

Uso de Stents Farmacológicos en la “Vida Real”: la Importancia de los Registros

Expedito E. Ribeiro y Henrique Barbosa Ribeiro

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

En las últimas décadas, la eficacia de la seguridad de los stents no-farmacológicos (SNF) y de los stents farmacológicos (SF) ha sido demostrada en muchos ambientes clínicos diferentes, llevando a su uso en más de 75% de los procedimientos en todo el mundo. Comparados a los SNF, los SF mostraron menores tasas de reestenosis angiográfica y revascularización del vaso a tratar. Ese beneficio fue inicialmente demostrado en estudios que excluyeron a pacientes con lesiones más complejas, tales como aquellas con vasos más dilatados o finos, oclusión crónica, lesiones bifurcadas, reestenosis de *stent*, lesiones largas y del tronco de la coronaria izquierda. Esa población del “mundo real” ha sido recientemente evaluada en muchos registros y meta-análisis que son aquí revisados.

Introducción

La cardiología intervencionista progresó rápidamente en las últimas décadas, de la angioplastia coronaria transluminal percutánea en la década del 70 al desarrollo de los stents no farmacológicos (SNF) en la década del 80. El uso de esas endoprótesis resultó en una menor reestenosis residual y en la eliminación de disección y del retroceso elástico agudo, así como en la disminución de la necesidad de cirugía de revascularización del miocardio y una reducción en la incidencia de infarto de miocardio. La evidente mejora en los desenlaces de esa técnica ha permitido el uso de SNF en más de 90% de los procedimientos para el tratamiento de estenosis más complejas, tales como lesiones largas, de vasos finos y enfermedad multiarterial¹⁻³.

Mientras tanto, el tratamiento de lesiones más complejas y el uso más diseminado de los SNF llevaron a mayor chance de reestenosis angiográfica y a mayor necesidad de reintervención. Consecuentemente, eso llevó al desarrollo

de los stents farmacológicos (SF), una nueva revolución en la cardiología intervencionista. Esos dispositivos son capaces de inhibir la hiperplasia de la neointima a través de la liberación local de agentes antiproliferativos, con una consecuente reducción significativa en la incidencia de reestenosis angiográfica y clínica, atribuible principalmente a la disminución de la necesidad de revascularización de la lesión a tratar.

Para la aprobación de los SF, estudios multicéntricos con diseño adecuado, comprendiendo varios pacientes, fueron conducidos en hospitales de investigación, con la participación de médicos especializados en el campo de la cardiología intervencionista. Esos estudios randomizados representaron la base para la aprobación de los SF por las agencias reguladoras. En relación al *stent* Cypher® (Cordis Corp, Miami Lakes, Flórida) (*stent* liberador de sirolimus), los estudios fundamentales fueron el RAVEL, SIRIUS, c-SIRIUS y e-SIRIUS. Para el *stent* Taxus® (Boston Scientific Corp, Natick, Massachusetts) (*stent* liberador de paclitaxel), los estudios TAXUS I, II, IV y V fueron los más significativos.

Mientras tanto, esos estudios randomizados tenían algunas limitaciones, tales como la propia participación de los centros con vasta experiencia en investigación, inclusión de lesiones y pacientes seleccionados y evaluación angiográfica compulsiva, un hecho que puede haber aumentado la chance de reintervención en la lesión a tratar de 50 a 100%. Además de eso, la selección de pacientes con lesiones favorables para la randomização corresponde a solamente aproximadamente un tercio de la población del mundo real. Los excelentes desenlaces con los SF han llevado a profesionales experimentados a usar esa nueva tecnología en situaciones clínicas y angiográficas más complejas que aquellas inicialmente evaluadas en los estudios randomizados, extrapolando su eficacia y seguridad a una población más “real” que está actualmente siendo tratada. Los conceptos de indicaciones “on-label” y “off-label” surgieron a partir de esas prácticas, con el SF volviéndose popular en situaciones consideradas “off-label”, tales como intervención coronaria percutánea en pacientes multiarteriales, oclusión crónica, bifurcaciones, puentes de vena safena, tronco de la coronaria izquierda, vasos finos, así como lesiones ostiales, reestenóticas y largas (> 30 mm).

