor tanto en el segmento intrastent como en el segmento de la lesión tratada.

El beneficio de la reducción de la reestenosis con el stent TAXUS con relación al grupo control fue homogéneo entre los diferentes subgrupos de pacientes analizados, siendo que, en los vasos pequeños (diámetro menor de 2,5 mm), esta reducción fue de 82% (7.3% versus 40.4%,  $p < 0.0001$ ).

Recientemente, el estudio TAXUS VI aleatorizo pacientes con mayor complejidad angiográfica para el tratamiento con el stent con paclitaxel versus el control y presento los resultados del análisis del subgrupo con vasos pequeños, reportando también una importante reducción de la necesidad de una nueva revascularización del vaso blanco para el tratamiento con el paclitaxel (5% versus 30.6%,  $P = 0.0003$ ) <sup>(48)</sup>.

## **2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Tratamiento percutáneo de las arterias coronarias pequeñas presenta limitaciones dadas las elevadas tasas de reestenosis en el seguimiento tardío. Los stents liberadores de medicamentos, a pesar de reducir la reestenosis intrastent, presentan un pequeño grado de pérdida tardía.

## **3.0 HIPÓTESIS**

Los stents liberadores de medicamentos son la opción de preferencia en el tratamiento percutáneo de los pequeños vasos.

## **4.0 OBJETIVOS**

### 4.1 Objetivo General

El propósito de este estudio es evaluar la experiencia inicial en el uso de stents liberadores de medicamentos (Sirolimus o Paclitaxel) en pacientes con lesiones en vasos de pequeño calibre (menores de 2.5 mm), en el Hospital Español de México.

### 4.2 Objetivos particulares

Determinar las tasas de reestenosis y de necesidad de nueva revascularización del vaso blanco en pacientes con lesiones en vasos de pequeño calibre en el Hospital Español de México.

## **5.0 MATERIAL Y MÉTODOS**

El presente estudio fue realizado en el servicio de cardiología intervencionista del Hospital Español de México. Se trata de un estudio retrospectivo, longitudinal y observacional, en el que se incluyó una serie consecutiva de pacientes sometidos a angioplastia primaria o electiva, con colocación de stents en vasos de pequeño calibre (<2.5 mm), en el periodo comprendido de enero del 2003 a mayo del 2005.

Se revisaron los expedientes, reportes de cateterismos cardiacos y angioplastías coronarias en dicho periodo de tiempo y se eligieron para el análisis aquellos pacientes en quienes se había colocado sobre lesiones angiográficamente significativas (>70%), stents con diámetro de 2.25 mm, con longitudes en mm de 8, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 23, 24, 28 y 33.

Se realizo seguimiento telefónico para conocer las condiciones actuales de los pacientes.

### **5.1 ANGIOPLASTÍA Y COLOCACIÓN DE STENTS**

Todos los procedimientos de angioplastia y colocación de stents fueron realizados por especialistas en cardiología intervencionista, y realizados según las técnicas convencionales de cardiología intervencionista. El abordaje de todos los procedimientos fue por via femoral. Las lesiones que fueron predilatadas, se realizaron con balones estándar iguales o menores que el diámetro de referencia del vaso.

Los stents utilizados fueron:

- CYPHER TM, Cordis Europa N.V., Jhonson & Jhonson company , The Netherlands (liberador de Sirolimus).
- TAXUS Express TM, Boston Scientific Ireland, Ltda., Galway, Ireland (liberador de Paclitaxel).
- Driver

## **6.0 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados se muestran como medias  $\pm$  DE de los parámetros estudiados, y comparadas con la t de Student, o análisis de varianza según el caso. Para evaluar el efecto sobre mortalidad entre variables dependientes e independientes se elaboro un modelo de regresión logística. La sobrevida acumulada y la tasa libre de eventos se calculo de acuerdo al método de Kaplan-Meier. En todos los casos se considero un valor de  $P < 0.05$  como estadísticamente significativo.

