

## Trombosis de los *stents* farmacoactivos: claridad en la confusión y defensa de lo obvio

Andrés Iñiguez Romo

Área de Cardiología. Unidad de Cardiología Intervencionista. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Hospital Meixoeiro. Vigo. Pontevedra. España.

Cuando a principios de los años noventa comenzamos a implantar los primeros *stents* (inicialmente el Gianturco-Roubin y el Palmaz-Schatz), que hoy día llamamos «convencionales», las indicaciones de su uso fueron las denominadas «Tipo Benestent». Fundamentalmente eran de tipo anatómico, lesiones en vasos de más de 2,75 mm y de longitud < 15 mm, en pacientes con angina estable. La extraordinaria aportación de estas endoprótesis coronarias a incrementar la seguridad de los procedimientos intervencionistas, como lo demuestra el hecho de que con su uso se redujeron a un 1-2% las tasas de oclusión aguda, que acontecían hasta en el 12% de los casos, se asoció a la administración sistemática de los regímenes antiplaquetarios dobles. Esto hizo que se superase la fase restrictiva de indicación clínica, en la que los *stents* sólo se implantaban en casos de «oclusión o amenaza de oclusión de la arteria tratada», y se generalizase su uso a contextos clínicos y anatómicos diferentes de los que justificaron la concesión inicial de la marca CE, que les permitía su comercialización. La razón era simple. Los resultados eran mejores que los obtenidos tratando esas mismas lesiones (lesiones *off-label*, las definiríamos ahora) con los catéteres balón convencionales sin implante de *stent*.

La misma situación la vivimos ahora, sólo que comparando los más actuales *stents* farmacoactivos con los convencionales. La realidad actual es la siguiente: *a*) salvo situaciones clínicas puntuales o pacientes concretos, la revascularización percutánea no ha modificado las tasas de mortalidad más que la cirugía; *b*) en cambio, sí ha contribuido a hacer muy seguros los procedimientos de revascularización coronaria percutánea; *c*) las mejoras tecnológicas introducidas (balón,

*stent* convencional, *stent* farmacoactivo) han reducido drásticamente la necesidad de realizar nuevos procedimientos de revascularización (reestenosis de más del 35% en la época de uso exclusivo de los catéteres balón; el 20% con los *stents* convencionales, y un 5-10% con los farmacoactivos), y *d*) cada nueva tecnología que se introduce ha puesto de manifiesto nuevos problemas (la disección coronaria oclusiva y la reestenosis con los catéteres balón, o la trombosis con los *stents* convencionales y los farmacoactivos). De forma similar, tras generalizarse la cirugía cardiaca, con el tiempo se pusieron de manifiesto la oclusión de los injertos venosos (el 20% el primer año y un 4% cada año adicional) y arteriales o las trombosis de las prótesis valvulares mecánicas (en tasas de un 1-2% anual).

La cuestión, al menos desde mi punto de vista, no es poner de manifiesto estos nuevos problemas (que surgen tras haber introducido técnicas nuevas que aportan grandes beneficios), sino conocer sus causas y poner soluciones para abolir, o al menos minimizar, sus efectos negativos. Sin dramatizar sus consecuencias ni su incidencia ni usar de forma sesgada la información para defensa de intereses mediáticos.

El artículo que se publica en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA<sup>1</sup> es una muestra de adónde puede llegar la conjunción de la buena voluntad de los autores, al tratar de analizar el resultado de sus actuaciones para velar por la seguridad de los pacientes, y un análisis retrospectivo de datos, en ausencia de grupos de comparación. En este artículo se pone de manifiesto que el uso del *stent* farmacoactivo de taxol, en una población de 604 pacientes tratados entre 2003 y 2006, comporta unas tasas globales de trombosis tardía del 3,8% (el 5% en los 464 pacientes del grupo de uso *off-label*) a 3 años de seguimiento. Mi primer comentario es para agradecer el esfuerzo y la honestidad intelectual de los autores en aportar luz a este debate. Desproporcionadamente exagerado, desde mi punto de vista, en sus aspectos negativos. Pero no quisiera que el bosque nos impidiese ver la luz. Por ello, me gustaría resaltar lo más relevante, que es no centrar mi comentario en las limitaciones del estudio —que son muchas y los propios autores señalan: disparidad de la definición de *off-label*, tanto la usada en el artículo como la de la literatura, características de mal pronóstico de la población tratada, diseño obser-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 695-704

