

## Luces y sombras de los *stents* liberadores de fármacos

ALFREDO E. RODRÍGUEZ<sup>MTSAC, 1</sup>

Con el advenimiento de los *stents* liberadores de fármacos, la reestenosis coronaria angiográfica y clínica tuvo una reducción significativa tanto en estudios observacionales como aleatorizados, (1-5) lo cual llevó a muchos investigadores a predecir que con la resolución del problema de reestenosis la morbimortalidad de la angioplastia también se reduciría en aquellos grupos de alto riesgo. Los más optimistas incluso hablaron de utilizar este tipo de dispositivo para lesiones no críticas.

Hace tres años, en un comentario editorial publicado en la *Revista de Angiografía y Terapéutica por Cateterismo* del CACI dijimos que “el problema de los *stents* liberadores de fármacos eran dos: primero, la ausencia de respaldo biológico y, segundo, el corto período de experiencia clínica a pesar de la importante cantidad de estudios aleatorizados. Se debe necesariamente esperar el veredicto del tiempo”. (6)

Luego de cinco años de la utilización casi sistemática en muchos centros alrededor del mundo de los dos dispositivos comercialmente aprobados en los Estados Unidos, la reducción de la reestenosis coronaria no se acompañó, sin embargo, de una reducción de los eventos cardíacos mayores, como muerte e infarto, y más preocupante aún fue el hecho de que algunos estudios mostraron un incremento de estos eventos con el uso de estos dos diseños de *stents* liberadores de fármacos en determinadas circunstancias clínicas y angiográficas. (7-9)

### EL PROBLEMA DE LA REESTENOSIS CORONARIA POSANGIOPLASTIA: QUÉ APRENDIMOS DE LOS ESTUDIOS ALEATORIZADOS

Durante estos años hemos aprendido que la reestenosis coronaria posintervención coronaria percutánea es el talón de Aquiles de este procedimiento. Sin embargo, también sabemos que este fenómeno clínico es tan frecuente como benigno.

Múltiples estudios comparativos con diferentes intervenciones, tanto percutáneas como quirúrgicas, han demostrado claramente la benignidad de este fenómeno asociado desde la introducción del *stent* casi exclusivamente con el fenómeno de hiperplasia fibrointimal. Es así que en ningún estudio aleatorizado

*“En investigación, la independencia intelectual no sólo es importante, es lo más importante.”*

en el que se obtuvo una reducción de reestenosis coronaria angiográfica y clínica este beneficio se tradujo además en reducción de muerte y/o infarto. (10-12)

Consecuentemente con esto último, durante las dos últimas décadas nuestro grupo realizó once estudios comparativos entre angioplastia con balón y *stent* convencional, angioplastia con balón y cirugía coronaria, *stent* convencional y cirugía y, por último, *stent* liberador de droga *versus* *stent* convencional. En ninguno de estos casos, luego del alta hospitalaria, la reducción de la tasa de reestenosis angiográfica y clínica fue motivo de disminución de mortalidad y/o incidencia de infarto de miocardio. (13-19)

¿Qué debemos tener en cuenta al analizar el fenómeno de reestenosis coronaria? Claramente que, si tratamos de reducir un evento clínico de características benignas, el apremio terapéutico utilizado para su reducción deberá necesariamente adecuarse a estas reglas; dicho de otra manera, por ejemplo, para reducir una jaqueca de origen neurovegetativo no está justificado aumentar el riesgo de *stroke*.

### UTILIZACIÓN DE LOS *STENTS* FARMACOLÓGICOS

No cabe ninguna duda de que la evidencia clínica fue altamente demostrativa de la significativa reducción de reestenosis coronaria con el uso de *stents* farmacológicos, pero ¿este único hallazgo puede a esta altura de nuestro conocimiento justificar su uso sistemático durante la angioplastia coronaria?

¿Cuál es la incidencia real de trombosis del *stent* con el *stent* liberador de fármacos? ¿Es mayor que con el *stent* convencional? ¿Cuáles son los errores de los estudios aleatorizados y de los registros con estos dispositivos?

