

Angioplastia con “STENTS”: Estado actual

Thomas F. Whayne, Jr.

División de Medicina Cardiovascular. Instituto Gill del Corazón
 Universidad de Kentucky, Lexington, Kentucky, EE.UU.; twhayn0@email.uky.edu

Editorial comment. Angioplasty with “STENTS”. State of the art

Durante la década de los años 70, una nueva era empezó en el mundo de la medicina cardiovascular con la aparición de Andreas Grüntzig y su técnica de revascularización no quirúrgica conocida como angioplastia coronaria transluminal percutánea¹. A pesar de que el Dr. Grüntzig le diera reconocimiento a su propio procedimiento, estaría sorprendido de los cambios, modificaciones, desarrollos e inconvenientes que los cardiólogos clínicos e intervencionistas cardiovasculares están enfrentando actualmente, ante cada paciente. Entre los problemas y aspectos a ser considerados, está la necesidad de determinar si la Intervención Percutánea Coronaria (IPC) aún beneficia a los pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC), como sugieren los resultados del estudio COURAGE. Éstos no demostraron ninguna disminución en la mortalidad por infarto agudo del miocardio (IAM) en pacientes con EAC que sufrían de angina de pecho y que habían recibido IPC, en comparación con los que recibieron un tratamiento médico óptimo². Además, habría que añadirle los problemas técnicos relacionados con las prótesis endovasculares (“stent”) de metal (SM) o los *stent* liberadores de fármacos (SLF), y complicando aún más la situación, el determinar cuál de esos fármacos es mejor, aunado a la gran preocupación existente por la trombosis tardía del *stent* (TS), anunciada con mucha inquietud por la prensa y los mercados de valores en los Estados Unidos. Éstos son los aspectos o problemáticas que este comentario editorial tratará de elucidar de manera concisa y en contexto.

Para empezar, la IPC en el IAM, inicialmente fue considerada de gran ventaja sobre la fibrinólisis³. Posteriormente, la información disponible de los ensayos médicos realizados ha demostrado que la IPC con *stent*, ejecutada oportunamente y cuando existen las condiciones para hacerla, es preferible a la fibrinólisis y debe limitarse a la arteria coronaria involucrada en el IAM⁴. Asimismo, la IPC con *stent* de una lesión coronaria no asociada al IAM puede guardar relación con el aumento de eventos o efectos adversos⁵.

El uso del *stent* liberador de sirólímo, también conocido como rapamicina, fue implantado por primera vez en América Latina (Brasil)⁶ y en los Países Bajos en 2001⁷. Los datos consecutivos de la investigación del uso de *stents* con sirólímo evaluados por el equipo de investigaciones del Hospital de Cardiología de Róterdam, se trasladaron rápidamente a la práctica clínica. Un total de 508 pacientes con lesiones coronarias no tratadas fueron tratados con *stents* liberando sirólímo, y los compararon con un grupo control constituido por 450 pacientes tratados con SM de la época inmediatamente, antes de la introducción del SLF. Los pacientes con SLF tuvieron menos eventos adversos después del año (9.7% versus 14.8%, $P = 0.008$)⁸. Los resultados obtenidos a los dos años, confirman, aún más, la ventaja que tienen los pacientes tratados con SLF de tener menos eventos adversos en comparación con los pacientes del grupo SM (15.4% versus 22.0%, $P < 0.01$)⁹. Existe poco cuestionamiento acerca de la disminución de la necesidad de repetir procedimientos de revascularización (RV) en pacientes sometidos a IPC utilizándose SLF, según los ensayos clínicos aleatorizados. Se puede dar por hecho, que la necesidad de realizar la RV del vaso a tratar es más baja con el SLF. En un estudio en Ontario, Canadá, con SLF, se halló que a los dos años la frecuencia de RV fue significativamente más baja con el uso de SLF, en comparación con el SM (7.4% versus 10.7%, $P < 0.001$)¹⁰. Este estudio, llevado a cabo en 3,751 parejas de pacientes comparables sometidos a IPC con SLF o SM, mostró la ventaja del SLF. Esto se pudo apreciar por la disminución de la necesidad de RV en los pacientes de alto riesgo CV, los cuales tenían dos o tres factores de riesgo de presentar una nueva estenosis, como por ejemplo, diabetes mellitus, arterias coronarias pequeñas de menos de 3 mm diámetro y lesiones de longitud mayor a ≥ 20 mm; por otro lado, los pacientes con factores de riesgo menores no tuvieron beneficio alguno con SLF. Aparentemente, ambos tipos de SLF, el Cypher® y el Taxus®, se usaron sin ser identificados

