

Seguridad de los *stents* liberadores de droga

GUSTAVO CARRIZO, ANTONIO POCOVÍ^{MTSAC}, CARLOS D. TAJER^{MTSAC}

En los últimos meses, el tema de los *stents* liberadores de drogas (en inglés *drug eluting stents* [DES]) ha superado el ámbito académico e inundado los periódicos con noticias alarmistas sobre su peligrosidad y opiniones contrarias garantizando su absoluta seguridad. (1) El debate público se generalizó luego del Congreso Europeo de Cardiología 2006, donde se presentó un metaanálisis del que surge un incremento de la mortalidad no cardiovascular asociado con su uso y otro que muestra tendencia a un incremento tardío de infarto o muerte. (2-4) La intervención de Salim Yusuf como comentarista de estos ensayos fue muy agresiva; en ella sugirió a la comunidad de hemodinamistas restringirse no sólo en la colocación de DES, sino también en el uso irreflexivo de angioplastia frente a toda estenosis aun en pacientes anginosos crónicos. Este comentario fue recogido de inmediato por los periódicos de interés general. Luego se sucedieron las publicaciones de numerosos registros, de subanálisis de los ensayos clínicos y, en un número reciente del *New England Journal of Medicine*, de cinco trabajos sobre este tema, (5-9) con un editorial polémico, (10) y en forma similar está siendo tratado por todas las publicaciones de primer nivel de la especialidad. A su vez, la Food and Drug Administration (FDA) llamó a una conferencia de expertos con un dictamen que discutiremos más adelante y el Congreso estadounidense ha formado una comisión para evaluar este tema en marzo. (11)

El debate está atravesado por inmensos intereses económicos y profesionales, con una maraña de opiniones controvertidas y alguna dificultad en la interpretación de los datos que hace difícil mantener un nivel científico adecuado. Las fuentes de información fundamentales para la discusión son: 1) los ensayos controlados que en su totalidad no incluyeron más de 6.000 pacientes, 3.000 con *stents* liberadores de drogas, y 2) los registros poblacionales. Los ensayos y los registros tienen en cada caso virtudes y limitaciones, y el valor de su información puede ser cuestionado desde ángulos diferentes, lo que por supuesto ha sido aprovechado por fiscales y abogados defensores del tema. La intención de esta revisión es resumir la información disponible y en forma algo periodística volcar las posiciones de los diferentes actores, para luego proponer una reflexión sobre la eventual conducta frente al paciente concreto.

HISTORIA DEL PROBLEMA

La FDA aprobó hace pocos años los DES sobre la base de su notorio beneficio en la reducción de la reestenosis clínica y angiográfica en comparación con los *stents* metálicos “pelados” (*bare-metal stent* [BMS]).

El *stent* Cypher liberador de sirolimus fue aprobado en abril de 2003 sobre la base de los estudios RAVEL y SIRIUS. El RAVEL fue el primer ensayo de seguridad y eficacia, aleatorizado, doble ciego, que incluyó un total de 237 pacientes con angina estable e inestable y lesiones únicas de menos de 18 mm de longitud en arterias coronarias nativas de $\geq 2,5$ mm de diámetro, asignados al grupo DES (*stent* Cypher liberador de sirolimus) o BMS (el mismo *stent* sin droga). La tasa de reestenosis fue del 0% a los 210 días en el grupo DES *versus* el 26% en el grupo BMS ($p < 0,0001$) y la sobrevida libre de muerte, infarto y ATC o cirugía de revascularización fue del 97% en el grupo DES *versus* el 73% en el grupo BMS ($p < 0,0001$). Fue un estudio piloto, con un número muy pequeño y seleccionado de pacientes. (12) El estudio SIRIUS también incluyó pacientes con angina estable e inestable y lesiones únicas de 15 a 30 mm de longitud en arterias coronarias nativas de 2,5 a 3,5 mm de diámetro. El punto final combinado de muerte cardíaca, infarto de miocardio o revascularización del vaso tratado se redujo el 58% a los 9 meses con *stent* Cypher: 8,8% *versus* el 21% en pacientes tratados con BMS; $p < 0,001$. No hubo diferencias en la mortalidad, 0,9 % *versus* 0,6%, ni en la incidencia de infarto, 2,8% *versus* 3,2%, respectivamente. (13)