El problema de la trombosis del *stent* farmacológico podríamos resumirlo como poco frecuente pero muy preocupante. (20-24)

En los estudios aleatorizados iniciales, la trombosis del *stent* farmacológico no fue mayor que la comunicada con los *stents* convencionales; (24) sin embargo, ninguno de estos estudios fue diseñado para evaluar trombosis del *stent*, la definición de trombosis del *stent* fue sólo angiográfica y no clínica y, por último, las poblaciones incluidas en estos estudios

<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Doctor en Medicina

fueron muy seleccionadas y con seguimiento de un año.

¿Por qué decimos entonces que es muy preocupante?

Sabemos que la trombosis del *stent* se acompaña en aproximadamente el 40% de muerte y en el resto, de infarto de miocardio. Si bien en forma precoz los *stents* farmacológicos no muestran una incidencia mayor de trombosis, esto acontece mientras los pacientes están bajo el “paraguas” de la doble terapéutica antiplaquetaria: clopidogrel y aspirina. Estudios recientes muestran claramente que, luego del implante de *stent* farmacológico, la suspensión de clopidogrel se acompañó de un aumento significativo en la incidencia de trombosis del *stent*, que en algunos estudios se tradujo en un aumento de muerte e infarto.

Este aumento de la incidencia de trombosis tardía con el *stent* liberador de fármacos no tiene punto de corte; es decir, puede aparecer hasta varios años posimplante. Las implicaciones clínicas de esto son evidentes: luego del implante del *stent* farmacológico, la terapéutica antiagregante con clopidogrel parece estar indicada por un período mucho más prolongado que el previamente considerado; en el caso de lesiones complejas probablemente sea de uso indefinido. Estudios recientes con *stents* liberadores de drogas en pacientes con infarto agudo mostraron que la incidencia de trombosis del *stent* es más frecuente en estos dispositivos y que en algunos casos este hallazgo sólo se pudo definir con el seguimiento a 3 años. (9, 25)

¿Qué significaría tener una incidencia mayor de trombosis tardía y muy tardía del *stent*?

Primero, que se deberá usar clopidogrel en forma prolongada por más de un año y probablemente en forma indefinida, lo cual limitaría el uso sistemático de estos dispositivos aun en aquellos casos con una reconocida alta tasa de reestenosis con *stent* convencional, como es el caso de los pacientes diabéticos. Segundo, si incrementamos la incidencia de trombosis alejada y tardía, estamos incrementando la mortalidad de la terapéutica endovascular debido a que la trombosis tardía del *stent* se acompaña de muerte en un alto porcentaje de los casos. Es decir, sería la primera vez en cardiología intervencionista que un dispositivo para reducir reestenosis podría incrementar la mortalidad del procedimiento. (7)

Por esto dijimos al comienzo que este fenómeno asociado con el *stent* farmacológico es poco frecuente pero muy preocupante, lo que puede ser potencialmente más grave que si el fenómeno es muy frecuente. Por ejemplo, uno de los primeros diseños de *stent* farmacológico, el QUANAM *stent*, presentó un exceso significativo de trombosis precoz del *stent*, que se acompañó de infarto y muerte, lo cual llevó a detener rápidamente el estudio aleatorizado en curso y a retirar el dispositivo del mercado. (26) Éste en un muy buen ejemplo de que cuando un evento grave también es frecuente, es fácilmente detectable y por lo tanto, paradójicamente, no es tan grave.

¿Qué nos dicen la biología celular y los estudios anatomopatológicos? La Dra. Virmani ha descripto clara y extensamente los problemas que pueden estar asociados con el uso de estos dispositivos: ausencia de endotelización, mala aposición tardía del *stent*, reacción inflamatoria, hipersensibilidad, etc. (27-31) Por ejemplo, la mala aposición tardía del *stent*, que es un conocido factor potencial de trombosis coronaria, se describió en hasta el 14,5% y el 8% de los casos de *stents* revestidos con rapamicina y paclitaxel, respectivamente. (31)

¿Cuáles son las implicaciones clínicas de estos hallazgos? ¿Debemos seguir usando *stents* liberadores de droga?