Las siguientes situaciones son consideradas indicaciones “on-label”: lesión *nueva* en arteria coronaria nativa de pacientes con enfermedad coronaria estable. Para el *stent* Cypher®, el diámetro de referencia del vaso tratado es de 2,5 a 3,5 mm y la extensión de la lesión es de 30 mm o menos. Para el *stent* Taxus®, el diámetro de referencia del vaso tratado es

Palabras clave

Stents farmacológicos, metanálisis, registros.

Correspondencia: Expedito E. Ribeiro •

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco I, 3º andar - 05403-000 - São Paulo-SP - Brasil
E-mail: expribeiro@terra.com.br
Artículo recibido el 27/10/08; revisado recibido el 18/08/09; aceptado el 28/08/09.

2,5 a 3,75 mm y la extensión de lesión es menor que 28 mm.

Debido al aumento del uso de los SF en pacientes "on-label" y también "off-label", y considerando la falta de estudios clínicos randomizados sin poder de test adecuado en pacientes "off-label", los estudios de registros que comprenden todos los pacientes tratados con SF han sido utilizados, tratando de establecer una mejor evaluación del dispositivo en la población del mundo real. Esos estudios se volvieron más importantes después de la publicación de casos aislados de trombosis muy tardía de los *stents* (después de 1 año del procedimiento), la publicación del estudio BASKE-LATE⁴ y el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de 2006, donde dos resúmenes también destacaron el problema de trombosis muy tardía de los *stents*. En general, esos estudios levantaron la cuestión de si los SF aumentaban la tasa de trombosis tardía y mortalidad, hallazgos que podrían colocar en riesgo el beneficio de largo plazo de esos dispositivos. Mientras tanto, ese hecho no fue confirmado en publicaciones subsecuentes y meta-análisis importantes de los estudios randomizados⁵⁻⁸.

Con relación a los desenlaces de los SF para indicaciones "off-label", dos cuestiones permanecen:

¿El beneficio del SF en la reducción de la tasa de revascularización de vaso a tratar es tan robusto en el mundo real como en los estudios clínicos randomizados?

¿Los SF son seguros cuando son usados en indicaciones "off-label" en comparación a los SNF, también usados en esa situación?

Metaanálisis de SF y SNF comprendiendo estudios randomizados y registros

En ese artículo, realizamos un análisis secuencial de los registros de SF en una tentativa de responder esas preguntas, comenzando con el estudio sueco⁹. En la publicación original, que comprendía 19.771 pacientes tratados entre 2003 y 2004, y controlados por un período de más de 3 años, los autores observaron que el uso de los SF estaba asociado con un aumento de la tasa de mortalidad en pacientes tratados con ese dispositivo.

Confirmando la eficacia de esos dispositivos, los autores notaron una reducción significativa de reintervenciones en el grupo que recibió SF. Mientras tanto, en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de 2007, los mismos autores presentaron datos que extendían el análisis a los pacientes tratados en 2005, con un total de 35.266 pacientes. El análisis general no mostró aumento en la mortalidad, junto con una reducción de aproximadamente 50% en la necesidad de reintervención. ¿Qué había cambiado en el estudio sueco para invertir los resultados? Ciertamente, la mayor experiencia de los operadores y el aumento del uso de los SF, no sólo en los pacientes de riesgo muy alto, tales como los casos estudiados entre 2003 y 2004. Además de eso, el uso de los SF fue de 22% en 2003, 36% en 2004 y 53% en 2005 en Suecia. Así, ¿Cómo explicar el aumento del uso de un dispositivo que no es seguro, aunque sea más eficaz en la reducción de la reestenosis¹⁰?