Correspondencia: Dr. A. Iñiguez Romo.  
Área de Cardiología. Unidad de Cardiología Intervencionista. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Hospital Meixoeiro.  
Meixoeiro, s/n. 36200 Vigo. Pontevedra. España.  
Correo electrónico: andres.iniguez.romo@sergas.es

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

vacional retrospectivo unicéntrico, pérdidas de seguimiento, sesgos de recogida de información, que no valora variables relevantes como el grado de cumplimiento del tratamiento antiagregante o que la decisión de usar *stent* farmacoactivo y la técnica de implantación dependiera de distintos operadores, entre otras—, y así no extrapolar injustamente sus conclusiones a la generalidad de los procedimientos de implante de *stent* farmacoactivo que se efectúan en la actualidad.

Me importa más discutir y poner en evidencia el concepto de efectividad y seguridad de los *stents* farmacoactivos, y en particular el aplicable a su uso en las poblaciones con indicación *off-label*.

### Claridad en la confusión

1. Los estudios que han señalado tasas de eventos isquémicos mayores combinados más elevadas con el uso de *stent* farmacoactivo que con el convencional, entre otros el publicado en este número, analizan poblaciones no comparables, o de alto riesgo, en sus características clínico-angiográficas que pudieran justificar las diferencias en los eventos isquémicos observados en el seguimiento<sup>2</sup>. Diferencias que, por otra parte y fundamentalmente, se ciñen a las distintas frecuencias de necesidad de nuevas revascularizaciones, no a las tasas de mortalidad (los autores del artículo publicado en este número, de hecho, tampoco encuentran diferencias en el evento muerte aislado).

2. El uso de *stent* farmacoactivo con indicación *off-label* (al igual que sucedió con los *stents* convencionales cuando se compararon con los resultados de la dilatación sólo con balón en grupos *off-label*), en al menos 2 años de seguimiento, se asocia con tasas de muerte/infarto no fatal inferiores a las obtenidas si tratásemos a estos pacientes con *stents* convencionales<sup>3</sup>.

3. No sólo no hay diferencias adversas para los *stents* farmacoactivos en la tasa de eventos isquémicos mayores (muerte e infarto no fatal) entre grupos comparables (lo que se ha llamado en términos estadísticos *matched by propensity score*), sino que los resultados los favorecen ostensiblemente (tasa de eventos mayores, el 23,6 frente al 16,7%;  $p < 0,004$ ). Como ya se ha indicado, fundamentalmente a expensas de reducción de la necesidad de nuevas revascularizaciones en la lesión tratada (el 16,4 frente al 7,8%;  $p < 0,001$ ) y en el vaso tratado (el 20,2 frente al 13,1%;  $p = 0,003$ )<sup>4</sup>. Otros grupos que también han analizado a pacientes comparables han demostrado lo mismo: ausencia de diferencias en las tasas de complicaciones del procedimiento o en las de trombosis aguda del *stent* (*on-label*, 0; *off-label*, 0,3%;  $p = 0,55$ ), en las de trombosis subaguda (0 frente al 0,6%;  $p = 0,3$ ) o en las tardías (el 1,4 frente al 1,2%;  $p = 0,78$ ). Ni siquiera han observado diferencias en las tasas de muerte durante el seguimiento (el 4,9 frente al 4,1%;  $p = 0,53$ ) o en las de infarto agudo de miocardio (el 1,9 frente al 2,4%;  $p = 0,83$ ). Sólo el uso *off-label* se

ha asociado con mayores tasas de nuevas revascularizaciones (el 13,2 frente al 24,1%;  $p = 0,0001$ ), como corresponde a poblaciones más complejas. Y estas tasas mayores de nuevas revascularizaciones son las que al final aumentan las frecuencia acumulada de eventos combinados totales (el 17,6 frente al 28,2%;  $p = 0,0001$ )<sup>5</sup>. Lo que respalda el criterio de que el uso de los *stents* farmacoactivos en estos contextos *off-label* o, lo que es igual, en pacientes con características complejas es adecuado y seguro<sup>6</sup>.