El *stent* Taxus liberador de paclitaxel fue aprobado en marzo de 2004 sobre la base de los resultados del “programa” TAXUS, que incluyó varios ensayos controlados: TAXUS I (estudio de seguridad con sólo 61 pacientes), (14) TAXUS II (estudio de seguridad y eficacia con 532 pacientes), (15) TAXUS III (estudio de factibilidad que incluyó sólo 30 pacientes con reestenosis *intrastent*) y TAXUS IV que aleatorizó 1.326 pacientes estables e inestables, con lesiones coronarias únicas de 10 a 28 mm de longitud en arterias coronarias nativas de 2,5 mm a 3,75 mm de diámetro, a *stent* Taxus liberador de paclitaxel o *stent* Express sin droga. (9-12) El punto final primario fue la necesidad de revascularización del vaso tratado por isquemia a los 9 meses y se redujo el 61% con Taxus: 4,7% *versus* 12% en pacientes tratados con BMS;

$p < 0,001$. No hubo diferencias en la mortalidad, 1,4% versus 1,1% o IAM 3,5 versus 3,7%, respectivamente. (16)

La FDA exigió a la industria el seguimiento prospectivo a 5 años de los pacientes enrolados en dichos estudios ante la carencia de información sobre su eficacia y seguridad alejada. Sobre la base de estos ensayos se popularizó masivamente el uso de DES como indicación casi universal en la angioplastia, aplicados en más del 80% del millón de procedimientos anuales en los Estados Unidos.

EVOLUCIÓN DEL TEMA

El principal temor es la posibilidad de trombosis tardía, anticipado por los hallazgos anatomopatológicos que referían falta de endotelización aun luego de años de instalación del DES. (17) Esta posibilidad, que no es sencilla de detectar o confirmar, fue informada cada vez con mayor frecuencia como presentación de casos o en forma anecdótica. Resumiremos la información reciente sobre los eventos tardíos comenzando por el debate sobre la definición de trombosis del *stent* determinada en la reunión de diciembre de 2006 en la FDA y luego los eventos relatados en los estudios de seguimiento alejado. (18)

Definición de trombosis del *stent*

En los ensayos clínicos se utilizaron diferentes criterios para definir esta complicación, por lo que, a los fines de la revisión de la FDA, se conformó el denominado Consorcio de Investigación Académica (Academic Research Consortium [ARC]), con representantes académicos y de la industria, que propuso a la FDA nuevos criterios de definición de trombosis del *stent*.

La trombosis del *stent* se clasificó, de acuerdo con el tiempo de aparición, en:

- 1) Precoz
 - Aguda (< 24 horas).
 - Subaguda (24 horas a 30 días).
- 2) Tardía (30 días a 1 año).
- 3) Muy tardía (luego de 1 año).

A su vez, de acuerdo con la certeza del diagnóstico, se propuso una categorización en definitiva, probable o posible (Tabla 1).

Ensayos controlados

Seguimiento de los estudios con *stent* Cypher

Se analizaron 1.748 pacientes de cuatro estudios aleatorizados: RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS y C-SIRIUS, que evaluaron la seguridad del *stent* Cypher liberador de sirolimus en comparación con BMS. En la Tabla 2 se resumen las características de la población incluida en estos ensayos.

El punto final primario de mortalidad a los 4 años fue algo superior en el grupo Cypher, 6,7% en comparación con el grupo BMS (5,4%), *hazard ratio* (HR-equivalente a riesgo relativo en el seguimiento) 1,24

Tabla 1. Definición de trombosis del *stent*

Evento	Definición
Definitiva	Confirmación angiográfica - Flujo TIMI 0 con oclusión trombótica <i>intrastent</i> o dentro de los 5 mm <i>persistent</i> , o - Flujo TIMI 1, 2 o 3 en presencia de trombo dentro del <i>stent</i> o dentro de los 5 mm <i>persistent</i>
	Y por lo menos UNO de los siguientes criterios clínicos y ECG adicionales - Nuevos síntomas de isquemia miocárdica en reposo (angor de > 20 minutos de duración) - Nuevos cambios electrocardiográficos de isquemia aguda - Elevación típica de marcadores cardiacos
	Confirmación anatomopatológica - Evidencia de trombo reciente dentro del <i>stent</i> de terminado por autopsia
Probable	Muerte inexplicable dentro de los primeros 30 días Todo infarto de miocardio con isquemia aguda documentada y relacionada con el territorio del <i>stent</i> implantado aun sin confirmación angiográfica de trombosis, en ausencia de cualquier otra causa
Posible	Toda muerte inexplicable luego de 30 días de colocado el <i>stent</i>