específicamente. Esta investigación realizada en Ontario mostró mayor mortalidad en los pacientes tratados con SM, comparada con la de los pacientes con SLF (7.8% vs. 5.5%, $P < 0.001$); la frecuencia de IAM a los dos años fue esencialmente igual. Por lo tanto, el estudio concluyó que el SLF disminuyó la necesidad de realizar nueva RV en los pacientes con mayor riesgo de tener una re-estenosis sin mayor riesgo de muerte o de padecer un IAM. Del mismo modo, otro estudio doble ciego y aleatorizado con el medicamento sirólino liberado por el *stent* Cypher® en el tratamiento de los pacientes diabéticos con lesiones de las arterias coronarias (SCORPIUS), halló que el SLF era seguro y muy efectivo en los pacientes con diabetes y EAC, dando como resultado una disminución significativa de la pérdida tardía de la amplitud del lumen (PTL), un parámetro predictor de necesidad de RV (5.3% en el grupo de pacientes SLF y 21.1% en el grupo SM, $p = 0.002$)¹¹. Existen otros reportes que documentan la ventaja del SLF en disminuir la PTL, así como la necesidad de la RV pero todavía hay cuestionamientos acerca de esto. A pesar de la ventaja del SLF reportada en un estudio realizado en Suecia entre 2003 y 2004 con 6,033 pacientes tratados con SLF y 13,738 pacientes con SM, hubo un aumento de la mortalidad a los seis meses en el grupo SLF en comparación con los pacientes del grupo SM, 0.5 hasta 1.0 por ciento más alto de mortalidad e IAM a los tres años para el SLF¹². Sin embargo, un reporte actualizado de este estudio sueco, que incluyó 35,000 pacientes, no halló ningún riesgo elevado de mortalidad a los cuatro años¹³. También, los datos estadounidenses más grandes existentes con unos 17,000 pacientes apoyaron la seguridad y la disminución de la RV a los dos años con el SLF¹⁴.

Otro tema importante a considerar, ha sido el uso de los SLF mas allá de lo indicado. Las indicaciones aprobadas para el SLF están limitadas a lesiones coronarias nuevamente diagnosticadas, que tengan una longitud menor de 28 mm (máximo 30 mm) y estén presentes en pacientes clínicamente estables y sin otra complicación médica importante¹⁵. Obviamente, hay una falta de cumplimiento de las indicaciones aprobadas y su uso indiscriminado podría estar asociado al riesgo aumentado de TS, muertes e IAM. También es muy importante determinar si existe o no ventaja entre un SLF específico y otro. Actualmente, los principales SLF son el Cypher® que libera sirólino y el Taxus®, que libera paclitaxel. Un gran estudio multicéntrico denominado "*Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies (STENT)*", involucró a 4,555 pacientes con tratados con *stent* Cypher y a 4,671 pacientes con *stent* Taxus; la necesidad de RV y la ocurrencia de eventos cardíacos adversos mayores (ECAM) fue similar y la TS ocurrió en 0,7% en ambos grupos a los nueve meses¹⁶. Ningún estudio, a pesar de los esfuerzos realizados por ganar ventaja entre uno y otro SLF, ha demostrado una ventaja específica significativa. Sin duda, el rápido desarrollo de nuevos diseños y fármacos de emisión o liberación para los *stents*, traerá nuevos datos y también nuevos cuestionamientos en cuanto a las ventajas y desventajas. El zotarólino es un análogo del sirólino, y es investigado en una serie de ensayos clínicos, siendo uno de ellos el "*Evaluate the Safety and Efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 Eluting Driver Coronary Stent in de Novo Native Coronary Artery Lesions (ENDEAVOR)*"¹⁷. En otro estudio subsiguiente con zotarólino, el ENDEAVOR IV¹⁸, todavía no publicado, se reportó una PTL decepcionante. Otro fármaco análogo al sirólino denominado everólino, también está siendo evaluado para su uso en SLF¹⁷. Otro reporte reciente, aún no publicado, sugirió que el everólino, en comparación con el paclitaxel tenía menor frecuencia de ECAM y menor necesidad de RV¹⁹.

