



Preguntas y respuestas

Controversia: stents farmacoactivos

Controversy: Drug eluting stents

Juan H. Alonso-Briales, Fernando Carrasco-Chinchilla* e Irene Fernández-Pérez

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de marzo de 2013

Aceptado el 2 de mayo de 2013

On-line el 15 de agosto de 2013

Introducción

El gran desarrollo del tratamiento percutáneo de la cardiopatía isquémica ha venido de la mano de la utilización de los stents coronarios. La introducción de los stents convencionales (BMS) a partir de los años noventa provocó una disminución de las tasas de oclusiones agudas e infarto agudo de miocardio (IAM) y de la tasa de reestenosis de cerca del 50% respecto a la angioplastia con balón. Así, el intervencionismo coronario percutáneo se presentó como una alternativa terapéutica preferible a la cirugía en los casos con anatomía coronaria favorable o de alto riesgo quirúrgico.

Sin embargo, las tasas de reestenosis a medio plazo asociadas al empleo de BMS seguían siendo elevadas, lo que limitaba su aplicabilidad en pacientes de mayor riesgo cardiovascular, como los diabéticos o con anatomía coronaria compleja.

La publicación en el año 2002 del estudio RAVEL¹ abrió el camino al empleo de los stents farmacoactivos (DES): los pacientes tratados con DES presentaron una tasa de reestenosis del 0% frente al 26,6% de los tratados con BMS, sin episodios de trombosis de stent al año de seguimiento.

Desde entonces se han publicado múltiples estudios sobre DES en diversos escenarios clínicos o con diferentes tipos de lesión, comparándose inicialmente frente a BMS y finalmente entre distintas generaciones de DES.

Stents farmacoactivos de primera generación

Los dispositivos más estudiados son el stent Cypher[®], liberador de sirolimus o rapamicina, y el stent Taxus[®], liberador de paclitaxel. Puesto que fueron los primeros DES, los estudios realizados los comparan frente a BMS y son los que tienen publicado un mayor tiempo de seguimiento.

En un metaanálisis² con 4.958 pacientes tratados con stents liberadores de sirolimus (SES) versus BMS, los SES se asociaron a una significativa reducción de la necesidad de reintervención por reestenosis de la lesión tratada, sin diferencias en cuanto a la mortalidad e IAM a largo plazo. Tampoco se evidenciaron diferencias significativas en la trombosis del stent, si bien a partir del primer año había una leve tendencia a ser mayor en los SES.

* Autor para correspondencia.

También los DES de primera generación se han comparado frente a BMS en oclusiones crónicas, bifurcadas o sobre vaso pequeño, manteniéndose su perfil de seguridad y con mayor beneficio clínico pues las diferencias en las tasas de nuevas revascularizaciones sobre estas lesiones más complejas son mucho mayores (4,9 y 7,9% vs 33,8 y 29,9%, respectivamente, en ambos estudios). Incluso a pesar de ser estudios con pocos pacientes, había una menor tasa de IAM en el subgrupo de pacientes tratados con DES. Al comparar DES frente a BMS fuera de las indicaciones ideales de los ensayos clínicos, es decir en indicaciones *off-label* (lesiones reestenóticas, en bypass, en tronco de la coronaria izquierda, bifurcadas, ostiales, oclusiones totales, diámetro < 2,5 mm o longitud > 30 mm), Marroquin et al.³ confirman que hay diferencias a favor de los DES en mortalidad (3,7% vs 6,4%; $p < 0,001$), muerte o IAM (7,5% vs 11,6%; $p < 0,001$), a pesar de un peor perfil clínico basal con mayor incidencia de diabetes mellitus, insuficiencia renal o severidad de la enfermedad coronaria.

Resultados similares han sido comunicados respecto al stent liberador de paclitaxel (PES) en lo relativo a una menor necesidad de revascularización (12,3% vs 21%; $p < 0,001$). Sin embargo, entre el segundo y el quinto año, el empleo del PES se asoció a un significativo aumento del compuesto mortalidad, infarto de miocardio y trombosis tardía.

La comparación entre ambos DES de primera generación arroja resultados favorables para los SES. En un metaanálisis de 16 estudios aleatorizados, SES presentó una disminución relativa del 26% en reintervenciones sobre la lesión diana ($p < 0,001$) y del 34% en trombosis del stent ($p = 0,02$), si bien no hubo diferencias significativas en términos de mortalidad (HR: 0,92; IC 95%: 0,74-1,13; $p = 0,43$) o IAM (HR: 0,84; IC 95%: 0,69-1,03; $p = 0,1$). De aquí deriva el escaso uso de los PES en la actualidad.