(intervalo de confianza IC 95% 0,84 a 1,83). La tasa de IAM tipo Q tendió a ser mayor con Cypher: 2,1% versus el 1,3% con BMS, HR 1,64; (0,78-3,47); $p = 0,20$. La trombosis del *stent* definida por protocolo fue más frecuente en los pacientes tratados con *stent* Cypher (1,2% versus 0,6%). De acuerdo con la definición de la ARC, hubo el 3,6% de trombosis del *stent* en el grupo sirolimus y el 3,3% en el grupo BMS (Tabla 3). En 428 pacientes con diabetes se incrementó la mortalidad con Cypher, 12,2% versus 4,4% con BMS (HR 2,9 [1,38 a 6,10]; $p = 0,008$), y no se observó diferencia en los pacientes sin diabetes. Este dato debe tomarse con cuidado, dado que se trata de un análisis *post hoc*, pero como veremos coincide con hallazgos en otros estudios. (5)

Seguimiento de los estudios con *stent* Taxus

Un análisis combinado de 3.513 pacientes incluidos en cinco estudios aleatorizados del programa TAXUS (I, II, IV, V y VI) comparó el *Taxus-eluting stent* versus el BMS en un seguimiento de cuatro años. El punto final primario estuvo compuesto por eventos clínicos mayores. En la Tabla 4 se resumen las características de los estudios TAXUS.

En los pacientes tratados con Taxus se redujo la tasa de nueva revascularización en comparación con el BMS, sin diferencias en muerte o IAM. A los 4 años de la intervención, la trombosis del *stent* fue del 1,3% en el grupo TAXUS y del 0,9% con BMS ($p = 0,30$).

Tabla 2. Características de los cuatro estudios aleatorizados con *stent* Cypher

	RAVEL	SIRIUS	C-SIRIUS	E-SIRIUS
Pacientes	238	1.058	238	238
Tipo de lesión	Lesión única en arteria coronaria nativa			
Diámetro del vaso	2,5 a 3,5 mm	2,5 a 3,5 mm	2,5 a 3,0 mm	2,5 a 3,0 mm
Longitud de la lesión	18 mm (1 <i>stent</i>)	15-30 mm (2 <i>stents</i>)	15-32 mm (2 <i>stents</i>)	15-32 mm (2 <i>stents</i>)
Aspirina	Indefinidamente			
Clopidogrel	2 meses	3 meses	2 meses	2 meses
% seguimiento (4 años)	94,2%	97,0%	98%	98%

Tabla 3. Eventos a 4 años en pacientes tratados con *stents* Cypher y BMS

	Cypher (%)	BMS (%)
Muerte total	6,7	5,4
Muerte cardíaca	3,6	2,8
Muerte no cardíaca	3,3	2,6
IAM	6,4	6,2
Trombosis del <i>stent</i>		
Definida por protocolo	1,2	0,6
Categorías de trombosis de acuerdo con el ARC		
Definitiva	1,2	0,8
Definitiva o probable	1,7	1,5
Total (incluida posible)	3,6	3,3

ARC: Academic Research Consortium. BMS: *Bare metal stent*.

Sin embargo, luego del primer año ocurrieron 9 episodios de trombosis en los pacientes del grupo TAXUS y sólo 2 eventos con BMS ($p = 0,028$) (Tabla 5). (19)

Metaanálisis de seguridad del DES

El análisis de Kastrati y colaboradores incluyó 4.958 pacientes de 14 estudios aleatorizados (la mayoría con seguimiento de 2 a 3 años), que compararon *stent* liberador de sirolimus *versus* BMS (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, BASKET, TYPHOON, etc.). (9) La mortalidad total con DES en comparación con BMS en el seguimiento fue similar: HR 1,03 (0,80-1,30); $p = 0,80$. No hubo diferencias en el punto combinado de muerte o IAM (HR, 0,97; IC 95%, 0,1-1,16). Se observó una reducción del punto combinado de muerte, IAM y reintervención asociado con el uso del DES: HR 0,43 (0,34-0,54). El riesgo de trombosis del *stent* luego del primer año de seguimiento fue del 0,6% (0,3-1,2) en el grupo sirolimus y 0,05% (0,01-0,04) con BMS ($p = 0,02$).