El análisis fue elaborado con el Software SPSS® 11.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois).

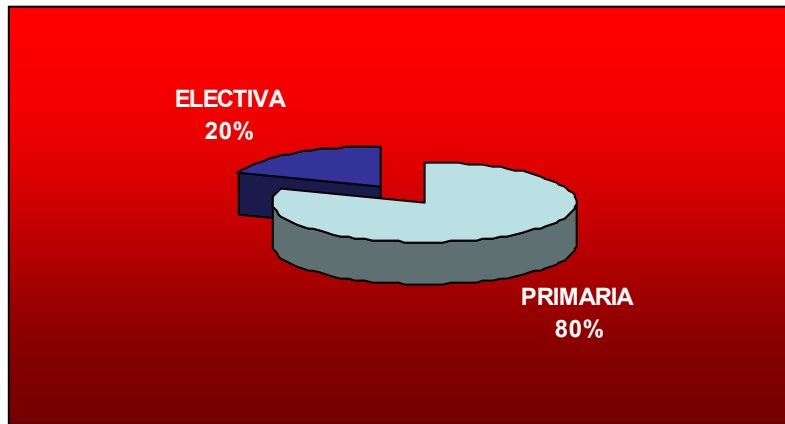
## 7.0 RESULTADOS

De un total de 359 angioplastias, en 46 pacientes se colocaron un total de 57 stents de 2.25 mm, con edad media de 67.5 años (DS±12.2, con un rango entre 39 y 89 años), 28 (61%) hombres. En 37 (80.5%) se realizó angioplastia por síndrome coronario agudo y en 9 (19.5%) el procedimiento fue electivo. Se colocó un stent en 35 (76.1%) pacientes y mas de un stent en 11(23.9%). El vaso mas frecuentemente tratado fue la descendente anterior en 17. 45 (97.8%) pacientes tuvieron flujo TIMI III después de colocar el stent y un paciente flujo TIMI II. Se colocaron 30 (52.6%) stents cubiertos con sirolimus, 25 (43.8%) con paclitaxel y 2 sin fármaco. En quince (26.3%) pacientes se colocaron stents de 2.25x12mm, ocho (14%) stents de 2.25x18mm, siete (12.28%) stents de 2.25x13 y seis (10.5%) stents de 2.25x20. Todos recibieron heparina y clopidogrel antes del procedimiento, un paciente no recibió aspirina por antecedente de alergia, en 11 (23.9%) se administró inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa. El tiempo medio de seguimiento fue de 14.28 meses (rango de 1 a 29 meses) y se completó el seguimiento en el 86.9% de los pacientes. Todos los pacientes fueron tratados con clopidogrel por lo menos 6 meses después del implante del stent.

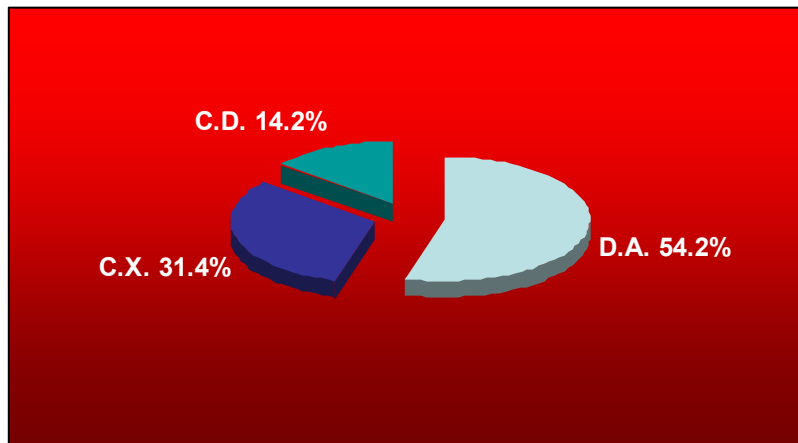
Cinco (8.7%) de los vasos tratados necesitaron nueva angioplastia posteriormente por reestenosis.

