

Carbo-stent liberador de tacrolimus Janus®. Resultados inmediatos y seguimiento clínico a medio plazo

Julio García-Tejada, Hipólito Gutiérrez, Agustín Albarrán, Felipe Hernández, Teresa Velázquez, Sergio Rodríguez, Iván Gómez y Juan Tascón

Servicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Estudio observacional con seguimiento clínico de los primeros 50 pacientes tratados en nuestro centro con el carbo-stent de tacrolimus Janus® (Sorin Group). La edad media de los pacientes fue 66 ± 10 años. El 38% era diabético y el 56% ingresó por un síndrome coronario agudo. Se trataron 56 lesiones (el 52% de tipo B2/C), incluidos un 12% de reestenosis intra-stent, un 5% de oclusiones crónicas, un 23% de lesiones difusas (> 20 mm), un 25% de lesiones en vaso pequeño ($\leq 2,5$ mm), un 7% de lesiones aortoostiales, un 5% de lesiones en puentes de safena y un 14% con trombo angiográfico. Se implantaron 63 carbo-stents Janus® ($1,26 \pm 0,49$ stents/paciente). Se obtuvo éxito inmediato en todas las lesiones. Un paciente precisó reintervención de la lesión tratada por trombosis aguda (2%). Tras un seguimiento de 10 ± 3 meses se han producido 8 eventos adversos cardíacos mayores (16%): una muerte por insuficiencia cardíaca (2%) y 7 nuevos procedimientos de revascularización (14%), de los que 5 se debieron a reestenosis de carbo-stents Janus® (10%).

Palabras clave: Stent. Angioplastia coronaria. Pronóstico.

Janus® Tacrolimus-Eluting Carbostent. Immediate and Medium-Term Clinical Results

This observational and clinical follow-up study involved the first 50 patients who were treated with the Janus® tacrolimus-eluting carbostent (Sorin Group) at our hospital. The patients' mean age was 66 (10) years, 38% were diabetic, and 56% were admitted with acute coronary syndrome. In total, 56 lesions were treated (52% were type B2/C), of which 12% involved in-stent restenosis, 5% were chronic occlusions, 23% were long lesions (>20 mm), 25% were in small vessels (≤ 2.5 mm), 7% were aorto-ostial lesions, 5% were in vein grafts, and 14% involved angiographically visible thrombus. Some 63 Janus® carbostents were implanted (i.e., $1.26 [0.49]$ stents/patient). A successful outcome was achieved for all lesions. One patient (2%) required reintervention at the target lesion because of acute thrombosis. During a follow-up period of 10 (3) months, eight (16%) major adverse cardiac events occurred: there was one (2%) death due to heart failure and seven patients (14%) required revascularization, in five (10%) cases because of restenosis of the Janus® carbostent.

Key words: Stent. Coronary angioplasty. Prognosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El carbo-stent liberador de tacrolimus Janus® (STJ) ha obtenido resultados favorables en los estudios de experimentación animal, tanto en lo referente a la biodisponibilidad del fármaco como a su efecto antiproliferativo. El STJ se caracteriza por presentar la superficie recubierta de Carbofilm™, una sustancia de probada biocompatibilidad y tromborresistencia¹. Este stent tiene un diseño con microrreservorios para conseguir un depósito local del fármaco, que se libera directamente a la pared vascular.

Recientemente se han comunicado los resultados de los estudios JUPITER I y II, en los que el STJ ha demostrado su seguridad en el tratamiento de lesiones coronarias no complicadas^{2,3}. En los criterios de selección de estos estudios se excluyeron contextos clínicos desfavorables y lesiones complejas. Por ello, el objetivo de nuestro estudio es evaluar la seguridad y eficacia clínica del STJ en el tratamiento de una población no seleccionada con enfermedad coronaria, sin criterios de restricción clínicos ni anatómicos.

MÉTODOS

Población

Nuestra serie está constituida por los primeros 50 pacientes (56 lesiones) tratados en nuestro centro con el STJ. Los procedimientos se realizaron entre febrero y

Correspondencia: Dr. J. García Tejada.
Servicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre.
Avda. Córdoba, s/n. 28045. Madrid. España.
Correo electrónico: juliogtejada@yahoo.com

Recibido el 3 de abril de 2006.

Aceptado para su publicación el 27 de junio de 2006.