4. En la práctica diaria, la definición *off-label* es extraordinariamente ambigua, y se ha considerado que incluye contextos anatómicos como lesiones de reestenosis, en injertos de safena, lesiones en el tronco coronario, lesiones ostiales y oclusiones crónicas totales. También incluye contextos angiográficos, como arterias  $< 2,5$  mm o  $> 3,75$  mm de diámetro, o longitud de la lesión  $> 30$  mm<sup>6</sup>, y finalmente contextos clínicos como el infarto agudo de miocardio o la disfunción ventricular izquierda severa. De acuerdo con el registro del NHLBI, en 6.551 pacientes analizados, las indicaciones *off-label* se presentaron en el 48,7% de los pacientes tratados con *stents* farmacoactivos, frente al 54,7% de los tratados con *stents* convencionales, y en la serie de Applegate et al<sup>3</sup>, en el 25% de ambos tipos de *stent* (farmacoactivo y convencional). ¿Indica esto que son otras las razones por las que se elige uno u otro tipo de *stent*? Probablemente sí. De hecho, en mi opinión hay dos razones que explican lo anterior: la primera, la necesidad de buscar el teórico mayor beneficio para el paciente a base de individualizar la toma de decisiones según sus características de riesgo. Así se elige más los *stents* farmacoactivos cuanto mayor es la probabilidad teórica de reestenosis clínica, debido a diabetes, lesión larga o localizada en vaso pequeño o las características clínicas desfavorables, como el intervencionismo coronario percutáneo o quirúrgico previo, la insuficiencia renal o la enfermedad multivaso. La segunda razón es de tipo económico. La limitación del uso generalizado de los *stents* farmacoactivos sólo tiene una causa en el momento actual, los recursos disponibles para su compra o, si se prefiere, el tipo de sistema sanitario que se tenga: tipo capitativo, como es en España, o de pago por acto médico como es en Francia, Alemania o Estados Unidos. Así, el primer caso suele limitar su uso, y el segundo lo incentiva cuando los sistemas de aseguramiento incluyen su pago<sup>7</sup>.

5. Las diferencias en la incidencia de trombosis tardía y muy tardía muy probablemente también estén relacionadas (y cada día hay más evidencias de que no todos los *stents* farmacoactivos se comportan igual) con las características propias del *stent*: dependientes de la plataforma metálica (las cuales muestran grandes diferencias entre unos modelos y otros), del tipo de fármaco antiproliferativo y de su potencia de inhibición celular y su selectividad de acción (unos afectan más

que otros a las células endoteliales y, por lo tanto, influyen de forma dispar en la reendotelización y la función vascular), o con el polímero que mantiene y controla la liberación del fármaco (de hecho se ha descrito trombosis tardía por reacciones al polímero). Aquí, particularmente los cardiólogos intervencionistas tendremos que hacer un verdadero esfuerzo para sustraernos de la presión comercial y ser objetivos al usar uno u otro tipo de *stent*, con base en la información científica contrastada y en beneficio exclusivo del paciente.

## Defensa de lo obvio

En los últimos años, se ha tratado de demonizar a los *stents* farmacoactivos, y se ha utilizado para ello el problema del fenómeno de la trombosis tardía del *stent*.

