

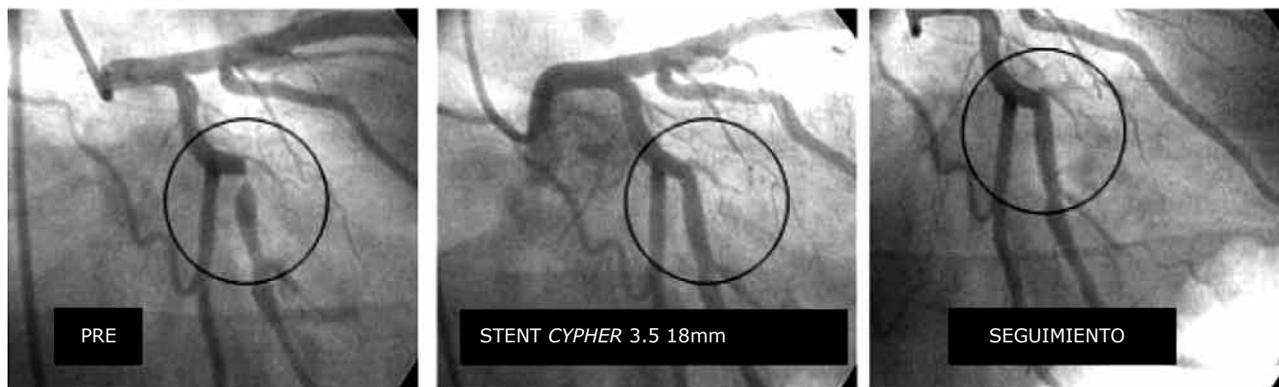
## Stents liberadores de drogas: ¿hasta dónde ha llegado la evidencia clínica?

Daniel Berrocal

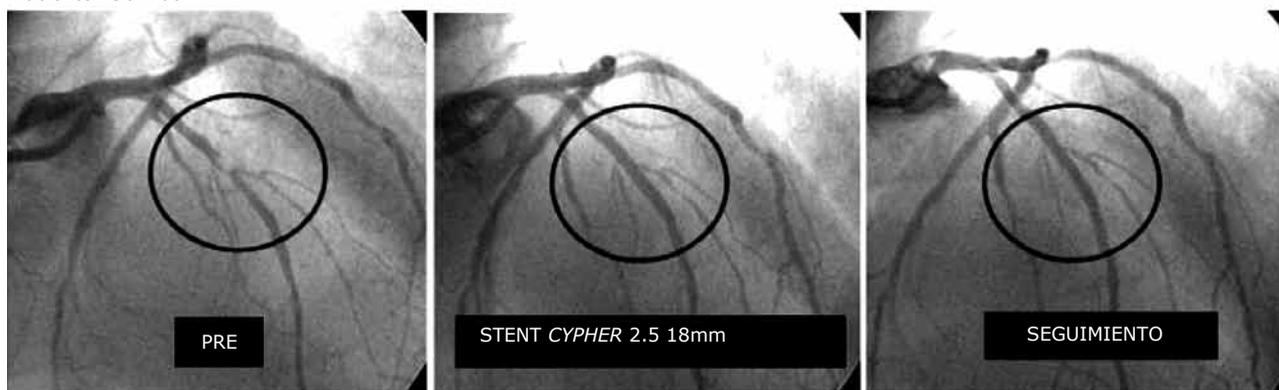
Los *stents* liberadores de drogas llevan ya más de cinco años desde su ingreso en el arsenal terapéutico con que contamos para el tratamiento de la enfermedad coronaria. Cabe destacar que nuestro grupo fue el primero en emplear el *stent* con sirolimus en la Argentina (enero de 2002), habiéndonos encomendado un estudio supervisado por ANMAT y FDA para aprobar estos *stents* en nuestro país, aun antes que en Europa y Estados Unidos de Norteamérica. A continuación podemos observar dos de los casos realizados en nuestro Servicio con su seguimiento angiográfico a un año:

todo estudio de seguridad en el que una droga o dispositivo se usa en seres humanos. Desarrollado principalmente en Brasil (Instituto Dante Pasanezze) y Holanda (Thorax Center de Rotterdam), este estudio incluyó 45 pacientes con lesiones ideales para angioplastia. Completado un año de seguimiento, ninguno de ellos tuvo reestenosis clínica ni angiográfica; pero se observa por ultrasonido endovascular una proliferación limitada de tejido por dentro del *stent*.<sup>1</sup> A partir de este descubrimiento se inició una etapa de intenso trabajo en estudios de seguridad y aleatorizados utilizando este *stent* y otros cubiertos con distintas drogas.

Paciente RRO #02



Paciente FSO #08



El primer estudio del que se tiene referencia fue realizado con el *stent* Cypher recubierto con sirolimus. Se lo conoce como FIM (*First in man*), nombre que puede aplicarse a

El primer estudio controlado fue el RAVEL (A *Randomized double blind study with the sirolimus-eluting Bx Velocity™ stent in the treatment of patients with de novo nati-*

ve coronary Lesions)<sup>2</sup> el cual, con cerca de 240 pacientes incluidos, conmovió a la comunidad cardiológica internacional al mostrar por primera vez en el grupo tratado con *stents* liberadores de sirolimus, una reestenosis del 0% al año. Este estudio incluyó pacientes con lesiones no mayores de 15 mm y en arterias de 2.5 mm o mayores, y excluyó pacientes con lesiones complejas, infarto u otras condiciones de mayor complejidad. No se observaron diferencias significativas en términos de complicaciones mayores, como lo muestra la tabla 1.

De este primer estudio surgieron algunas reflexiones muy interesantes:

1. La angioplastia con *stent* convencional continúa siendo un procedimiento seguro con baja tasa de eventos
2. Estas nuevas tecnologías deben ser probadas en pacientes más parecidos al mundo real del día a día.
3. La recidiva y la necesidad de nuevas revascularizaciones posteriores a la angioplastia se redujeron drásticamente con esta nueva tecnología.

El estudio siguiente fue el SIRIUS (A U.S. multicenter, randomized, Double blind study of the SIRoIlmUS eluting *stent* in the novo native coronary lesion).<sup>3</sup> Con 1100 pa-

**Tabla 1.** Eventos mayores a 1 año

	CYPHER	CONTROL	P
Muerte (%)	0	1.7	NS
IAM Q (%)	1.7	0	NS
IAM no Q (%)	0.8	2.5	NS

IAM, infarto agudo de miocardio; NS, no significativo.

**Tabla 2.** Características basales de población

	SIRIUS (n=1101)	RAVEL (n=238)
Varones (%)	71.8	75.6
Edad promedio (años)	62.6	60.7
MI previo (%)	32.4	35.7
Antecedentes de PCI/CABG (%)	26.8/10.0	18.1/1.7✓
Diabetes Mellitus (%)	28.0	18.5✓
Hiperlipidemia (%)	71.8	51.5✓
Hipertensión arterial (%)	69.8	49.2✓
Enfermedad de múltiples va- sos (%)	41.7	29.4✓
Diámetro (mm)	2.80	2.62
Longitud de la lesión (mm)	14.2	9.6✓
ACC/AHA Tipo C (%)	28	0✓

MI, infarto de miocardio; PCI/CABG, angioplastia / by pass coronario; ACC, American Collage of Cardiology; AHA, American Herat Association.

cientes, este estudio incluyó casos más complejos que los ingresados en el estudio RAVEL (Tabla 2); en él se observó mayor incidencia de pacientes diabéticos, hipertensos, dislipidémicos, y mayor incidencia de nuevos procedimientos de revascularización y enfermedad de múltiples vasos. Respecto de las lesiones estas eran más largas y se incluyeron pacientes con lesiones tipo C de la Task Force. En este estudio realizado exclusivamente en los Estados Unidos de Norteamérica, nuevamente la tasa de complicaciones mayores fue muy similar entre los *stents* con droga y los convencionales (Tabla 3). Una vez más la reducción de la reestenosis y de la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización fue muy significativa, como lo muestran las figuras 1 y 2.

