

Stents liberadores de fármacos antiproliferativos: ¿se justifica su uso en todos los pacientes o sólo en aquellos con alto riesgo de reestenosis?

ANTONIO POCOVJ^{MTSAC}

Los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos (SLF) marcan el último hito en la evolución del tratamiento endovascular de la enfermedad coronaria. A los *stents* convencionales (STC) se los revistió con un polímero y una droga antiproliferativa. El polímero cumple la función de modular la velocidad de liberación y concentración del fármaco en la pared arterial. RAVEL (1) fue el primer estudio aleatorizado que incluyó 238 pacientes con lesiones simples, *de novo*. En el grupo SLF, ninguno de los 120 pacientes que recibieron un *stent* con sirolimus presentó reestenosis angiográfica binaria (estenosis > 50%) a los 9 meses de seguimiento, mientras que 32 pacientes (27%) del grupo control la desarrollaron.

El estudio SIRIUS (2) incluyó 1.101 pacientes con lesiones más complejas y el grupo SLF (sirolimus) tuvo una reestenosis angiográfica a los 9 meses del 8,9% contra el 36,3% en el grupo control ($p < 0,0001$).

El estudio TAXUS IV (3) fue similar al anterior, reclutó más de 1.300 pacientes y el fármaco utilizado fue el paclitaxel. El grupo SLF presentó una reestenosis angiográfica del 7,9% *versus* el 26,6% en el grupo control ($p < 0,0001$).

En la actualidad, más del 85% de las angioplastias coronarias (ATC) en los Estados Unidos se realizan con SLF, (4) a pesar de que las indicaciones aprobadas por la FDA (5) son para lesiones discretas, *de novo*, en arterias nativas y con un diámetro de referencia de 2,5 mm a 3,5 mm.

Por otro lado, los SLF no han demostrado disminución de la mortalidad ni del infarto agudo de miocardio (IAM). En todos los estudios aleatorizados, el beneficio en el MACE [punto final combinado integrado por muerte, IAM o necesidad de nueva revascularización de la lesión blanco (TLR)] en favor de los SLF se debe exclusivamente a una disminución significativa en la tasa de TLR. En un metaanálisis de 2004, (6) los resultados sin duda favorecen a los SLF cuando se analiza el MACE, OR 0,42 (IC 95% 0,32-0,53). Más aún cuando se analiza la TLR, OR 0,26 (IC 95%: 0,14-0,45). Con respecto al IAM, no se ve muy afectado: OR 0,92 (IC 95% 0,66-1,25), habiendo sí un incremento no significativo en mortalidad en el grupo SLF, OR 1,11 (IC 95% 0,61-2,06). En el mismo sentido, los resultados recientemente comunicados del seguimiento a tres años del estudio SIRIUS (7) mostraron en el grupo SLF 6 muertes adicionales (21 *versus* 15; OR

1,39 [IC 95% 0,71-2,74]; $p = 0,40$), 4 IAM tipo Q adicionales (7 *versus* 3; OR 2,32 [IC 95% 0,60-9,00]; $p = 0,34$) y 86 TLR menos (36 *versus* 122; OR 0,24 [IC 95% 0,16-0,35]; $p < 0,0001$).

En segundo lugar, del análisis de las tasas de TLR en los grupos control de los estudios aleatorizados de SLF *versus* STC surge que, en promedio, son casi el 50% más elevadas que las publicadas oportunamente en estudios aleatorizados previos y en registros del mundo real (RESEARCH). (8, 9) Existen al menos dos razones para explicar estos resultados: 1) En los estudios aleatorizados de SLF *versus* STC se utilizaron *stents* subóptimos, con mayor espesor de los *struts*, con respecto a los utilizados previamente. (9) Está demostrado que cuanto mayor es el espesor del metal que conforma el *stent*, mayor es la tasa de reestenosis y principalmente en vasos de menos de 3,0 mm. (10) Probablemente este hecho haya contribuido a magnificar la TLR en la rama de STC. 2) La segunda razón que también puede explicar la elevada tasa de TLR en la rama control es que por protocolo en los estudios aleatorizados de SLF *versus* STC a los pacientes se les efectuó un estudio angio-gráfico en el seguimiento para analizar la pérdida tardía y la reestenosis binaria. El análisis de la sobrevida libre de eventos en el estudio SIRIUS (11) demostró un incremento súbito de la TLR de 8,3 puntos porcentuales inmediatamente después de la angiografía a los 8 meses de seguimiento en el grupo STC (del 13,1% a 7,5 meses al 21,4% a 9 meses). En el grupo SLF, el incremento fue de sólo 2,9 puntos porcentuales (del 6,0% a 7,5 meses al 8,9% a 9 meses). Tal incremento no fue observado en los pacientes que no fueron sometidos a angiografía de control por protocolo.