En este sentido, merece la pena resaltar varios hechos. En primer lugar, han tenido que pasar más de dos años para que las aguas comiencen a volver a su cauce y se desdigan aquellos que incluso publicaron datos adversos (como el registro sueco o el estudio Basket-late, entre otros), cuando en realidad no sólo no eran adversos, sino todo lo contrario<sup>8-10</sup>. En segundo lugar, los *stents* convencionales en general son una excelente tecnología, pero también tienen problemas y limitaciones. De hecho, no siempre son tan inocuos como se pretende hacerlos ver al compararlos con los farmacoactivos. En grandes series como la de Doyle et al<sup>11</sup>, en la que analizaron a 4.503 pacientes tratados con *stent* convencional y con doble régimen antiplaquetario entre 1994 y 2000, la tasa de trombosis era del 0,5% al mes, el 0,8% al primer año, y el 2% a los 10 años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,5%-2,5%). Además, la mortalidad en el primer mes fue importante tanto tras una trombosis tardía (*odds ratio* [OR] = 22; IC del 95%, 3,1-159) como con la muy tardía (OR = 40; IC del 95%, 15-107) con los *stents* convencionales. Lo más interesante es que la reestenosis clínica a 10 años fue del 18,1% y se presentó en esta serie como infarto agudo de miocardio en el 2,1% de los casos. En la serie de Chen et al<sup>12</sup>, de 1.186 pacientes con reestenosis en el *stent* analizados, en 112 (9,5%) la primera manifestación de la reestenosis fue un infarto agudo de miocardio, y fallecieron 8 (7%) de ellos. Sobre esta base, con los *stents* farmacoactivos sólo se producen 5-10 reestenosis cada 100 pacientes tratados, frente a 20-25 reestenosis en los tratados con *stent* convencional (de las que un 2-9% se manifiesta como un infarto agudo de miocardio, y el 7% de éstos fallecen). Por ello, los *stents* farmacoactivos podrían compensar al menos 10 infartos relacionados con el fenómeno de reestenosis/1.000 pacientes tratados y, por lo tanto, equiparar el supuesto perjuicio de una trombosis tardía del *stent* cuya incidencia fuese del 0,5% (5 potenciales infartos relacionados con la trombosis del *stent* cada 1.000).

Es evidente que el hecho de que la reestenosis aparezca como infarto se asocia a un aumento de mortalidad en comparación con la ausencia de reestenosis (OR = 2,37;  $p < 0,001$ ) o con la reestenosis que no se manifiesta como infarto de miocardio (OR = 2,42;  $p < 0,001$ ). No pretendo con estas consideraciones minimizar la trascendencia de estos eventos adversos. Pero creo que nadie se extrañará de que una trombosis tardía del *stent* o una reestenosis que aparezca como un infarto (especialmente si afecta a un vaso con gran miocardio en riesgo) puedan conllevar una mortalidad del 30% (el 39% en el estudio al que se refiere este editorial). Al igual que cualquier infarto agudo de miocardio, del que sabemos que al menos 1 de 3 no llega vivo al hospital<sup>13</sup>.

En tercer lugar, si tenemos en consideración otro de los estudios<sup>14</sup> que reflejaron diferencias entre el uso *off-label* y *on-label*, con 5.541 pacientes tratados con *stents* farmacoactivos de los que se consideró *off-label* a 2.588 (47%). Vemos que, en realidad, las diferencias se circunscriben a una mayor tasa de eventos precoces (por lo tanto, no relacionables con la trombosis tardía o muy tardía del *stent*). En cambio, no hubo diferencias a 1 año (OR ajustada = 1,10; IC del 95%, 0,79-1,54;  $p = 0,57$ ), y sólo como corresponde a una población más compleja y de mayor riesgo de reestenosis (aun así muy baja: el 7,6%), se observó una mayor tasa de necesidad de nuevas revascularizaciones (OR ajustada = 1,49; IC del 95%, 1,13-1,98;  $p = 0,005$ ), que habría sido mucho mayor si se hubiese utilizado *stents* convencionales.

En cuarto lugar, y desde la perspectiva de la industria, los fabricantes tienen teóricamente la responsabilidad de señalar claramente cuál es la indicación (*on-label*) aprobada para su uso, en qué medida el uso adecuado soluciona las necesidades no resueltas de los pacientes y cuáles son sus resultados. Pero también es verdad que las indicaciones se expanden por la demanda del mercado, que no pocas veces obedece al convencimiento de los profesionales médicos de que una tecnología puede solucionar problemas no resueltos hasta ese día en los pacientes. Incluso aunque en ese momento la evidencia científica sea escasa. Por ello, la evidencia científica suele llegar a remolque del uso de dispositivos o fármacos en contextos no autorizados inicialmente. Grandes bases de datos, con más de 408.000 pacientes, como la American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry<sup>15</sup>, describen cuánto se usa y los resultados de usar *stents* farmacoactivos en cuatro indicaciones consideradas *off-label* (infarto agudo de miocardio, reestenosis del *stent*, lesiones en injertos de safena y oclusiones totales crónicas), que son el 24% de los procedimientos. De esta forma se ha mostrado que la incidencia de eventos precoces tras el uso de *stent* farmacoactivo es incluso más baja que la esperable obtenida en un modelo teórico validado.