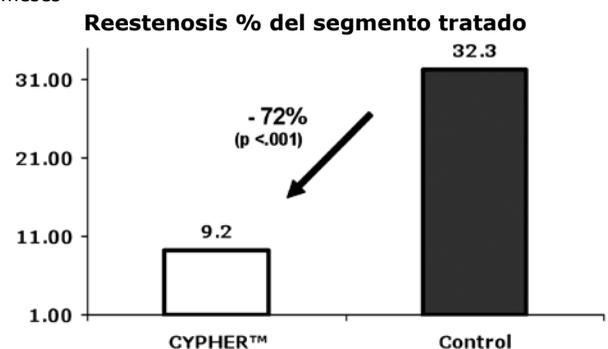
De similar forma, los estudios TAXUS con *stent* liberador de paclitaxel mostraron una reducción altamente significativa de la reestenosis (Fig. 3) y de la necesidad de

**Tabla 3.** Eventos mayores de nueve meses

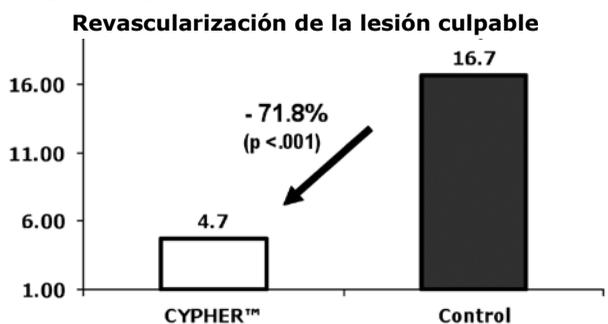
	CYPHER	CONTROL	P
Muerte (%)	0.9	0.6	0.726
IAM (%) todos	2.8	3.2	0.723
Tipo Q	0.8	0.4	0.687
No Q	2.1	2.9	0.433

IAM, infarto agudo de miocardio.

**Figura 1.** Reducción de la reestenosis angiográfica a los nueve meses



**Figura 2.** Reducción de la revascularización del vaso culpable a los nueve meses



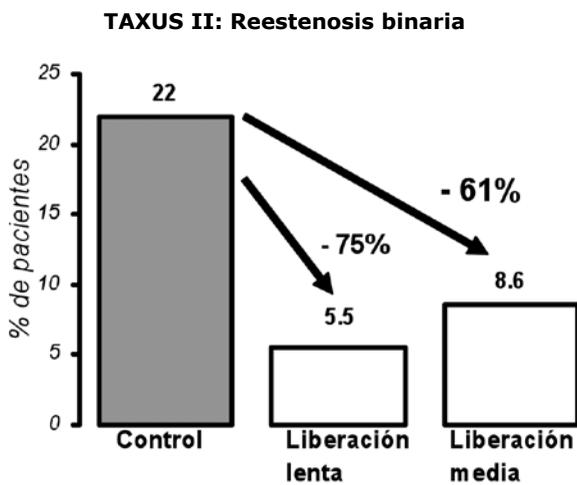
nuevos procedimientos de revascularización (Fig. 4) en poblaciones similares.<sup>4,5</sup>

En este punto podemos afirmar que no cabe duda de que esta nueva tecnología logró reducir en forma más que ostensible el flagelo de la reestenosis. Sin embargo, restan muchas preguntas por responder: ¿tendrá igual eficacia en reducir la reestenosis en escenarios clínicos y angiográficos de mayor complejidad?, ¿por qué la mejoría de la reestenosis, con su consiguiente menor tasa de nuevos procedimientos de revascularización, no se traduce en reducción de eventos clínicos?