TABLA 1. Características de pacientes y lesiones

Edad	66,1 ± 10,1
(rango)	(43-82)
Diabetes mellitus	19 (38%)
IAM previo	16 (32%)
ICP previa	18 (36%)
Cirugía previa	8 (16%)
IGP IIb/IIIa	11 (22%)
Síndrome coronario agudo	28 (56%)
ICP primaria	3 (6%)
Enfermedad multivaso	34 (68%)
ACC/AHA tipo B2/C	19 (52%)
Calcificación moderada-severa	16 (28,6%)
Trombo	8 (14,3%)
Bifurcación	11 (19,6%)
Reestenosis	7 (12,5%)
Difusas (> 20 mm)	13 (23,2%)
Vaso pequeño (≤ 2,5 mm)	14 (25%)
Oclusión subaguda o crónica	6 (11)
TIMI pre-ICP < III	19 (34%)
Diámetro de referencia (mm)	2,76 ± 0,31
DLM pre-ICP (mm)	0,71 ± 0,40
Longitud (mm)	18,12 ± 0,35

DLM: diámetro luminal mínimo; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; IGP: inhibidores de la glucoproteína.

TABLA 2. Eventos clínicos en el seguimiento extrahospitalario (n = 50)

EACM	8 (16 %)
Muerte	1 (2 %)
IAM	0 (0 %)
Nuevo procedimiento de revascularización:	7 (14%)
De lesión tratada con carbo-stent Janus®	5 (10 %)
De otra lesión	2 (4 %)
Trombosis subaguda o tardía	0 (0 %)
Ictus	2 (4 %)

EACM: eventos adversos cardíacos mayores; IAM: infarto agudo de miocardio.

agosto de 2005 y los pacientes fueron seguidos hasta mayo de 2006. Las características de los pacientes y las lesiones se presentan en las tablas 1 y 2. Conviene destacar que el 84% de los pacientes presentaba al menos una característica clínica o angiográfica considerada como criterio de exclusión en el estudio JUPITER-II³.

Procedimiento de angioplastia

Los procedimientos se han realizado por vía femoral en 48 pacientes y por vía radial en 2 pacientes. La selección del catéter guía y la utilización de inhibidores de la glucoproteína (IGP) IIb/IIIa se dejó a criterio del operador. Todos los pacientes recibieron un bolo de heparina de 1 mg/kg de peso (o 0,5 mg/kg en caso de utilización concomitante de IGP IIb/IIIa) al inicio de la intervención. Se realizó implante directo del STJ en el 53,6% de las lesiones. Se administró una carga oral de

300 mg de clopidogrel inmediatamente después del procedimiento en caso de que previamente no lo recibieran. Con posterioridad los pacientes han continuado un tratamiento diario con 100 mg de ácido acetilsalicílico de forma indefinida y 75 mg de clopidogrel durante 6 meses.

Seguimiento

Se ha realizado electrocardiograma y determinación de la creatinina (CK) inmediatamente y a las 8, 16 y 24 h tras el procedimiento. Tras el alta hospitalaria el seguimiento se ha realizado mediante contacto telefónico o visita médica, al mes y a los 6 meses, y se ha programado una prueba de detección de isquemia a los 6 meses del procedimiento. Se ha realizado coronariografía en caso de recurrencia sintomática o documentación de isquemia en las pruebas no invasivas, a juicio del cardiólogo clínico responsable del paciente. Se ha registrado la aparición de eventos adversos cardíacos mayores (EACM): muerte, infarto, trombosis del *stent* o necesidad de nuevo procedimiento de revascularización.

RESULTADOS

Resultados del procedimiento y hospitalarios

Se obtuvo éxito angiográfico inmediato en todas las lesiones tratadas. Hubo un caso de trombosis aguda, que cursó con infarto sin onda Q (CK máxima de 630 U). Se trataba de una paciente diabética con una lesión larga en la descendente anterior media en la que se habían implantado 2 STJ. La paciente no estaba pretratada con clopidogrel y no se utilizaron IGP IIb/IIIa. A las 2 h del procedimiento inicial presentó angina y elevación del segmento ST en V1-V4, realizándose una coronariografía urgente que mostró una oclusión trombótica intra-*stent*, por lo que se administró abciximab y se extrajo, con éxito, el material trombótico con un dispositivo Export® (Medtronic). Se realizó, además, una valoración con ecografía intravascular que mostró insuficiente expansión e inadecuada aposición de los 2 *stents*, así como la presencia de un pequeño espacio no cubierto entre ambos *stents*, por lo que se decidió implantar un nuevo STJ y posteriormente se dilató con balón, con un buen resultado final angiográfico y ecográfico. No hubo otros EACM durante la hospitalización. Una paciente presentó un hematoma retroperitoneal que precisó tratamiento con expansores del plasma y transfusión de concentrados de hemáties, con buena evolución posterior.