Durante el seguimiento 4 (8.7) pacientes fallecieron por causa cardiovascular y dos (4.3%) por otras causas.

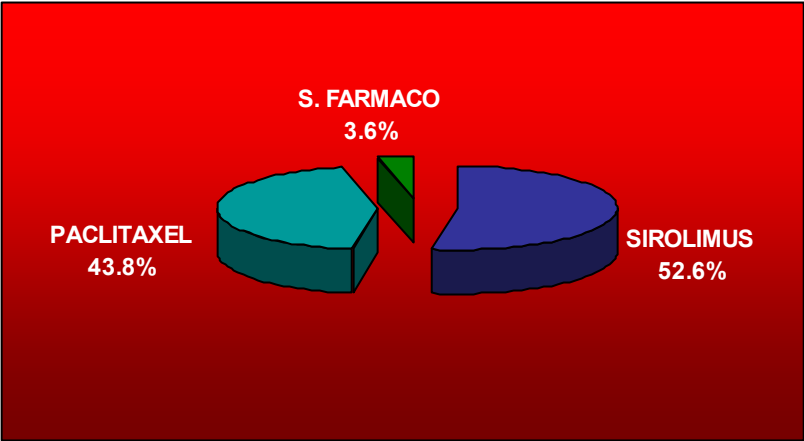
## TIPO DE INTERVENCIÓN REALIZADA



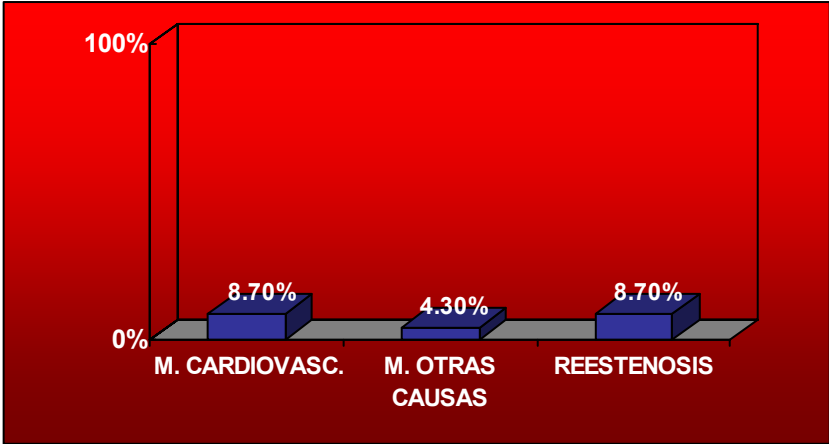
## VASOS TRATADOS



TIPO DE STENT UTILIZADOS



MORTALIDAD Y REESTENOSIS



## 8.0 CONCLUSIONES

Históricamente, el tratamiento percutáneo de las arterias coronarias de pequeño calibre presenta limitaciones dadas las elevadas tasas de reestenosis en el seguimiento a largo plazo. El tratamiento farmacológico por vía sistémica no demostró ser eficaz en reducir la necesidad de nueva revascularización del vaso tratado, así como los avances tecnológicos en la estructura de las endoprótesis y en la técnica del implante.

Los stents liberadores de medicamento en el estudio SIRIUS, a pesar de reducir la reestenosis intrastent, presentaron un pequeño grado de pérdida tardía en el borde proximal del stent, principalmente en los pacientes con vasos pequeños, lo cual fue posteriormente atribuido a la técnica de implante.

Los estudios específicamente diseñados para pacientes con vasos pequeños confirmaron el beneficio de esta terapéutica en reducir la hiperplasia intimal posterior al implante de las endoprótesis en todo el segmento de la lesión tratada, presentando bajas tasas de reestenosis en la evolución tardía, lo que hace hoy de los stents liberadores de fármaco la opción preferencial en el tratamiento percutáneo de los vasos pequeños.