La prensa ha tomado para sí el tema de las angioplastias y los *stents* y, por lo general, le ha dejado al público la impresión de que la mayoría de las angioplastias son innecesarias, como lo muestra un artículo de *Associated Press*, comentado por el Dr. William Boden sobre un estudio presentado en el Congreso del *American College of Cardiology* el 27 de marzo de 2007. Este estudio del Dr. Boden mostró que la angioplastia no salva vidas, no previene el IAM en los pacientes intervenidos sin ninguna condición de urgencia y que solamente alivia el dolor de pecho²⁰. En ese mismo congreso, el Dr. Steven Nissen hizo además una acotación, diciendo que una demora en la ejecución de una angioplastia, no aumenta la mortalidad o el riesgo de un IAM y que la espera puede ser sabia, considerando todas las controversias surgidas acerca de los *stents*. El mismo día de la conferencia, el Dr. Boden presentó resultados adicionales donde mostró que los pacientes cardiopatas a los cuales se les implanta *stents* de rutina para abrir las arterias coronarias, no tenían beneficio a largo plazo en comparación con los pacientes que habían sido tratados solamente con medicamentos. Por lo tanto, han surgido, entre la gente, serias interrogantes acerca del beneficio de la IPC.

El tema de mayor preocupación asociado a los SLF es lo relacionado a la TS. Éste ha recibido una cobertura negativa por parte de la prensa y le ha causado mucha preocupación al intervencionista y al cardiólogo clínico con respecto al cuidado de los pacientes después del implante de un *stent*. La información disponible ha demostrado que la TS después de una IPC es poco común pero cuando ocurre, potencialmente puede ser un evento catastrófico ya que puede ocasionar un IAM o una muerte súbita²¹. La TS ocurre en menos del 1% de los casos y usualmente ésta está asociado a los SLF, pero no se ha establecido el riesgo preciso. También está pendiente el tema de la protección alcanzada con el uso de doble terapia antiplaquetaria (aspirina más clopidogrel) y la duración recomendable de esta terapia. Las propiedades intrínsecas del SLF posiblemente jueguen un papel clave, debido a la demora de la cicatrización del vaso con un SLF, la disminución del cierre temprano de una arteria propensa a formar un trombo y la prolongada respuesta inflamatoria inducida. Los SLF, efectivamente, aumentan la probabilidad de que se forme un trombo; así es que se ha recomendado que la doble terapia antiplaquetaria dure por más de un año²². Un problema mayor con el uso de cualquier fármaco es que la mayoría de los pacientes no lo toman tal como se les indica; en un estudio sobre la adherencia al tratamiento con medicamentos antihipertensivos en pacientes de una clínica ambulatoria urbana, se demostró que solamente un 35.6% siguieron las indicaciones exactamente como les fue prescrita²³. Esto podría aclarar, en parte, el problema de la TS asociado al SLF en muchos de los casos. Una sugerencia posible sería la continuación permanente de clopidogrel (y por supuesto, de aspirina de por vida, en caso de no haber ninguna contraindicación) en pacientes con SLF, pero el clopidogrel, también tiene sus riesgos, sobretodo la aparición rara de una púrpura trombocitopénica²⁴. Así que, la duración adecuada del tratamiento con clopidogrel no se conoce pero, posiblemente, el estado estable de un SLF se alcance a los dos o tres años.