Otros registros fueron posteriormente publicados, incluyendo el estudio de Tu et al¹¹, el cual mostró una tasa de

mortalidad al final de 3 años de 5,5% vs 7,8%, en pacientes que recibieron SF e SNF, respectivamente (análisis pareado, $p < 0.001$), un hallazgo que favorecía los SF. De forma similar, una publicación más reciente de Marroquin et al¹² comparó los registros de SF y SNF en 6.551 pacientes. Esa publicación fue basada en el NHLBI Dynamic Registry, con los pacientes siendo divididos en fases durante los últimos 10 años, de acuerdo al tipo de *stent* (SNF o SF) y si su uso era "on-label" u "off-label". El grupo de los SNF consistía en 3.858 pacientes (1.748 "on-label" vs 1.381 "off-label") y el grupo de los SF consistía en 2.694 pacientes (2.110 "on-label" vs 1.312 "off-label"). La frecuencia de eventos cardíacos adversos mayores en el grupo "on-label" fue de 2,8% vs 2,7% cuando comparados los grupos del SF con el SNF, respectivamente ($p = 0,88$), con una frecuencia de muerte o infarto de miocardio de 5,8% vs 6,4% ($p = 0,42$). En el grupo "off-label", la mortalidad fue de 3,7% en el grupo del SF vs 6,4% en el grupo del SNF ($p < 0,001$). La frecuencia combinada de muerte e infarto de miocardio fue de 7,5% vs 11,6%, respectivamente, para los grupos del SF y SNF ($p < 0,001$). La necesidad de repetición de revascularización percutánea o quirúrgica fue de 7,7% vs 13,4% para pacientes con SF y SNF, respectivamente, en el grupo "on-label" ($p < 0,001$), e 12,7% vs 17,5% en el grupo "off-label" ($p < 0,001$). Las conclusiones de aquel estudio son importantes en el mundo real de la práctica clínica de la cardiología intervencionista. Comparados a los SNF, el uso de SF "off-label" reduce la posibilidad de repetición de revascularización al final de 1 año, y también reduce significativamente las posibilidades de muerte o infarto. Esos datos apoyan el uso de SF en pacientes con indicaciones "off-label".

El más reciente y completo análisis de estudios randomizados y registros, en los cuales los SF fueron utilizados, fue publicado recientemente por Kirtane et al¹³. Un total de 22 estudios clínicos randomizados, que comprendían 9.470 pacientes y, 34 estudios observacionales que comprendían 182.901 pacientes fueron incluidos en ese metaanálisis abarcador.

En relación a la mortalidad, los autores evaluaron 21 estudios randomizados comprendiendo 8.867 pacientes por un período medio de seguimiento de 2,9 años y observaron una tasa de mortalidad similar (HR, 0,97; IC95%, 0,81-1,15; $p = 0,72$) al comparar los resultados de pacientes que habían recibido SF (Cypher® o Taxus®) con aquellos de pacientes que habían recibido SNF. Tampoco había diferencia en mortalidad cuando los pacientes eran divididos de acuerdo con el uso "on-label" (10 estudios, 4.818 pacientes) (HR, 1,05; IC95%, 0,84-1,30; $p = 0,69$) u "off-label" (12 estudios, 4.049 pacientes) (HR, 0,84; IC95%, 0,62-1,13; $p = 0,24$). Así, los SF Cypher® y Taxus® no estaban asociados con un aumento en la mortalidad durante ese período de seguimiento de 2,9 años. En relación a los registros, 169.595 pacientes fueron evaluados en 31 estudios, con una población más próxima del mundo real de la cardiología intervencionista y comprendiendo pacientes "on-label" y "off-label". Hubo una reducción de 22% en la mortalidad en un modelo de efectos randómicos de los pacientes que habían recibido SF cuando fueron comparados a aquellos tratados con SNF por un período medio de seguimiento de 2,5 años (HR, 0,78; IC95%, 0,71-0,86; $p < 0,001$). A pesar

Artículo de Revisión

del hecho de que había un alto nivel de heterogeneidad ($I^2=71\%$; $p<0,001$), el beneficio relativo de los SF vs SNF era consistente entre la mayoría de los estudios, incluyendo aquellos con más de 1.000 pacientes, así como aquellos con períodos de seguimiento más largo (≥ 2 años).