## 9.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duarte R, Castela S, Reis RP, Correira MJ, Ramos A, Pereira AP, et al. Acute Coronary Syndrome in a diabetic population risk factors and clinical and angiographic characteristics. *Rev Port Cardio*. 2003;22:1077-88.
2. The GRACE investigators. GRACE (Global registry of Acute Coronary Events): A multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001,141:190-9
3. Gruntzig AR. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1:263.
4. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al, for THE STENT REESTENOSIS STUDY INVESTIGATORS. A randomized comparison of coronary-stent placement and ballon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
5. Amanda GMR Sousa, Fausto Buitron, Ernesto Ban Hayashi, J. Eduardo Sousa. INTERVENCIONES CARDIOVASCULARES SOLACI 2005: 137.138.
6. Marx SO, JayaramanT, Go Lo, Marks AR. Rapamycin FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995;76:412-417.
7. Sollot SJ, Cheng L, Pauly RR, et al. Taxol Inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat. *J Clin Invest* 1995;95(4):1869-76.
8. Honda Y, Grube E, de la Fuente LM, Yock PG, Stertz SH, Fitzgerald PJ. Novel Drug-Delivery Stent: Intravascular Ultrasound Observation from the First Human Experience with the QP2-eluting Polymer Stent system. *Circulation* 2001; 104 (4):380-3.

9. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, et al. High Dose 7-Hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization : one-year results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(7):1368-72.
10. Gershlick A, De csheerder I, Chevalier B, et al. Inhibition of Reestenosis with a Paclitaxel-eluting polymer-free coronary stent: The European EvaLUation of pacliTaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation* 2004;109(4):487-93.
11. hong MK, Mintz GZ, Lee CW, et al. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries : a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-eluting Stent Clinical trial (ASPECT). *Circulation* 2003;107(4);517-20.
12. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patient with the novo coronary lesions: Angiographic follow up of the DELIVET clinical trial. *Circulation* 2004;109(16):1948-54.
13. Drachman DE, Edelman ER, Seifert P, et al. neointimal thickening after stent delivery of paclitaxel: change in composition and arrest of growth over six month. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(7):2325-32.
14. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V. IINTRAVASCULAR STENTS TO PREVENT OCCLUSION AND RESTENOSIS AFTER TRANSLUMINAL ANGIOPLASTY. *N Engl J Med* 1987;316: 701-706.
15. Fattori R, Piva T. drug-eluting Stenyt in vascular intervention. *The Lancet*, 2003;361:247.249.
16. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: Six and twelve-month results fromn a randomized, double blindtrial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for the novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107 (1):38-42.

17. Colombo A, Drzewiecki J, Banning, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow and moderate released polymer-based paclitaxel-eluting stent for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108(7):788-94.
18. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. TAXUS III trial: In stent reestenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107(4):559-64.
19. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One year clinical results with the slow release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: The TAXUS IV trial. *Circulation* 2004;109(16):1942-7.
20. Stone, Gregg W, Stephen G, et al. TAXUS V trial: Comparison of a polymer-based Paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patient with complex coronary artery disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 294(10):1215-1223, September 14, 2005.
21. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based paclitaxel-eluting stent in patient with coronary artery disease. *N. Engl J Med* 2004;350(3):221-31.
22. Kastrati A, Schomig A, Lesli Z, et al. Predictive Factors of reestenosis after coronary stent placement. *J Am Cardiol* 1997;30:1428-36
23. Hirshfeld JW, Schwartz JS, Jugo R, et al. Reestenosis after coronary angioplasty: A multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to reestenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 647-56.
24. Suselbeck T, Latsch A, Siri H, et al. Role of vessel size as a predictor for the occurrence of in-stent reestenosis in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;88:243-7.
25. Guyon PJ, Koning R. Small vessel angioplasty: How to approach it? In: Marco J, Serruys P, Biamino G, Fajadet J, Feyer P, Morice MC, et al. Ed. EUROPCR04-The Paris course on Revascularization, EUROPA EDITION, Toulouse – France, May 2004; pp. 121-127.