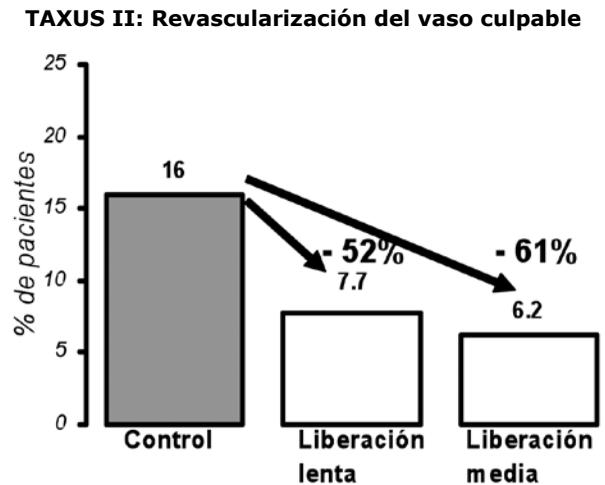
En un análisis retrospectivo de subgrupos correspondiente al estudio SIRIUS, podemos ver cómo se mantienen las ventajas de estos *stents* respecto de los convencionales en situaciones adversas tanto clínicas como anatómicas (Figura 5). De esta forma vemos cómo en pacientes con mayor riesgo de reestenosis (diabéticos, portadores de lesiones largas, pequeños vasos, etc.) los *stents* liberadores de drogas continúan reduciendo significativamente la tasa de reestenosis y en consecuencia la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización.

Estos estudios iniciales fueron seguidos por un listado extenso de otros que exploraron la seguridad y eficacia de

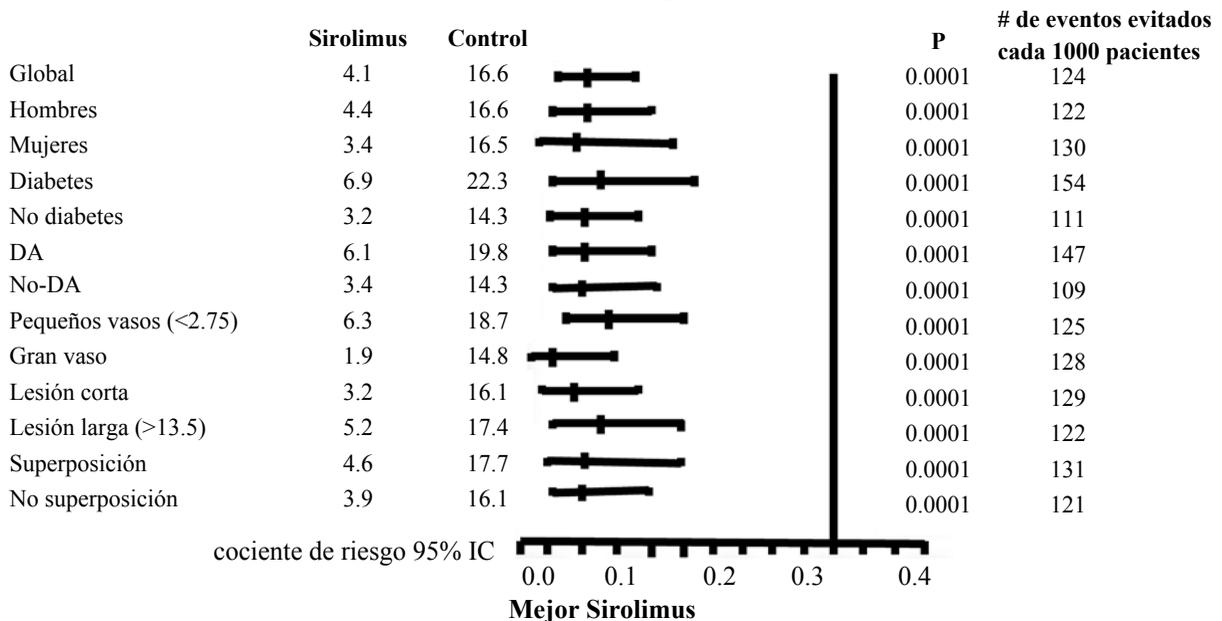
**Figura 3.** Reestenosis angiográfica a los seis meses