Con relación a la incidencia de infarto de miocardio en los mismos estudios randomizados, ninguna diferencia fue observada entre los pacientes tratados con SF o SNF, aun cuando los pacientes eran divididos de acuerdo con las indicaciones "on-label" e "off-label". En 25 registros comprendiendo 130.191 pacientes tratados, la incidencia de infarto de miocardio mostró una reducción de 13% entre aquellos que habían recibido SF en un efecto randómico (HR, 0,87; IC95%, 0,78-0,97; $p = 0,014$). Una vez más, había un alto nivel de heterogeneidad ($I^2=60,3\%$; $p < 0,001$), mientras, los resultados fueron consistentes entre la mayoría de los estudios, incluyendo aquellos con más de 1.000 pacientes, así como aquellos con períodos de seguimiento más largos (≥ 2 años).

Finalmente, la necesidad de revascularización del vaso a tratar en los estudios clínicos randomizados presentó una reducción de 55% (HR, 0,45; IC95%, 0,37-0,54; $p < 0,001$), favoreciendo el uso de los SF durante un período medio de seguimiento de 3,2 años. La reducción en la tasa de reintervención fue de 47% en pacientes del grupo "on-label" por un período medio de seguimiento de 4,2 años (HR, 0,53; IC95%, 0,43-0,65; $p < 0,01$) y 62% en el grupo "off-label" por un período medio de seguimiento de 1,6 años (HR, 0,38; IC95%, 0,27-0,52; $p < 0,001$). En registros que evaluaron la necesidad de reintervención, la

reducción alcanzó 46% en 74.154 pacientes controlados por un período medio de 2,2 años, un hallazgo nuevamente favorable al uso de los SF (HR, 0,54; IC95%, 0,48-0,61; $p < 0,001$). Había también un alto nivel de heterogeneidad ($I^2=69,7\%$; $p<0,001$), por otra parte, los resultados fueron consistentes entre la mayoría de los estudios, incluyendo aquellos con más de 1.000 pacientes, así como aquellos con períodos de seguimiento más largos (≥ 2 años).

En conclusión, como es destacado en las Tablas 1 y 2, ese importante metaanálisis mostró que en 22 estudios randomizados, comprendiendo 9.470 pacientes tratados con SF o SNF y controlados por más de 2 años, reducciones no significativas de 3% en mortalidad y 6% en la incidencia de infarto de miocardio fueron observadas con SF, en tanto que la reducción en la tasa de reintervención (55%) fue altamente significativa. Entre los registros, que comprendían 182.091 pacientes, reducciones significativas de 22% en la mortalidad, 13% en el infarto de miocardio y 46% en la tasa de revascularización del vaso a tratar fueron observadas en pacientes que recibieron SF.

La experiencia brasileña

Un importante registro brasileño es el registro llamado DESIRE, que representa la experiencia del Hospital do Coração, en San Pablo, Brasil¹⁴. Ese registro comprende 2.084 pacientes tratados predominantemente con el *stent* Cypher® (83,5%). Durante un período medio de seguimiento de 2,6 años, la incidencia de revascularización del vaso a tratar fue de 3,3%, la de trombosis no *stent* fue de 1,6%, y la

Tabla 1 - Principales hallazgos de los meta análisis de estudios clínicos randomizados¹³

		Estudios, n	Pacientes, n	Media del seguimiento, a	Efectos randómicos	P
Mortalidad	General	21	8.867	2,9	0,97	0,72
	Estudios "on-label"	10	4.818	4,0	1,05	0,69
	Estudios "off-label"	12	4.049	1,5	0,84	0,24
IM	General	20	8.850	2,9	0,94	0,54
	Estudios "on-label"	9	4.318	4,4	1,03	0,82
	Estudios "off-label"	12	4.532	1,5	0,77	0,19
RVA	General	16	7.291	3,2	0,45	<0,001
	Estudios "on-label"	9	4.618	4,2	0,53	<0,01
	Estudios "off-label"	8	2.673	1,6	0,38	<0,001

IM - infarto de miocardio; RVA - revascularización del vaso a tratar.