Stents farmacoactivos de segunda generación

A partir del 2008 surgen los DES de segunda generación buscando mejorar su navegabilidad, su eficacia y su seguridad, puesto que se había detectado un aumento ligero de las trombosis muy tardías de los DES de primera generación. Para ello se emplearon:

- Nuevos fármacos antiproliferativos (everolimus, zotarolimus, biolimus).
- Nuevos polímeros para controlar la liberación de dichos fármacos, de forma que el 80-90% del fármaco se libera en el primer mes, cuando se desarrolla la proliferación neointimal responsable de la reestenosis.
- Estructuras metálicas más flexibles y con *struts* más delgados, lo que además de mejorar la navegabilidad del stent, mejora su aposición y su endotelización.

Los dispositivos más estudiados son el stent Xience®/Promus® (liberador de everolimus) y el stent Resolute® (liberador de zotarolimus).

Multitud de ensayos clínicos evalúan la eficacia y la seguridad de estos nuevos dispositivos, inicialmente comparándolos con BMS y con los DES que más dudas habían generado

respecto a su seguridad (PES), y finalmente con los SES y con otros DES de segunda generación.

Stent liberador de everolimus

Su uso está avalado en los estudios SPIRIT. En el SPIRIT I se comparara con BMS, mostrando una menor pérdida luminal tardía, y en los SPIRIT II, III y IV se compara con PES. En ellos, el uso de stent liberador de everolimus (EES) frente a PES supone una significativa reducción de la trombosis del stent (0,3% vs 1,1%), IAM (1,9% vs 3,1%) y revascularización del vaso diana (2,5% vs 4,6%). Resultados similares comunica el estudio COMPARE con 2 años de seguimiento.

En la comparación de EES frente a SES, los primeros se muestran no inferiores a los segundos, con una reducción significativa en el riesgo de trombosis del stent a los 18 meses de seguimiento (0,2% vs 0,9%; HR: 0,25, IC 95%: 0,07-0,88) a favor de los EES en uno de los estudios.

Stent liberador de zotarolimus

Al igual que para los EES existen muchos estudios que evalúan este stent frente a stent convencionales, PES y SES. El estudio ZEST lo compara con los stent de primera generación (PES y SES), siendo la variable de resultado primaria el combinado de muerte, infarto y revascularización del vaso tratado guiada por isquemia y el seguimiento de un año. El stent liberador de zotarolimus (ZES) fue no inferior al SES, y ambos se mostraron superiores al PES a 2 años de seguimiento (11,3% ZES; 9,9% SES; 15,2% PES). La incidencia de trombosis del stent fue significativamente menor con el SES (0,7% ZES, 0% SES y 0,8% PES; $p = 0,02$).

Por su parte, el estudio SORT OUT III compara el ZES contra SES. El mismo objetivo combinado a los 3 años fue superior para ZES vs SES (12,9% vs 10,1%; $p = 0,022$) a expensas de una mayor tasa de revascularizaciones del vaso diana. La trombosis del stent fue similar en ambos (1,1 vs 1,4%), si bien la trombosis muy tardía (entre 12 y 36 meses) fue menor para el grupo de zotarolimus (0% vs 1,1%; $p = 0,0005$).

Stent liberador de biolimus A9

En el estudio CONFORTABLE AMI se compara con BMS en el seno del IAM, tema este todavía en controversia. Los resultados son concluyentes, con una menor tasa de episodios al año para los stents liberadores de biolimus A9 (BES) (4,3% vs 8,7%; $p = 0,004$), IAM (0,5% vs 2,7%; $p = 0,01$) y revascularizaciones del vaso diana (1,6% vs 5,7%; $p < 0,001$).

Estos stents más recientes tienen estudios en los que se los compara con los mejores DES. En el estudio SORT OUT V (biolimus con polímero biodegradable frente a SES con polímero permanente) los BES resultaron inferiores a SES en el objetivo combinado principal (muerte cardiaca, IAM, trombosis definitiva y revascularización del vaso diana a los 9 meses): 4,1% vs 3,1%; p (no inferioridad) = 0,06. La incidencia de trombosis definitiva a los 12 meses también fue mayor en los BES (0,7% vs 0,2%; $p = 0,034$).

En el estudio COMPARE II (BES frente a EES, con objetivo principal combinado, a 12 meses, de muerte, IAM y

revascularización), BES demostró ser no inferior a EES: 5,2% vs 4,8%; p (no inferioridad) < 0,001.