26. Regar E, Serruys P, Bode C, et al. angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirulimus Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable stent RAVEL. *Circulation* 2002;106:1949-1956.
27. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, et al. Intravascular ultrasound insights into mechanisms of stenosis formation and reestenosis. *Cardiol clin* 1997; 15 (1):17-29
28. Nikol S, Huehns TY, Hofling B. Molecular biology and post-angioplasty reestenosis. *Atherosclerosis* 1996;123(1-2):17-31.
29. Hoffman R, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. Intimal Hyperplasia Thickness at follow-up is independent of stent size: a serial intravascular ultrasound study. *Am J cardiol* 1998;82(10):1168-72
30. Ho KKL, Sernechia C, Rodriguez O, et al. Predictors of angiographic reestenosis after stenting: Pooled analysis of 1197 patients with protocol-mandated angiographic follow-up from 5 randomized trials. *Circulation* 1998;98(Suppl I):I-362.
31. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. Results of EPISTENT (Evaluation of platelet IIb-IIIa inhibitor for stenting trial) Diabetic Substudy. *Circulation* 1999; 100(25):2477-84
32. Acute Platelet Inhibition with Abciximab does not reduce in-stent reestenosis (ERASER study) . The ERASER investigators. *Circulation* 1999; 100(8):799-806
33. Chavez AJ. Analise Volumetrica da hiperplasia intimal intra-stent em pacientes diabeticos tratados com e sem abciximab. Sao Paulo, 2004. 107p. Faculdade de medicina da universidade de Sao Paulo.
34. ISAR-SMART-II. A prospective, Randomized, 4-Arm Trial of Phosphorilcholine Coated Stent + IIbIIIa Inhibition in patients with Small Coronary arteries Undergoing PCI. *Trans catheter Cardiovascular Therapeutics*, 2003.

35. Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: Strut Thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001;103(23):2816-21
36. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1283-8.
37. Multi-Link pixel Registry – Six month Results. Disponibel em : [http://www. Tctmd.com/images/pixel\\_wp](http://www.Tctmd.com/images/pixel_wp).
38. Garcia E. Randomized trial of direct stenting with the Pixel stent in small vessels. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2003* Disponibel em : [http://www. Tctmd.com/images/pixel\\_wp](http://www.Tctmd.com/images/pixel_wp).
39. Okabe T, Asakura Y, Ishikawa S, et al. Determining appropriate small vessels for stenting by intravascular ultrasound. *Invasive Cardiol* 2000; 12:625-30.
40. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by Sirolimus Eluting Stent : One year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104(17):2007-11.
41. Regar E, Serruys PW, Bode C, et al. RAVEL study group. Angiographic findings of the multicenter randomized study with the Sirolimus Eluting by Velocity balloon Expandable stent: Sirolimus Eluting Stent inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation* 2002; 106:1949-56.
42. Moses JW, Leon MB, et al. Sirolimus Eluting Stent versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary arteries . *N Engl J Med* 2003;349(41):1315-23.
43. Schofer J. E-Chyper Registry II. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2003*. Available at: <http://www.tctmd.com/expert-presentations/slides.html>

44. Schampaert E, Cohen EA, et al. The Canadian Study of Sirolimus-Eluting Stent in the treatment of patients with long the novo lesion in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):110-5.
45. Souza E, for the SVELT investigators. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2003. Available at: <http://www.tctmd.com/expert-presentations/slides.html>
46. Lemos PA, Arampatzis CA, et al. Treatment of very small vassels with 2.25 mm diameter Sirolimus-Eluting Stent (RESEARCH REGISTRY). *Am J Cardiol*, 2004;93(5):633-6.
47. Stone GW, Ellis SG, et al. For the TAXUS IV investigators. A polymer-based , Paclitaxel-Eluting Stent in patient with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
48. Grube E, For the TAXUS VI investigators. TAXUSVI: Does the Taxus benefit extend to complex lesions ? Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2004. Available at: <http://www.tctmd.com/expert-presentations/slides.html>