**Figura 4.** Revascularización del vaso responsable a los seis meses



**Figura 5.** Reducción de la tasa de revascularización del vaso responsable lograda con el stent con sirolimus respecto del stent convencional.



DA, arteria descendente anterior; No-DA, no compromete la arteria descendente anterior

estos *stents* en poblaciones de complejidad creciente. Todos ellos confirmaron su seguridad y eficacia extendida a pacientes con mayor patología (véase Tabla 4).

**Tabla 4.** Estudios de seguridad y eficacia para *stents* liberadores de drogas

TAXUS IV (TAXUS®) <sup>6</sup>	Aleatorizado. Diabéticos, pequeños vasos y lesiones largas
TAXUS V y VI (TAXUS®) <sup>6</sup>	Aleatorizados. Diabéticos, pequeños vasos y lesiones largas, con <i>stents</i> superpuestos y múltiples <i>stents</i>
SECURE (CYPHER®) <sup>7</sup>	Registro. Incluye descartados de cirugía, fracaso previo de revascularización
LACYR (CYPHER®) <sup>8</sup>	Registro Latinoamericano. Incluye IAM, tronco de coronaria izquierda, oclusiones totales crónicas
WISDOM (TAXUS®) <sup>9</sup>	Registro mundial. Incluyó tronco de coronaria izquierda, puentes venosos, oclusiones totales
SIRIUS Bifurcation (CYPHER®) <sup>10</sup>	Aleatorizado. Lesiones en bifurcación
FREEDOM (CYPHER®) (en curso)	Aleatorizado. Cirugía vs. <i>stent</i> con droga en diabéticos
DIBETES (CYPHER®) <sup>11</sup>	Aleatorizado. <i>Stent</i> convencionales vs. con droga en diabéticos
ARTS II (CYPHER® - TAXUS®) <sup>12</sup>	Serie consecutiva de múltiples vasos, usando como control los pacientes tratados con cirugía en el ARTS I
ISAR-DESIRE (CYPHER vs. TAXUS®) <sup>13</sup>	Aleatorizado comparando <i>stents</i> convencionales vs. Taxus vs. chipre en reestenosis intrastent
ISAR-Left Main (CYPHER®) <sup>14</sup>	Serie consecutiva de <i>stent</i> en tronco de coronaria izquierda
REALITY (CYPHER® vs. TAXUS®) <sup>15</sup>	Aleatorizado comparativo entre <i>stents</i> con sirolimus vs. <i>stents</i> con paclitaxel
SIROCCO <sup>16</sup>	<i>Stents</i> autoexpandibles con sirolimus en angioplastia de arterias femorales

Sin embargo, entre los años 2005 y 2006, aparecieron algunos datos que indicaban que el riesgo de trombosis de estos *stents* podía ser superior al de los *stents* convencionales.<sup>17</sup> Esto generó una gran alarma e incluso la drástica caída de su uso en los Estados Unidos, donde su penetra-

ción superaba el 90%, hecho que no ocurrió en el resto del mundo. Afortunadamente no tardó en corroborarse que ese incremento del riesgo trombotico no era tal, aunque probablemente el período vulnerable relacionado con este problema sea algo más prolongado que con los *stents* convencionales,<sup>18</sup> razón por la cual el tratamiento con aspirina y clopidogrel en estos pacientes se prolonga hasta el año. Esta alarma, sin embargo, dejó cierta sombra de duda sobre su uso en aquellas indicaciones no avaladas por evidencia, también llamado uso *off label*.