Aspectos negativos de los stents farmacoactivos

Desde la introducción de los DES en el año 2002 se ha incrementado su uso hasta acercarse al 80-90% de todos los implantes. Su desarrollo se ha enfrentado con 2 grandes problemas, que se analizan a continuación.

Trombosis muy tardía

En el congreso mundial de cardiología de 2006 celebrado en Barcelona se alertó de una posible mayor frecuencia de trombosis tardía de los DES al presentarse los datos del estudio BASKET LATE, que comparaba DES (SES y PES) frente a stents convencionales. La tasa de muerte/IAM a partir de los 6 meses era mayor con los DES (9,1% vs 3,8%; p=0,009), y esta se concentraba en los stents ≥ 3 mm (9,7% vs 3,1%; p=0,006). Desde entonces han aparecido múltiples estudios observacionales y de intervención evaluando la trombosis del stent, pues se trata de una cuestión muy compleja de estudiar: la incidencia es baja, exige seguimientos muy prolongados y con múltiples variables implicadas (p. ej., el tratamiento antiagregante). Los comentados estudios aleatorizados que evalúan DES de primera generación no comunicaban una mayor incidencia de trombosis, sin embargo diversos registros publicados durante 2007 y 2008 reportaban una incidencia de trombosis muy tardía del 0,4 al 0,6% al año en los pacientes de la vida real, siendo factores predictores independientes la diabetes mellitus, el síndrome coronario agudo y el implante de PES.

Los DES de segunda generación presentan un menor riesgo de trombosis muy tardía, tanto en metaanálisis de estudios aleatorizados como en los estudios observacionales. En los estudios aleatorizados tanto los EES como los ZES han demostrado una clara reducción al compararlos con los PES, y al menos resultados parecidos al compararlos con los SES.

En el estudio EXAMINATION, los EES presentaban menor tasa de trombosis al año frente a BMS (0,5% vs 1,9%; p=0,018) en pacientes con IAM⁴.

Sobrecoste económico de los stents farmacoactivos

Según el XXI informe oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología, por primera vez desde 2001 se ha producido una disminución del 1,7% en el número de intervenciones coronarias percutáneas, habiéndose realizado un total de 63.202 procedimientos durante 2011. Sin embargo, el porcentaje de uso de DES se ha mantenido estable en torno al 60% desde el año 2006. Resulta interesante observar como desde 2008 se ha producido un descenso en los procedimientos en los que se utilizan solo stents farmacoactivos (35% en 2011), de forma que el hemodinamista parece seleccionar las lesiones que más se benefician de este tipo de stent, combinando

en el mismo paciente el implante de ambos tipos de stents en función del riesgo de reestenosis de la lesión tratada.

Los estudios de coste-efectividad están realizados utilizando una diferencia de precios entre ambos tipos de stent mayor de la actual. En el registro RESEARCH⁵ los DES costaban 1.929 €, frente a 692 € de los BMS (diferencia cercana a 1.300 €). En él se concluye que el DES sería coste-neutral a un precio de 1.023 €, considerando que una nueva revascularización podría costar 10.000 € (algo difícil de cuantificar en nuestro entorno). La diferencia de precio de ambos tipos de stent actualmente está más cercana al coste-neutral. Además habría que balancear costes intangibles relacionados con la mayor calidad de los pacientes: menos intervencionismos coronarios percutáneos, ingresos hospitalarios o necesidad de cirugía de revascularización coronaria.

Conclusión

El beneficio clínico de los DES respecto a BMS se concentra en su menor incidencia de reestenosis y revascularizaciones del vaso diana en el seguimiento, sin que se haya demostrado beneficio en términos de mortalidad o IAM en los grandes ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, a medida que analizamos indicaciones *off-label* más cercanas al mundo real, las diferencias en necesidad de nuevas revascularizaciones son mucho mayores y hay también diferencias en mortalidad e IAM a favor de los DES. El mayor riesgo de trombosis muy tardía parece concentrarse en los stents de primera generación tipo PES, siendo menor en los SES y en los de segunda generación. Los DES de segunda generación presentan una poder antiproliferativo similar al SES. Queda por demostrar si la utilización de polímeros biodegradables puede reducir la trombosis muy tardía. El uso generalizado de DES en la vida real está muy cercano de ser coste-efectivo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;346:1773-80.
2. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;356:1030-9.
3. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med.* 2008;358:342-52.
4. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;27:1482-90.
5. Ong ATL, Daemen J, van Hout BA, et al. Cost-effectiveness of the unrestricted use of sirolimus-eluting stents vs. bare metal stents at 1 and 2-year follow-up: Results from the RESEARCH Registry. *Eur Heart J.* 2006;27:2996-3003.