

Stent liberador de droga: ¿una alternativa terapéutica válida para la reestenosis *intrastent*?

JOSÉ M. GABAY

Han pasado veintidós años desde que se implantó el primer *stent* coronario en el mundo (1) y constituyó el primer gran impacto en el tratamiento percutáneo de la enfermedad coronaria luego del advenimiento de la angioplastia con balón.

La efectividad del *stent* se debe a que puede controlar fundamentalmente el componente mecánico de la reestenosis (responsable de más de la mitad de los casos) y con ello disminuir la necesidad de revascularizaciones. (2) Sin embargo, la respuesta inflamatoria y la consecuente proliferación de neointima persisten como factores condicionantes en la necesidad de reintervenciones en el seguimiento alejado.

Es por ello que la reestenosis *intrastent* (RIS) continúa siendo un dilema en la angioplastia coronaria; se describieron diversas técnicas de implante y, a la vez, se desarrollaron varios dispositivos para tratar de controlarla.

Pero la aparición de los *stents* liberadores de droga (SLD) definitivamente constituye un nuevo hito en la cardiología intervencionista. (3) Se trata de *stents* metálicos que liberan localmente fármacos con propiedades antiproliferativas. Esta combinación de acción mecánica y biológica ha logrado disminuir no sólo el retroceso elástico, sino también en forma significativa la hiperplasia miointimal, medida como pérdida luminal tardía. Este hecho se expresa en que la reestenosis en la mayoría de las lesiones tratadas sea cercana a un dígito.

En el estudio de Leguizamón y colaboradores (4) se incluyeron 110 pacientes consecutivos para analizar el problema de la reestenosis de los *stents* convencionales (SC), en donde la evidencia clínica con los SLD no es tan extensa como en las lesiones *de novo*. En este estudio se utilizaron SLD de primera generación, en su mayoría liberadores de sirolimus (SLS), seguidos por los liberadores de paclitaxel (SLP) y, en un número menor, de zotarolimus (SLZ). En el seguimiento alejado, el 9% de los pacientes fueron reintervenidos, la mitad de ellos con una nueva revascularización percutánea.

La curva de sobrevida libre de eventos, con una media de 53 meses, es mayor del 80%, sin que se haya comunicado trombosis definida del *stent*. Este es un punto muy importante, ya que es conocido que luego de los datos iniciales acerca de la efectividad de los SLD se presentaron y publicaron datos relativos a su seguridad.

Respecto de las variables clínicas que pudieran predecir la aparición de reestenosis *intrastent*, la pre-

sencia de diabetes insulino dependiente tuvo un valor predictivo independiente. En una revisión de los diferentes ensayos aleatorizados con SLD en la prevención de la RIS, un análisis del estudio DIABETES (5) (n = 160) en el que se implantaron SLS, la disminución de la reestenosis fue semejante en los pacientes que dependían o no de insulina; quizás esto se deba al tipo de SLD utilizado.

Dentro de las variables angiográficas, el poder predictivo de la presencia de enfermedad de múltiples vasos fue estadísticamente significativo. Algo menor fue el tipo de reestenosis según el patrón descrito por Mehran y colaboradores, (6) así como la necesidad de tratar más de una lesión. Estos datos son concordantes con la bibliografía, ya que los patrones de reestenosis proliferativa difusa y/u oclusión total son los que han respondido al implante del *stent* convencional con una respuesta inflamatoria exacerbada, con la consiguiente mayor hiperplasia. Se han propuesto varias hipótesis para explicar este fenómeno, pero es evidente que si bien los SLD disminuyen claramente esta reacción, no la suprimen por completo.

Como lo describen los autores en su artículo, quizás la asociación de enfermedad de múltiples vasos y la mayor necesidad de revascularización de las lesiones tratadas se deba a un indicador de agresividad de la enfermedad aterosclerótica. Se sabe que el sirolimus es un potente macrólido antiproliferativo con efecto antiinflamatorio, el paclitaxel tiene un efecto antiinflamatorio mínimo y el zotarolimus es un análogo con efectos semejantes al sirolimus, drogas éstas de los SLD utilizados en este estudio.

Otro dato interesante es la incidencia de eventos en puentes venosos, en donde si bien el número de pacientes es pequeño, la incidencia de eventos fue mayor (2,1% *versus* 13,3%; p = 0,03). La evidencia clínica en este subgrupo no es muy amplia, pero en las lesiones *de novo* de puentes venosos es clara la diferencia a favor de los SLD. (7)

Finalmente, quiero felicitar a los autores ya que, si bien el tamaño de la muestra es limitado, han desarrollado un problema con el que los cardiólogos intervencionistas nos enfrentamos con relativa frecuencia y que puede ser motivo de debate respecto de qué estrategia de revascularización deberíamos utilizar.

Sin lugar a dudas, con la aparición de pacientes con patologías coronarias cada vez más complejas y que quizás requieran una implementación mayor de recursos (es probable que la utilización de ultrasonido intravascular, por ejemplo, evite que una expan-

sión inadecuada del *stent* se acompañe de eventos clínicos adversos). Esto nos obliga a ser muy cuidadosos en la utilización de la técnica, hecho que se reflejará seguramente en la evolución alejada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goy JJ, Sigwart U. Twenty-two years angiographic and clinical follow-up of the first patient treated with intracoronary stent placement for acute vessel closure following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2009;30:1926.
2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H A, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
3. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
4. Leguizamón J, Schipani G, Chambre D, Azzari F, Andersen G, Fernández A y col. Stents liberadores de droga en el tratamiento de la reestenosis intrastent difusa: predictores clínicos y angiográficos de eventos. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:465-70.
5. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al; DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112:2175-83.
6. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-8.
7. Brilakis ES, Lichtenwalter C, de Lemos JA, Roesle M, Obel O, Haagen D, et al. A randomized controlled trial of a paclitaxel-eluting stent versus a similar bare-metal stent in saphenous vein graft lesions: the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:919-28.