Así es como en realidad avanza la ciencia, abriendo nuevos caminos y solucionando los problemas inherentes a todo nuevo desarrollo. Y en ese camino parece que estamos, al mejorar las características de los *stents*, optimizar su implantación, buscar polímeros más biocompatibles y menos trombogénicos, adecuar las características farmacocinéticas de la molécula antiplasmoliferativa para que no induzca inflamación, y abrir nuevas vías a la indicación de antiplaquetarios más efectivos. En este sentido, el panorama es muy alentador. Por ejemplo, del antiplaquetario de tercera generación prasugrel se ha demostrado que puede reducir las tasas de trombosis del *stent* en un 63% (del 2,31 al 0,84%;  $p < 0,0001$ )<sup>16</sup>, lo que significará prevenir al menos 10 trombosis del *stent* cada 1.000 pacientes tratados. ¿Alguien duda del impacto que esto tendrá?

Si en realidad hiciésemos más caso a los «alarmistas» que a los «críticos constructivos», no estaríamos donde hoy estamos, el Dr. Andreas Gruentiz no habría efectuado la primera angioplastia en humanos el 16 de septiembre de 1977, la cardiología intervencionista no sería lo que es en la actualidad y no se habrían beneficiado con ello miles, millones de pacientes en el mundo. ¿Alguien cree que si el intervencionismo coronario percutáneo, con todas las limitaciones y los problemas vividos desde su inicio, y los que viviremos, no fuese útil para los pacientes, habría crecido en España (y en igual proporción en el mundo) entre 1990 y 2006 de 2.507 procedimientos/año a 57.041?<sup>17</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Flores Ríos X, Marzoa Rivas R, Abugattás de Torres JP, Piñón Esteban P, Aldama López G, Salgado Fernández J, et al. Pronóstico a largo plazo del uso no aprobado de *stents* liberadores de paclitaxel. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:695-704.
- Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA, et al; EVENT Registry Investigators. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA*. 2007;297:2001-9.
- Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, Santos RM, Gandhi SK, Baki TT, et al. "Off-label" stent therapy 2-year comparison of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:607-14.
- Roy P, Buch AN, Javaid A, Okabe T, Raya V, Pinto Slottow TL, et al. Impact of "off-label" utilization of drug-eluting stents on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2008;101:293-9.
- Qasim A, Cosgrave J, Latib A, Colombo A. Long-term follow-up of drug-eluting stents when inserted for on- and off-label indications. *Am J Cardiol*. 2007;100:1619-24.
- Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, Williams DO, Vlachos HA, Wilensky RL, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med*. 2008;358:342-52.
- Ting HH, Roe MT, Gersh BJ, Spertus JA, Rumsfeld JS, Ou FS, et al; National Cardiovascular Data Registry (NCDR). Factors associated with off-label use of drug-eluting stents in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101:286-92.
- James S; SCAAR. Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. ESC 2007.
- Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). *Lancet*. 2005;366:921-9.
- Stettler Ch, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:937-48.
- Doyle B, Rihal CS, O'Sullivan CJ, Lennon RJ, Wiste HJ, Bell M, et al. Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation*. 2007;116:2391-8.
- Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*. 2006;151:1260-4.
- Marrugat J, Elosúa R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:337-46.
- Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, Goodreau L, Vlachos HA, Meyers SN, et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA*. 2007;297:1992-2000.
- Rao SV, Shaw RE, Brindis RG, Klein LW, Weintraub WS, Peterson ED; American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry. On- versus off-label use of drug-eluting coronary stents in clinical practice (report from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry [NCDR]). *Am J Cardiol*. 2006;97:1478-81.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1353-63.
- Baz J, Mauri J, Albarrán A, Pinar E. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XVI Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2006). *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1273-89.