Seguimiento extrahospitalario

Se ha realizado un seguimiento clínico durante 10 ± 3 meses, completándose el seguimiento a 6 meses en

todos los pacientes. Asimismo, se ha realizado una prueba de isquemia en el 86% de los pacientes. Durante este seguimiento, 8 (16%) pacientes han presentado algún EACM. Hubo un fallecimiento por insuficiencia cardíaca al quinto mes del procedimiento, en un paciente que tenía miocardiopatía dilatada con disfunción ventricular severa. Siete (14%) pacientes han precisado un nuevo procedimiento de revascularización: en 5 (10%) de ellos la coronariografía mostraba reestenosis significativa de un STJ; los otros 2 (4%) pacientes tenían reestenosis de otros *stents* implantados previamente, mientras que los STJ no presentaban reestenosis. Los 5 pacientes con reestenosis de STJ eran diabéticos. La necesidad de nuevo procedimiento de revascularización en diabéticos fue del 26,3% y del 6,4% en no diabéticos. En los 5 pacientes con reestenosis de STJ, el patrón de reestenosis fue focal en 2 (intra-stent en uno y en el borde proximal en otro) y difuso en 3 pacientes.

Otros 6 pacientes han presentado dolor torácico en el seguimiento. En 3 de ellos se ha realizado una nueva coronariografía que no ha mostrado reestenosis de los STJ. Los otros 3 pacientes, que tenían angina e isquemia inducible antes del procedimiento inicial y habían quedando asintomáticos tras la intervención, presentaron dolor torácico de características atípicas. Estos pacientes realizaron una ergometría que no mostró isquemia, por lo que se decidió no realizar un control angiográfico.

Finalmente, otros 5 pacientes han presentado isquemia inducible en pruebas pronósticas realizadas en el seguimiento: en 3 de ellos se ha realizado control angiográfico que no ha mostrado reestenosis de los STJ. En los otros 2 pacientes se ha optado por aumentar el tratamiento antianginoso, al tratarse de pacientes con enfermedad multivaso y revascularización incompleta, con isquemia inducible a altas cargas. Además, los isótopos mostraron únicamente isquemia en el territorio no dependiente de la arteria intervenida, por lo que no se realizó un control angiográfico.

No se ha producido ningún caso de trombosis subaguda o tardía en el seguimiento. La paciente que presentó la trombosis aguda se encuentra asintomática, con ergometría negativa a los 6 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Comparación con estudios previos

En el estudio JUPITER-II se comparó a 163 pacientes tratados con STJ con 163 pacientes tratados con el mismo *stent* sin fármaco. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la pérdida luminal tardía (objetivo primario del estudio) y la tasa de revascularización de la lesión tratada (RLT)³. En el grupo de pacientes tratados con STJ, la tasa de RLT fue del 5,7% y la pérdida luminal tardía intra-stent en

ambos grupos fue de 0,63 mm. Estas cifras son superiores a las comunicadas previamente en los estudios aleatorizados iniciales realizados con *stents* Cypher® o Taxus®, en pacientes y lesiones con características similares^{4,5}.

En nuestra serie inicial de 50 pacientes tratados con STJ, tras un seguimiento medio de 10 meses, la tasa de nuevos procedimientos de revascularización fue del 14% (7 pacientes), debiéndose el 10% (5 pacientes) a reestenosis de STJ. Esta cifra es superior a la comunicada en el estudio JUPITER-II, diferencia que puede explicarse por la mayor complejidad clínica y anatómica de nuestros pacientes. También es superior a la hallada en registros realizados con *stents* Cypher® o Taxus® en poblaciones con características clínicas y angiográficas similares a las de nuestra serie^{6,7}. Si estas diferencias se deben a las características de la plataforma o a la potencia, la dosis y la cinética de liberación del tacrolimus, es algo que habrá que aclarar en futuros estudios, con mayor número de pacientes.

Di Salvo et al⁸ han comunicado recientemente una serie de 112 pacientes no seleccionados (142 lesiones) tratados con STJ. Notifican 2 (1,8%) casos de trombosis aguda y una tasa de EACM del 0%, pero el seguimiento clínico es de sólo 3 meses. No hemos encontrado en la literatura científica ningún otro estudio realizado con el STJ, aparte de los JUPITER, con un seguimiento mayor.

En los principales estudios⁴⁻⁶ realizados con *stents* Cypher® y Taxus®, al igual que en el estudio JUPITER-II, los pacientes diabéticos presentaron mayores tasas de reestenosis y RLT que los no diabéticos. Además de la diabetes, ciertas variables anatómicas (lesiones largas, reestenóticas, ostiales o en vaso pequeño) tienen mayor riesgo de reestenosis tras el implante de un *stent* farmacológico, especialmente cuando se presentan varias de ellas a la vez⁹⁻¹¹. En nuestro estudio, los 5 pacientes que precisaron RLT por reestenosis de STJ eran diabéticos. Además, 3 de ellos tenían lesiones largas y en vasos pequeños, y una de ellas era una lesión reestenótica de un *stent* farmacológico implantado previamente.