La respuesta seguramente es sí. La reducción de la tasa de reestenosis angiográfica es muy significativa y los eventos trombóticos alejados, si bien son preocupantes, no son tan frecuentes. Sin embargo, en el momento de seleccionar el *stent* para determinado tipo de lesión o paciente hoy debemos tener en consideración todos estos nuevos hallazgos: si el paciente puede recibir doble terapéutica antiplaquetaria al menos por un año, si no existe ninguna indicación para un procedimiento quirúrgico electivo a mediano plazo que pueda requerir la suspensión temporaria de dicha terapéutica, lesiones con alto riesgo de trombosis, como los pacientes con infarto agudo, lesiones largas que requieran la utilización de varios *stents* superpuestos, lesiones de bifurcación, lesiones de tronco no protegido, etc. Por hoy, a nuestro criterio, las indicaciones de los *stents* farmacoactivos deberían circunscribirse solamente a aquellos pacientes con vasos muy pequeños (< 2,5 mm) y en reestenosis *intrastent*. En los años que vienen, con el advenimiento de nuevos *stents* liberadores de droga, con nuevas drogas, *stents* biodegradables, sin polímero, con el uso de biogenética y/o mediante la utilización de drogas por vía sistémica, la prevención de la reestenosis coronaria se podrá lograr sin los eventuales riesgos de aumentar la incidencia de trombosis del *stent*.

Finalmente, ¿qué nos enseñaron los numerosos estudios aleatorizados con *stents* liberadores de fármacos?: que, antes de la euforia, se debe esperar el veredicto del tiempo; mucho más cuando la investigación clínica no está acompañada por el sustento biológico previo. Si la experiencia preclínica llama la atención sobre potenciales problemas, debemos escuchar a las ciencias básicas, que son el origen de toda la investigación clínica.

No debemos apresurarnos con conclusiones basadas en eventos secundarios, clínicamente irrelevantes, como aquellos que miden parámetros angiográficos de reestenosis y con seguimiento de no más de un año. Un buen ejemplo de ellos son los estudios que evaluaron el *stent* embebido en sirolimus (Cypher-Johnson & Johnson). El análisis conjunto de los estudios RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS y C-SIRIUS, mostró a 4 años de seguimiento una reducción significativa

de reestenosis clínica en la rama tratada con el Cypher; sin embargo, la mortalidad fue el 1,4% mayor en el grupo de *stent* revestido con fármacos, que puede estar reflejando la presencia de trombosis tardía y muy tardía del *stent* observada con este dispositivo. (7) Más preocupante es el hecho de que el grupo de *stent* convencional en estos estudios tenía un número de pacientes diabéticos significativamente mayor ( $p = 0,026$ ), que es un factor independiente predictor de mayor mortalidad para todo procedimiento percutáneo. (32) Es decir, el grupo que por sus características demográficas basales tendría que tener mayor mortalidad (*stent* convencional) fue el que mejor sobrevivió presentó en el seguimiento a 4 años; éste es un ejemplo muy demostrativo para no apresurarnos con conclusiones exitistas y precoces, solamente basadas en objetivos secundarios y con un corto período de seguimiento.

Tampoco se pueden aceptar como válidas experiencias repetitivas sobre el mismo punto. Así hemos visto una cantidad de publicaciones sobre el mismo tema con idénticos puntos finales, todos realizados dentro del mismo año y con conclusiones similares: la medicina clínica necesita de pocos trabajos, pero realizados durante un largo período de seguimiento. Esto es la mayor enseñanza que nos debe quedar de estos últimos cinco años.

Un último párrafo referente a la industria: sin duda necesitamos de ella, pero no debemos vivir por ella. Las relaciones de los investigadores con la industria deberían ser puntuales y transitorias. Es muy difícil poder juzgar un estudio de investigación cuando los autores son parte de la corporación industrial que lo sostuvo. La frase que da comienzo al presente artículo, y que probablemente no sea original, acerca de la independencia del investigador debería ser la norma para todos los proyectos de investigación y formar parte del diseño del estudio.