Creciente evidencia parece mostrar no solo que los *stents* con liberación de drogas mantienen su perfil de seguridad en los pacientes más complejos sino que además comenzaría a observarse una reducción de la mortalidad con su uso en estos escenarios. Como podemos inferir del megametaanálisis con más de 160 000 pacientes,<sup>19</sup> se puede observar que a medida que nos movemos desde el universo ideal de los estudios aleatorizados hacia el mundo real, la reducción de riesgo de mortalidad es estadísticamente significativa y de hasta un 20% (véase la tabla 5).

**Tabla 5.** Riesgo de mortalidad en pacientes complejos con el uso de *stents* liberadores de drogas.

Estudio	Nº de pacientes	Nº de estudios	Riesgo relativo	p
RCT: todos	8867	21	0.97	0.72 (a)
RCT: indicación habitual	4818	10	1.05	0.69 (a)
RCT: indicación no habitual	4049	12	0.84	0.24 (a)
Registros	161 232	28	0.80	<0.001 (b)

(a) Modelo de efectos fijos. (b) Modelo de efectos aleatorios. RCT, estudios controlados y aleatorizados.

Estos resultados se han acompañado de un sostenido beneficio en la reducción de hasta un 60% en la necesidad de nuevas revascularizaciones.

El futuro nos deparará probablemente *stents* con múltiples drogas que cumplan distintas funciones, que se liberen en distintos momentos en forma programada o mediante estímulos externos y en algunos casos entregadas por *stents* biodegradables que luego de cumplir su función simplemente desaparezcan. De lo que parece no haber duda es de que este nuevo concepto en terapéutica endovascular nos acompañará por muchos años en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

## REFERENCIAS

1. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001;104(17):2007-11.
2. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773-80.
3. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362(9390):1093-9.
4. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(10):1215-23.
5. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation*. 2005;112(21):3306-13.
6. Liu J, Maehara A, Mintz GS, et al. An integrated TAXUS IV, V, and VI intravascular ultrasound analysis of the predictors of edge restenosis after bare metal or paclitaxel-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2009;103(4):501-6.
7. Teirstein PS, Moses JW, Leon MB, et al. Use of the sirolimus-eluting Bx VELOCITY™ stent for failed brachytherapy in recurrent in-stent restenosis: results from the SECURE registry. *Circulation*. 2003;108(Suppl IV):IV-409. Abstract 1889.
8. Hayasi B. LACYR Registry: one year results [Internet]. Course on revascularization. 2005 mayo ; Paris, Francia. [Citado 29/07/09]. Disponible en: [http://www.europcronline.com/fo/lecture/view\\_slide.php?id=2427&start=19](http://www.europcronline.com/fo/lecture/view_slide.php?id=2427&start=19)
9. Abizaid A, Chan C, Kaul U, et al. "Real world" evaluation of slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS™ stents in native coronary arteries: the WISDOM international registry. *Circulation*. 2003;108(Suppl IV):IV-534. Abstract 2436.
10. Colombo A. The SIRIUS Bifurcation Study. American Heart Association Scientific Meeting. 2002 Oct; Chicago, USA.
11. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J*. 2007;28(16):1946-52.
12. Serruys PW, Daemen J, Morice M-C, et al. Three-year follow-up of the ARTS-II—sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2008;3(4):450-9.
13. Kastrati A, Mehili J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(2):165-71.
14. Mehili J. A comparison of Cypher and Taxus drug eluting stents in left main stenosis (ISAR-LM). *Transcatheter Cardiovascular Therapeutic*. 2008 Oct.
15. Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(8):895-904.
16. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther*. 2006;13(6):701-10.
17. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007;115(11):1440-55.
18. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):998-1008.
19. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Drug-eluting stent versus bare-metal stent use: meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2008;118(S):1040.