Trombosis del *stent* y tratamiento antiagregante

En el estudio JUPITER-II no se produjo ninguna trombosis en los pacientes tratados con STJ, pese a que casi el 40% tomó doble antiagregación durante menos de 3 meses³. Sin embargo, en la serie de Di Salvo et al⁸ hubo 2 casos de trombosis aguda (1,8%), incidencia similar a la de nuestra serie. El único caso de trombosis de nuestro estudio se produjo de forma aguda, y creemos que esta complicación no está relacionada con el diseño y las características del STJ, sino con una técnica inadecuada. En este sentido, la inspección

cuidadosa en busca de disección residual y la utilización de ecografía intravascular para asegurar una adecuada aposición de los *stents* y una completa cobertura de la lesión pueden evitar esta complicación⁹. En nuestra serie no se ha producido ningún otro caso de trombosis aguda o subaguda, pese a la frecuencia de pacientes diabéticos, inestables o con trombo angiográfico, y a la relativamente baja utilización de IGP IIb/IIIa.

Ante la falta de consenso en la literatura científica⁹, en este estudio hemos mantenido la doble antiagregación durante 6 meses, como es práctica habitual de nuestro laboratorio con otros *stents* fármacoactivos. Con este régimen no se ha producido ningún caso de trombosis tardía, confirmando la seguridad mostrada por el STJ en los estudios JUPITER.

Limitaciones

El reducido número de pacientes y la ausencia de grupo control son las principales limitaciones. No hemos realizado control angiográfico en el seguimiento de los pacientes. Sin embargo, consideramos que la reestenosis clínica es lo que realmente determina el impacto asistencial de este problema, por lo que la realización de seguimiento clínico y prueba de isquemia a los 6 meses, como es práctica habitual de nuestro centro, se ajusta más a la realidad asistencial que la realización de una coronariografía sistemática a todos los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartorelli AL, Trabattori D, Montorsi P, Fabbicchi F, Galli S, Ravagnani P, et al. Aspirin alone antiplatelet regimen after intracoronary placement of Carbostent™: The ANTARES study. *Catheter cardiovasc Interv*. 2002;55:150-6.
2. Bartorelli AL. Tacrolimus drug-eluting stents. The Sorin JANUS FIM results (JUPITER I) and new clinical trial insights. Sesiones científicas del TCT, 2004 [consultado 1 Mar 2006]. Disponible en: http://www.tctmd.com/csportal/ShowBinary/BEA%20Repository/TCTMD%20Portal/EPSSlidePressPool/ExpertPresentation_1114118613886/pdfFile
3. Morice MC. JUPITER II: doble blind randomized comparison of Janus tacrolimus eluting stent with the Tecnic carbostent. Sesiones científicas del TCT, 2005 [accedido 1 Mar 2006]. Disponible en: http://www.tctmd.com/csportal/ShowBinary/BEA%20Repository/TCTMD%20Portal/EPSSlidePressPoolNew/2005/Oct2005Slides/Morice_T05_T1100/pdfFile
4. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.
5. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, Oshaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-31.
6. Ong ATL, Serruys PW, Aoki J, Hoye A, Van Mieghem CA, Rodríguez-Granillo GA, et al. The unrestricted use of paclitaxel-versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population. One-year results of the Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-RESEARCH) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1135-41.
7. De la Torre JM, Sainz Laso F, Ruisánchez C, Zueco J, Figueroa A, Colman T. [Treatment of lesions with a high risk of stenosis. Comparative study in 300 patients of rapamycin- and paclitaxel-eluting polymer-based stent, and bare metal stents.] *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:262-9.
8. Di Salvo MA, Aiello R, Scardaci F, Parisi R, Garro N, Galassi AR, et al. Tacrolimus eluting stenting in coronary artery lesions: immediate results, one and three month outcome [abstract]. *Am J Cardiol*. 2005;96:208H.
9. Salam AM, Suwaidi A, Holmes Jr DR. Drug-eluting coronary stents. *Curr Probl Cardiol*. 2006;31:8-119.
10. De la Torre Hernández JM, Burgos V, González-Enríquez S, Cobo M, Zueco J, Figueroa A, et al. *Stent* liberador de rapamicina en el tratamiento de lesiones coronarias de alto riesgo de reestenosis. Seguimiento clínico a 6 meses de los primeros 100 pacientes. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:116-22.
11. Ruiz-Nodar JM, Frutos A, Carrillo P, Morillas P, Valero R, Rodríguez JA, et al. Utilización del *stent* recubierto de rapamicina en la revascularización de lesiones complejas: estudio con seguimiento clínico y angiográfico. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:123-9.