**Nota:** Luego de la submisión de este artículo, en el Congreso Europeo de Cardiología, realizado en Barcelona en septiembre pasado, se presentó mayor información relacionada con los efectos adversos de los *stents* farmacológicos, lo cual corroboraría las limitaciones en su uso expresadas en este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:2007-11.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rodríguez A. Reestenosis Coronaria Post Angioplastia. ¿De dónde venimos y hacia dónde vamos? Hemodinamia, Angiografía y Terapéutica por Cateterismo 2004;1:6-7.
- Leon M. Pooled analysis from SIRIUS trials: Four years follow up results. American College of cardiology Meeting, Atlanta, Georgia, USA, March 2006.
- Presentado por Dr. Matthias E. Pfisterer en marzo de 2006. ACC Annual Scientific Session, Atlanta, GA. Late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: prospective randomized comparison between drug-eluting versus bare-metal stenting. (Basket Late).
- Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113:2803-9.
- Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB 3rd, Hamm CW, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-9.
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, 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.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- Rodríguez A, Bouillon F, Perez-Balino N, Paviotti C, Liprandi MI, Palacios IF. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. ERACI Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1060-7.
- Rodríguez AE, Santaera O, Larribau M, Fernandez M, Sarmiento R, Perez Balino, et al. Coronary stenting decreases restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA. *Circulation* 1995;91:1397-402.
- Rodríguez A, Ayala F, Bernardi V, Santaera O, Marchand E, Pardinás C, et al. Optimal coronary balloon angioplasty with provisional stenting versus primary stent (OCBAS): immediate and long-term follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1351-7.
- Rodríguez A, Rodríguez Alemparte M, Fernandez Pereira C, Sampaoli A, da Rocha Loures Bueno R, Vigo F, et al; LASMAL investigators. Latin American randomized trial of balloon angioplasty vs coronary stenting for small vessels (LASMAL): immediate and long-term results. *Am J Med* 2005;118:743-51.
- Rodríguez AE, Baldi J, Fernandez Pereira C, Navia J, Rodríguez Alemparte M, Delacasa A, et al; ERACI II Investigators. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:582-90.
- Rodríguez A, Maree AO, Grinfeld L, Fernandez-Pereira C, Mieres J, Rodríguez Alemparte M, et al. Revascularization strategies of coronary multiple vessel disease in drug eluting stent era: One year follow up results of the ERACI III trial. *EuroInterv* 2006;2:53-60.
- Rodríguez AE, Granada JF, Rodríguez-Alemparte M, Vigo CF, Delgado J, Fernandez-Pereira C, et al; ORAR II Investigators. Oral rapamycin after coronary bare-metal stent implantation to prevent restenosis: the Prospective, Randomized Oral Rapamycin in Argentina (ORAR II) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1522-9.

20. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.
21. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
22. Rodríguez AE, Mieres J, Fernández-Pereira C, Vigo CF, Rodríguez-Alemparte M, Berrocal D, et al. Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:205-7.
23. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:1108-13.
24. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. Risk of thrombosis with the use of sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention (from registry and clinical trial data). *Am J Cardiol* 2005;95:1469-72.
25. Presentado por J Daemen en el World Congress of Cardiology in Barcelona Septiembre 2006. Do sirolimus-eluting stents remain superior to bare metal stents in patients with acute myocardial infarction after 3 years of follow-up? Insights into the RESEARCH registry.
26. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, Di Mario C, Di Sciascio G, Colombo A, et al; SCORE randomized trial. High-dose 7-hexa-noyl-taxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization: one-year results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1368-72.
27. 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.
28. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
29. Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2108-11.
30. Fernández-Pereira C, Rodríguez-Granillo G, Rodríguez A. Late stent thrombosis mimicking focal restenosis after sirolimus stent implantation: Angiographic and intravascular ultrasound appraisal. *J Invasiv Cardiol* 2006. In press.
31. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Park DW, Park KM, Lee BK, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation* 2006;113:414-9.
32. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004;109:476-80.