En una revisión de la misma población, Stone y colaboradores informaron que después de un año hubo cinco episodios de trombosis del *stent* en pacientes con Cypher *versus* ninguno con BMS

($p = 0,025$) y nueve episodios con Taxus *versus* dos con BMS ($p = 0,028$), resaltando el eventual riesgo de trombosis tardía. (6)

Registros poblacionales o institucionales

Registro SCAAR

Este registro se realizó en Suecia en el período 2003-2004. Incluyó 19.771 pacientes, 6.033 con DES y 13.738 con BMS, con un seguimiento de 3 años. La decisión de qué tipo de *stent* aplicar fue clínica, de manera que los grupos son diferentes en varios aspectos. Por ejemplo, los pacientes tratados con DES tenían mayor prevalencia de diabetes (23,6% *versus* 15,6%; $p < 0,001$), así como vasos coronarios más pequeños y lesiones más largas.

Durante 3 años de seguimiento, no hubo diferencias entre el grupo DES y el grupo BMS en el punto final combinado de muerte o infarto, ajustado a las características basales de la población. Dividido por periodos, en los primeros seis meses se observó una tendencia a menos eventos en el grupo DES (13,4 menos eventos cada 1.000 pacientes). En contraste, luego del sexto mes, la tasa de eventos se incrementó en el grupo DES en 12,7 más eventos cada 1.000 pacientes por año adicional: RR 1,2 (IC 1-1,37).

La mortalidad a los 3 años fue significativamente mayor con los DES: RR 1,18 (1,04-1,35) y tomado sólo el período de 6 meses, a los 3 años el riesgo fue aún mayor: RR 1,32 (IC 1,11-1,57).

Las conclusiones de los autores fueron muy inquietantes: el incremento significativo de la mortalidad, que se va acentuando con los años, generó dudas acerca de la seguridad de los DES a largo plazo. Las limitaciones del registro parten de que la asignación de tratamiento no fue aleatorizada y de que, como comentamos, los pacientes que recibieron DES tenían características de mayor gravedad clínica y angiográfica que podrían explicar la peor evolución independientemente del tipo de *stent* utilizado. (7)

Comunicaciones institucionales

En febrero de 2007 se publicó en *The Lancet* el seguimiento del grupo de P. Serruys de 8.146 pacientes tratados con *stents* liberadores de sirolimus (3.823 pa-

Tabla 4. Características de los cinco estudios TAXUS

Estudio	TAXUS I	TAXUS II	TAXUS IV	TAXUS V	TAXUS VI
Plataforma del <i>stent</i>	NiRx™	NiRx™	Express	Express 2	Express 2
N (ITT)	61	266	1.314	1.156	446
Punto final primario	Seguridad del procedimiento	% del grado de obstrucción (IVUS)	TVR	TVR	TVR
Seguimiento (años)	5	4	4	2	3
Diámetro del vaso (mm)	3,0-3,5	3,0-3,5	2,5-3,75	2,25-4,0	2,53,75
Lesión	Única	Única	Única	Múltiple	Única
Longitud de la lesión (mm)	≤ 12	10-12	10-28	10-46	18-40
Máximo de <i>stents</i> planeado por lesión	1	1	2	2	2

Eventos	TAXUS (%)	BMS (%)		
TVR	10,5	20,2		
Muerte total	7,1	7,4		
Muerte no cardíaca	4,5	4,4		
IAM	6,9	6,4		
IAM tipo Q	1,0	1,1		
Trombosis del <i>stent</i> definido por protocolo	1,3	0,8		
ARC-Definición de trombosis del <i>stent</i>	TLR Incluyó	TLR Excluyó	TLR Incluyó	TLR Excluyó
Definitiva	1,3	1,2	1,1	0,8
Definitiva o probable	1,9	1,8	1,5	1,1
Todas (incluida posible)	3,5	3,2	3,6	2,9

TLR: Incluye la angiografía durante la *target lesion revascularization*: revascularización de la lesión original por reestenosis.