Como ocurre con frecuencia en la Medicina, cada avance importante potencialmente trae sus propios problemas. El intervencionista y el cardiólogo clínico necesitan escudriñar críticamente tanto los SLF como los SM. No hay duda que en casos que se necesite realizar una cirugía, como por ejemplo, un trasplante de riñón, y que esté indicado implantar un *stent*, éste debe ser un SM, porque es posible suspender el clopidogrel después de la cirugía hasta por un mes sin presentarse mayor riesgo. Definitivamente, el SLF disminuye la fibrosis arterial y el cierre temprano del vaso en comparación con el SM y a su vez, los SM ofrecen mejores resultados en comparación con los de la angioplastia aislada con balón. La TS no anula “el trato”, pero es imprescindible lidiar con el problema. El intervencionista tiene que aclararle cuidadosamente al paciente y a su familia acerca de la importancia de la continuación prolongada de la aspirina más el clopidogrel, a tal punto de podría utilizarse solamente un SM en los pacientes no confiables. También debe plantearse, en casos electivos, que la IPC alivia la angina de pecho pero no aumenta la supervivencia, según la información médica disponible. Si a un paciente se le puede realizar una angioplastia con balón e implante de un SM dentro de los 90 minutos después de haberle comenzado el dolor de un IAM, este tipo de IPC parece ser la mejor opción. Nuevos materiales, nuevos diseños así como nuevos fármacos de liberación para los *stents* y así como técnicas mejoradas cambiarán dramáticamente los enfoques de esta disciplina, los cuales siempre están cambiando rápidamente. El cardiólogo clínico tiene la misma responsabilidad que el intervencionista de estar enterado y actualizarse en estos temas para dirigir el procedimiento en cada paciente.

REFERENCIAS

1. Grüntzig A, Sennintg Á, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-8.
2. Boden W, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-6.
3. Holmes D, White HD, Pieper KS, et al. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 412-9.
4. Van De Werf F, Baim DS. Reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction: an overview of current treatment options. *Circulation* 2002; 105: 2813-6.
5. Roe M, Cura FA, Joski PS, et al. Initial experience with multivessel percutaneous coronary intervention during mechanical reperfusion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 170-3.

Angioplastia con “STENTS”: Estado actual

Thomas F. Whyne, Jr.

6. Sousa J, Costa MA, Abizaid A, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005; 111: 2326-9.
7. Rensing B, Vos J, Smits PC, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J* 2001; 22: 2125-30.
8. Lemos P, Serruys PW, van Domburg RT, 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: 190-195.
9. Ong A, van Domburg RT, Aoki J, et al. Sirolimus-eluting stents remain superior to bare-metal stents at two years: medium-term results from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(13): 1356-1360.
10. Tu J, Bowen J, Chiu M, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007; 357: 1393-402.
11. Baumgart D, Klaus V, Baer F, et al. One-year results of the SCORPIUS Study: A German multicenter investigation of the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1627-34.
12. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356(10): 1009-19.
13. James S, for Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). New Swedish registry results show no overall increased deaths with DES out to four years. European Society of Cardiology Congress, September 2, 2007, reported in TheHeartOrg.
14. Mauri L. Largest US registry study supports two-year safety, reduced revascularizations, for DES. Reported from AHA, November 5, 2007 in TheHeartOrg.
15. Maisel W. Unanswered questions –drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 981-4.
16. Simonton C, Brodie B, Cheek B, et al. Comparative clinical outcomes of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents: Results from a large prospective multicenter registry –STENT group. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1214-22.
17. Serruys P, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2006; 354: 483-95.
18. Leon M. Endeavor IV results get mixed reviews: Interventionalists prove a tougher crowd than FDA panel. Reported from TCT, October 22, 2007 in TheHeartOrg.
19. Stone G. SPIRIT III: Durable results at one year for Xience V (everolimus) stent. Reported from TCT, October 24, 2007 in: <http://www.theheart.org/article/830873.do>
20. CV News Digest: ACC in the News. March 27, 2007.
21. Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 119-27.
22. Harrington R, Califf RM. Late ischemic events after clopidogrel cessation following drug-eluting stenting: should we be worried? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2592-5.
23. Hyre A, Krousel-Wood MA, Muntner P, et al. Prevalence and predictors of poor antihypertensive medication adherence in an urban health clinic setting. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 179-86.
24. Clopidogrel warnings. Physicians' Desk Reference 2007; 61: 919.