Tabla 2 - Principales hallazgos de los meta-análisis de estudios observacionales¹³

		Estudios, n	Pacientes, n	Media do seguimiento, a	Efectos randómicos	P
Mortalidad	General	31	169.595	2,5	0,78	<0,001
IM	General	25	130.191	2,5	0,87	0,014
RVA	General	18	74.154	2,2	0,54	<0,001

IM - infarto de miocardio; RVA - revascularización del vaso a tratar.

de eventos cardíacos mayores fue de 8,5% (muerte cardíaca, infarto de miocardio no fatal, y reintervención del vaso a tratar), por lo tanto similares a los desenlaces relatados en los estudios internacionales.

En el InCor analizamos en nuestro banco de datos 3.200 pacientes que recibieron un implante de *stent*, entre setiembre de 1998 y Mayo de 2002, incluyendo 2.250 que recibieron SNF y, entre mayo de 2002 y setiembre de 2006, incluyendo 910 que recibieron SF¹⁵. Esos pacientes fueron con el objetivo primario de evaluar la mortalidad. La población que recibió el SF era de más edad y también presentaba una mayor proporción de individuos diabéticos (33,6% vs 26,3%; $p < 0,01$). Además de eso, el histórico de cirugía de revascularización e intervención coronaria fue más prevalente entre esos pacientes, pero los SF fueron utilizados menos frecuentemente en pacientes con infarto agudo de miocardio. El análisis de todos los pacientes mostró que la mortalidad no ajustada al final de 1,5 años era mayor en el grupo utilizando *stents* no-farmacológicos (SNF) (HR, 0,66; IC95%, 0,45-0,95; $p=0,025$). Con todo, la mortalidad no ajustada fue similar en los dos grupos (HR, 1,06; IC95%, 0,73-1,55; $p=0,8$), cuando los pacientes con infarto agudo de miocardio fueron excluidos del análisis.

Conclusión

En resumen, la eficacia y seguridad de los SF han sido demostradas en estudios randomizados y registros

internacionales, ya que esos estudios han relatado datos progresivamente sólidos y confiables. Esos datos internacionales están de acuerdo con los observados en nuestra institución, así como con la experiencia brasileña.

Además de eso, el mensaje obvio es que los datos de estudios de registro son complementarios a los de estudios randomizados, con los SF mostrando mejor desenlace angiográfico y clínico que los SNF en una amplia variedad de arterias coronarias y características de lesiones, sin aumento de eventuales complicaciones. Con todo, indudablemente, otras cuestiones tales como terapia doble continua antiplaquetaria a largo plazo (por lo menos 1 año), anatomía y escenarios clínicos deben ser tomados en consideración cuando la decisión entre el uso de SF o SNF sea tomada.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. 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. *N Engl J Med.* 1994; 331: 496-501.
2. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 2082-9.
3. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrick G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994; 331: 489-95.
4. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 2584-91.
5. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1020-9.
6. Schomig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suárez de Lezo J, Kaiser C, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1373-80.
7. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007; 356: 989-97.
8. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, et al. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation.* 2007; 115: 2842-7.
9. 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: 1009-19.
10. Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation.* 2007; 115: 1433-9.
11. Tu JV, Bowen J, Chiu M, Austin PC, He Y, Hopkins R, et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1393-402.
12. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, Williams DD, Vlachos HA, Wilensky RL. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for "off-label" indications. *N Engl J Med.* 2008; 358: 342-52.
13. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation.* 2009; 119: 3198-206.
14. Sousa A, Costa Jr RC, Moreira AC, Cano MMC, Costa RA, Pavanello R, et al. Long-term clinical outcomes of the drug-eluting stents in the real world (DESIRE) registry. *J Interv Cardiol.* 2008; 21: 307-14.
15. Campos CAHMC, Ribeiro EE, Lemos PA, Falcão JL, Spadaro AG, Kajita L, et al. Perfil de segurança dos stents farmacológicos nas síndromes coronárias agudas: dados do registro INCOR. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2008; 16: 289-94.