Tabla 5. Eventos a 4 años en pacientes tratados con *stent* TAXUS

cientes) o paclitaxel (4.323 pacientes). La incidencia de trombosis del *stent* fue del 0,6% por año luego de los primeros seis meses y se mantuvo constante por lo menos por tres años. Sólo el 23% de los pacientes con trombosis tardía estaban recibiendo terapia antiplaquetaria dual. La incidencia de trombosis tardía fue mayor en pacientes cuyo evento inicial fue un síndrome coronario agudo (RR 2,28, 95% CI 1,29-4,03) y en aquellos con diabetes (2,03, 1,07-3,83). (20)

CONCLUSIONES DEL PANEL DE LA FDA SOBRE EL USO DE DES

Sobre la base de la información aportada por los estudios clínicos, la FDA enumeró las siguientes conclusiones y recomendaciones para la práctica clínica: (21)

– En comparación con los BMS, los *stents* Cypher y Taxus se asocian con un incremento de la trombosis del *stent* que emerge al año posimplante (0,44% con *stent* Taxus *versus* 0,07% con BMS [p = 0,054] y 0,6% con *stent* Cypher *versus* 0% BMS [p = 0,03]).

- El aumento del riesgo de trombosis del *stent* no se asoció con un incremento significativo de muerte o infarto. Esto puede ser atribuido a un número insuficiente de pacientes actualmente disponible a través de los estudios o al hecho de que el incremento en muerte o IAM tardíos puede ser balanceado por una reducción de eventos asociados con reestenosis *intra-stent* y procedimientos de revascularización adicionales.
- En los ensayos controlados, el uso de DES no se asoció con un incremento de la mortalidad de cualquier causa en comparación con los BMS.
- Los beneficios de los DES sobre los BMS se evidencian cuando se implantan respetando las indicaciones establecidas para su uso:
 - Lesiones menores de 28 a 30 mm de longitud, en arterias coronarias nativas de 2,5 a 3,5 mm de diámetro, en pacientes clínicamente estables y sin condiciones médicas adicionales de riesgo.
 - La seguridad concerniente a los DES es aplicable tanto al *stent* Cypher como al Taxus.

Indicaciones no establecidas para el uso de DES

Los ensayos controlados han incluido sólo pacientes muy seleccionados, como se resume en las Tablas 2 a 5, mientras que en la práctica clínica la mitad de los pacientes que los recibían no tenían esa presentación clínica y anatómica. En la Tabla 6 se resumen indicaciones que no están establecidas, es decir que no se han investigado en ensayos clínicos controlados.

En la visión de la FDA, los médicos pueden tomar la decisión de tratar a sus pacientes con DES incluso sin una indicación establecida, equilibrando el riesgo y las ventajas de su empleo sobre la base de los siguientes datos:

- Hubo un incremento del riesgo de eventos adversos en pacientes tratados con DES en lesiones complejas, particularmente lesiones en bifurcaciones, superposición de *stents* y lesiones con trombos. El uso no establecido se asoció con un incremento en el riesgo de trombosis del *stent*, muerte o IAM en comparación con el uso establecido de estos dispositivos.
- No hay suficiente información sobre la utilización no establecida de DES *versus* cirugía de revascularización miocárdica para pacientes con enfermedad arterial coronaria de múltiples vasos, comparación decisiva para establecer el riesgo y el beneficio del uso de DES a este nivel.
- No se puede precisar si el riesgo de trombosis del *stent* es superior con la utilización de Cypher o Taxus.
- El riesgo continuo de trombosis del *stent* muy tardía en los pacientes tratados con DES bajo estas indicaciones se desconoce.
- Se requieren estudios adicionales para determinar la seguridad y la eficacia de la utilización de DES

Tabla 6. Indicaciones no establecidas para el uso de DES

- Diabéticos
- Insuficiencia renal
- Longitud total del <i>stent</i> > 33 mm
- Lesiones bifurcadas
- Diámetro del vaso > 3,5 mm
- Vasos pequeños < 2,5 mm
- Reestenosis <i>intrastent</i>
- Lesiones en injertos de vena safena
- Dos <i>stents</i> por paciente (inclusive dos <i>stents</i> superpuestos)
- Infarto agudo de miocardio
- Lesiones de tronco de coronaria izquierda no protegido
- Oclusión total crónica
- Lesiones ostiales
- Enfermedad arterial coronaria de múltiples vasos

en pacientes de riesgo elevado y lesiones complejas. (22)

Terapia antiplaquetaria

La FDA reconoció la gran importancia de no interrumpir la administración de clopidogrel y su panel de miembros recomendó la terapia dual aspirina-clopidogrel prolongada durante por lo menos 12 meses, y quizás más, y tratar de evitar el implante de DES cuando no se pudiera asegurar el cumplimiento del tratamiento, siguiendo la línea de consensos previos. (23)