En el mismo sentido, la baja TLR de 7,8% a los 6 meses en el grupo STC en el estudio BASKET, (12) el cual por protocolo no tuvo angiografía en el seguimiento, sostiene aún más la teoría sobre un posible sesgo de revascularización en contra del grupo STC debido al llamado reflejo "óculo estenótico", que lleva a una sobrestimación del beneficio con los SLF.

A diferencia de la reestenosis, la trombosis del *stent* es una complicación poco frecuente, pero con una morbimortalidad elevada. (6, 13-16)

Los SLF, por inhibir la hiperplasia neointimal, retrasan el proceso de reendotelización, por lo cual la

terapia antiplaquetaria dual (aspirina y clopidogrel) se debe mantener como mínimo 6 meses a 1 año, o tal vez por más tiempo para evitar la trombosis tanto subaguda como tardía y sus devastadoras consecuencias.

En los estudios aleatorizados, la tasa acumulativa de trombosis del *stent* (ST) a los 9 meses con los STF fue del 0,4% al 0,6%, similar a la observada con los STC. (2, 3) Pero estos estudios no tuvieron el poder necesario individualmente para detectar o excluir eventos poco frecuentes como la ST. Sin embargo, en un metaanálisis de datos publicados con Cypher y Taxus [TAXUS-II, TAXUS-IV, TAXUS-VI (2 años) y RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS (3 años)] que incluyó 4.037 pacientes, se observó a los 9 meses la misma tasa de ST en los dos grupos, 11 pacientes en SLF (0,6%) y 13 pacientes en STC (0,6%). Pero a partir de los 9 meses y hasta los 36 meses, no se produjeron nuevos casos en el grupo STC, mientras que en el grupo SLF se registraron 13 casos adicionales de ST (0,6% adicional), que llevaron el número final al 1,2%. Comparando el número de casos de ST en los dos grupos en todo el período analizado (3 años), el valor de *p* no llega a la significación estadística. Pero si la comparación la efectuamos desde los 9 meses hasta los 36 meses, vemos 13/24 ST (54%) en el grupo SLF y 0/13 ST (0%) en el grupo STC, con un valor de *p* < 0,001 a favor de los STC. Este dato resulta muy interesante no sólo por la significación estadística, sino también porque no sabemos qué pasará con las curvas en la evolución más alejada.

Otros informes de registros observacionales muestran una tasa de ST dos a tres veces más elevada que la comunicada anteriormente. Iakovou (13) publicó un estudio observacional de 2.229 pacientes, todos con SLF (1.062 pacientes con sirolimus y 1.167 pacientes con paclitaxel). La incidencia de ST a los 9 meses fue de 29/2.229 pacientes (1,3%), que es aproximadamente el doble de la publicada en los estudios aleatorizados. De los 29 casos, 14 (48%) fueron subagudos (< 30 días) y 15 (52%) fueron trombosis tardías. La mortalidad inicial fue del 24% (7/29 pacientes) y alcanzó el 45% a los 9 meses. La tasa de IAM fue del 69% (20/29 pacientes).

En total concordancia con el estudio anterior, el registro PREMIER (14) recientemente publicado mostró que los pacientes que suspendieron las tienopiridinas (ticlopidina o clopidogrel) dentro de los 30 días del procedimiento tuvieron una mortalidad significativamente mayor durante los siguientes 11 meses: 7,5% *versus* 0,7%, *p* < 0,0001.