En los meses posteriores a la reunión de la FDA se publicaron en forma simultánea en varias revistas de la especialidad las recomendaciones de un panel conformado por representantes de la American Heart Association, el American College of Cardiology y otras instituciones estadounidenses, bajo el título de “Prevención de la interrupción temprana de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes con *stents* coronarios”, que se resumen en la Tabla 7). (24)

ALGUNAS REFLEXIONES SOBRE OPINIONES, INTERESES Y LAS REPERCUSIONES PÚBLICAS DEL PROBLEMA DE LOS STENTS CON DROGAS

No es fácil hacer un resumen de las implicaciones prácticas de esta información. No cabe duda de que los DES reducen la incidencia de reestenosis, aunque la necesidad clínica de una nueva revascularización con los *stents* comunes y los tratamientos actuales es baja. En los estudios está algo sobredimensionada, dado que se efectúa una angiografía en forma sistemática y la conducta se selecciona de acuerdo con el hallazgo, aun en ausencia de isquemia inducible o clínica de angina.

No existe evidencia definitiva de incremento de mortalidad o infarto con los *stents* con drogas, pero la información de los ensayos aleatorizados es insuficiente para establecer su seguridad. La tendencia a trombosis tardía se mantiene a lo largo del tiempo y, aunque es baja (0,6% por año), sigue presentándose aun a tres años de evolución. (25) Esto genera gran preocupación por la incertidumbre evolutiva y las dudas sobre el tiempo a mantener el clopidogrel, que incrementa al doble el riesgo de sangrado y que no tiene otra indicación, dado que con su uso crónico se ha descartado un beneficio sobre la morbimortalidad.

Las opiniones de los editorialistas en muchos casos, de acuerdo con sus intereses, son previsibles.

En un editorial del *NEJM*, Maisel, que dirige el departamento de aprobación de dispositivos de la FDA, afirma que “a pesar del implante de millones de DES, mucho es incierto respecto de su seguridad y riesgo a largo plazo”. Pero luego dice: “... la solución no es detener la aprobación expeditiva de nuevos productos, sino...”. Esta afirmación viene a cuenta de la crítica de haber aprobado estos dispositivos con estudios de corto lapso, que llevó a su aplicación masiva (un millón de DES por año en los Estados Unidos) sin in-

1. Antes de implantar un *stent*, el médico debe discutir con el paciente la necesidad de terapéutica antiplaquetaria. Si el paciente no tiene la expectativa de cumplir con 12 meses de terapia con tienopiridinas (clopidogrel), por cualquier razón, se debe considerar firmemente la colocación de un *stent* metálico sin drogas.
2. En pacientes que pueden requerir cirugía dentro de los 12 meses de la colocación de un *stent* se deben considerar un *stent* "pelado" o angioplastia con balón con un *stent* provisional en lugar del uso de rutina del DES.
3. Los profesionales de la salud, previo al alta hospitalaria, deben dedicar un esfuerzo mayor a educar a los pacientes sobre las razones de la prescripción de tienopiridinas y de la terapéutica antiplaquetaria doble, así como acerca de los riesgos de suspenderla precozmente.
4. El paciente debe ser instruido específicamente antes del alta para contactar a su cardiólogo antes de suspender cualquier terapia antiplaquetaria, aun cuando esto le sea recomendado por otro profesional de la salud.
5. Los profesionales de la salud que efectúan procedimientos invasivos o quirúrgicos deben estar advertidos sobre los riesgos potencialmente catastróficos de la suspensión prematura de la terapia con tienopiridinas y deben contactar al cardiólogo del paciente para discutir el manejo óptimo.
6. Los procedimientos electivos que tienen riesgo de sangrado se deben demorar hasta un mes después de que el paciente haya completado un curso apropiado de terapia con tienopiridinas, que idealmente es de 12 meses después de recibir un DES en pacientes que no tienen alto riesgo de sangrado y de por lo menos un mes luego de un *stent* metálico "pelado".
7. Para pacientes que reciben un DES y que requieren procedimientos que obligan a la suspensión de la terapia con tienopiridinas, la aspirina se debe continuar en la medida de lo posible y la terapia con tienopiridinas debe reanudarse tan pronto como sea posible luego del procedimiento (debido a la preocupación acerca de la trombosis tardía del *stent*).
8. La industria de cuidados de la salud, aseguradores, autoridades públicas y la industria farmacéutica deben asegurar que aspectos tales como el costo de las drogas no deberían llevar a los pacientes a interrumpir prematuramente la terapia con tienopiridinas a riesgo de complicaciones cardiovasculares catastróficas.

Tabla 7. Recomendaciones del panel asesor estadounidense sobre la interrupción precoz de la terapia doble antiplaquetaria en pacientes con *stents* coronarios

formación disponible sobre su seguridad y sólo con ventajas para el tratamiento de un problema no asociado con mortalidad o infarto como es la reestenosis.

Los grupos vinculados al desarrollo de nuevos DES manifiestan su confianza en que estos nuevos dispositivos no traerán las complicaciones que parecen tener los de primera generación.

Los administradores de la salud resaltan los enormes costos adicionales de los DES sin certeza respecto de su seguridad alejada.

Algunos líderes de opinión han emitido señales muy alarmistas y otros los han criticado por aprovechar la circunstancia para aparecer encabezando noticias en los periódicos y por generar pánico en la población. Una frase que ha recorrido el mundo ha sido la Robert Califf, jefe de investigación clínica de la Duke University y una de las figuras más prestigiosas de la cardiología actual, al comentar la indicación masiva de DES en condiciones no investigadas previamente: "Los dispositivos han sido estudiados en su mayor parte como si se hubieran probado neumáticos con conductores expertos en caminos en perfectas condiciones a 30 kilómetros por hora y luego facilitado su uso a adolescentes para conducir a 80 km por hora en caminos rurales con grandes baches. Deberíamos evaluar los dispositivos en pacientes más enfermos, con operadores de nivel promedio, más que en los casos fáciles con los mejores operadores".

Por supuesto, todo el aparato comercial-profesional vinculado a la rentabilidad de los DES relativiza toda la información sobre la base de una falta de demostración de daño estadísticamente significativa. Esta opinión es muy difícil de sostener. Acerca de la seguridad en medicina, se invierte la carga de la prueba: para demostrar beneficio se requiere un efecto estadísticamente significativo, y para evitar perjuicio alcanza la prudencia clínica aunque no sea estadísticamente significativo. Por ejemplo, en el metaanálisis de Yusuf sobre intervenciones en el infarto se observó una tendencia a mayor mortalidad, no significativa, con el uso sistemático de lidocaína, lo que llevó a su abandono.

La intervención del Congreso de los Estados Unidos en el tema es un dato destacable: en primera instancia indica la popularidad del tema y la poca confianza en la FDA, atravesada hoy por grandes intereses. Por otro lado, pone un tema científico en un ámbito político, lo que no ha sido bien visto por la comunidad cardiológica, seguramente temerosa de que este complejo problema sea utilizado con fines publicitarios-partidistas. Un comentario al respecto lo hizo el mismo Robert Califf: "El Congreso es un gran lugar para llamar la atención al público sobre un problema, pero no confiaría en el Congreso para resolver este tema. Preferiría que concentren su energía en resolver temas como el déficit presupuestario, la actividad terrorista, Irak y el financiamiento del sistema de salud".

A MODO DE RESUMEN FINAL Y RECOMENDACIONES CLÍNICAS

Como se ve, el tema es muy candente y polémico. Para el médico práctico es imposible sacar conclusiones definitivas, debido a la escasa información de ensayos controlados y su análisis complejo y preliminar. Se estima que para tener datos sólidos sobre infarto, muerte y trombosis tardía se requeriría un estudio de 8.000 a 10.000 pacientes con seguimiento a 3 años, lo cual implicaría esperar 4 a 5 años. Mientras tanto, la comunidad ha reaccionado con una dramática disminución del número de DES en los procedimientos de angioplastia (en Suecia ha caído a menos del 30% de los procedimientos) y ha revitalizado el debate sobre el papel de la cirugía de revascularización respecto de la angioplastia en lesiones de múltiples vasos.