Por su parte, Ong AT y Serruys PW y colaboradores publicaron el estudio LAST (15) (*Late Stent Thrombosis* en los registros RESEARCH y T-SEARCH). La ST fue del 0,35% (8/2.006 pacientes; [0,17%-0,72%]). En el grupo Cypher fue del 0,3% (3/989 pacientes) y en el grupo Taxus fue del 0,49% (5/1.017

pacientes). Los tres casos con Cypher ocurrieron en los meses 2, 25 y 26 luego del procedimiento y los cinco con Taxus, en los meses 6, 7, 8, 11 y 14,5 luego del procedimiento. Ningún paciente se encontraba al momento de la ST con terapia antiplaquetaria dual y la mortalidad fue del 25%.

Otro estudio reciente, de Ge y colaboradores, (16) mostró una tasa de ST de 4,5% asociada con la técnica de *crushing* para el tratamiento de bifurcaciones.

Los mecanismos anatomopatológicos involucrados en la trombosis tardía de los SLF parecen incluir en todos los casos el retardo de la endotelización del *stent*. (17) El impacto de los costos de los SLF en los sistemas de salud no es un tema menor y la pregunta que no podemos dejar de hacernos es: si no fuera por un tema de costos, ¿todos los pacientes deberían recibir SLF? Con la evidencia disponible actualmente y poniendo en la balanza el riesgo-beneficio, mi respuesta categórica es **no**. Mi impresión es que deben ser reservados para aquellos subgrupos de pacientes con alto riesgo de reestenosis (diabéticos, vasos pequeños, lesiones largas, oclusiones totales crónicas, reestenosis *intrastent*, etc.). Debemos tener muy presente que los SLF han disminuido la reestenosis, pero *no* han modificado significativamente las tasas de muerte e infarto. Por el contrario, en el seguimiento a tres años en el estudio SIRIUS hay 6 muertes y 3 IAM adicionales en el grupo sirolimus.

En segundo término, dado que el mecanismo por el cual los SLF ejercen su efecto beneficioso es mediante el retardo de la endotelización, es fundamental mantener la terapia antiplaquetaria dual: aspirina indefinidamente y clopidogrel entre 6 meses y 1 año, aunque luego de los tres casos de trombosis más allá del año, comunicados por el grupo de Serruys, algunos postulan mantenerlo por más tiempo. La tasa de trombosis de los SLF parece que es similar a la de los STC hasta los 9 meses de seguimiento. Pero la ventana de riesgo se extiende más allá de este punto para los SLF y la trombosis tardía parece aumentar significativamente en este grupo.

La prematura discontinuación de la terapia antiplaquetaria, fundamentalmente del clopidogrel, incrementa significativamente los riesgos constituyéndose en la principal causa de trombosis de los SLF.

En los pacientes que deban ser sometidos a una cirugía no cardíaca se debe considerar la continuación de la terapia antiplaquetaria dual. En caso de que no sea posible y se deba interrumpir el clopidogrel, suspenderlo por menos de 5 días, aumentar la dosis de aspirina y reanudar el clopidogrel inmediatamente poscirugía.

Se están testeando en la actualidad nuevas generaciones de SLF, algunos de ellos con polímeros biorreabsorbibles, con el objetivo de disminuir la trombosis tardía, pero hasta la fecha, la evidencia es insuficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Kandzari DE, Roe MT, Ohman EM, Milford-Beland S, Chen AY, Lytle BL, et al. Frequency, predictors, and outcomes of drug-eluting stent utilization in patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:750-5.
5. CYPHER™ Sirolimus-eluting Coronary Stent on RAPTOR® Over-the-Wire Delivery System or RAPTORRAIL® Rapid Exchange Delivery System- P020026. 24 April 2003. Rockville, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2003.
6. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-91.
7. Leon MB, Moses JW, Holmes DR, Kereiakes DJ, Cutlip D, Cohen SA, et al. Long-term clinical benefit of Cypher sirolimus-eluting coronary stent: three year follow up of the SIRIUS study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:A49 (abstract).
8. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004;109:190-5.
9. Tung R, Kaul S, Diamond GA, Shah PK. Narrative review: drug-eluting stents for the management of restenosis: a critical appraisal of the evidence. *Ann Intern Med* 2006;144:913-9.
10. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Dotzer F, Hausleiter 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.
11. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109:634-40.
12. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al; BASKET Investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005;366:921-9.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Ge L, Airolidi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi GM, et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:613-20.
17. 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.