Una forma prudente de enfrentar este tema en la práctica clínica por ahora podría ser el siguiente:

1. Frente al paciente ideal para *stent* con drogas, que cumpla los criterios de inclusión de los ensayos clínicos, puede plantearse su uso compartiendo con el paciente y familiares la información disponible sobre ventajas, la necesidad de utilizar clopidogrel durante por lo menos un año y la incertidumbre sobre la posibilidad (0,6% por año los primeros años) de trombosis tardía. La decisión debería ser consensuada.
2. Debería adoptarse una actitud muy restrictiva en la indicación de *stents* con drogas en contextos no evaluados clínicamente en los ensayos controlados (enfermedad de tres vasos, lesiones ostiales, puentes venosos, bifurcaciones, insuficiencia renal, sólo indicación por diabetes cuando hay evidencias en el estudio observacional sueco y la serie de Serruys de mayor riesgo, etc.).
3. La indicación de clopidogrel debería mantenerse por lo menos un año y quizás en forma más prolongada si no existen motivos para su suspensión.
4. La imposibilidad de cumplir el tratamiento con clopidogrel o la eventualidad de cirugías en el primer año deberían ser criterios para no indicación de DES.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maisel WH. Unanswered questions— drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007;356:981-4.
2. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115:1440-55.
3. Wenaweser P, Tsuchida K, Vaina S, Abrecht L, Daemen J, Morger C, et al. Late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation: data from a large, two-institutional cohort study. *Eur Heart J* 2006;27:1012 (Abstract).
4. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-78.

5. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:989-97.
6. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
7. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-19.
8. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
9. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030-9.
10. Curfman GD, Morrissey S, Jarcho JA, Drazen JM. Drug-Eluting Coronary Stents— Promise and Uncertainty. *www.nejm.org* May 5, 2007.
11. Update to FDA Statement on Coronary Drug-Eluting stent. <http://www.fda.gov/cdrh/news/010407.html> 2007.
12. 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.
13. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
14. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38-42.
15. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al; TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-94.
16. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
17. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701-5.
18. Food and Drug Administration. Circulatory System Devices Advisory Panel transcript for December 8, 2006, meeting. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/transcripts/2006-4253t2.rtf>.
19. Baim D. FDA Panel on Drug Eluting Stent safety. Boston scientific Presentation: On-Label use of the TAXUS Drug Eluting Stent System. 2006.
20. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-78.
21. Jeffrey J, Popma, MD, Bonnie Weiner, MD, Michael J. Cowley, MD, Charles Simonton, MD, Dan McCormick, DO, and Ted Feldman, MD. FDA Advisory Panel on the Safety and Efficacy of Drug Eluting Stents: Summary of Findings and Recommendations 2007.
22. Kaul S, Diamond G. Drug eluting stents: Balancing risks and benefits. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4253oph2_09_Kaul.pdf 2006.

23. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al; American Heart Association; American College of Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; American College of Surgeons; American Dental Association; American College of Physicians. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813-8.

24. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al; American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention- summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006;113:156-75.

25. Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2088-92.

CHARLES ROBERT DARWIN

Nació, como él nos dice en su autobiografía, el 12 de febrero de 1809, en Inglaterra; el mismo día, en Kentucky, en una cabaña de madera nacía Abraham Lincoln. Darwin tuvo parientes destacados: era el nieto de Erasmus Darwin, un conocido poeta, y Francis Galton, antropólogo, era su primo. Sus hijos continuaron los estudios de ciencias y tres fueron nombrados caballeros, pero Charles no tuvo esta distinción por el escándalo que provocó su obra *El Origen de las Especies*. Luego de este libro, manifestó que su nombre permanecería por pocos años, pero en contra de su idea continuó vigente hasta nuestros días. Gran parte de lo acontecido en su vida fue relatado por él mismo; su discreción hizo que omitiera muchos pasajes referidos a los ataques que recibió y que sufrió durante el resto de su vida. Su autobiografía no es un trabajo formal; según el propio Darwin dijo, escribió para entretener a sus descendientes. En ella resaltan tres pasajes: que, en su avanzada edad, había perdido, con gran pena, todo el placer por la poesía de cualquier tipo; su relato acerca de los métodos de trabajo: cuando escribía un libro, lo elaboraba línea por línea, cada una más larga y más detallada que la anterior; y finalmente, una réplica a sus críticos que le endilgaban que carecía de poder de raciocinio; Darwin refutó las críticas manifestando que en *El Origen de las Especies* existió un gran argumento desde el inicio hasta el final ... nadie podría haberlo escrito sin tener poder de raciocinio. El magnífico encanto de este hombre brilla hasta la última oración. El lector que no sonrío ante su obra, no sonrío a nada.
