¿Tienen implicaciones clínicas los registros de nuevos dispositivos en el intervencionismo coronario?

Carlos Macaya

Servicio de Cardiología Intervencionista. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Laín Entralgo, prestigioso médico de tradición humanista e historiadora, refiere que existen diversos modos de ayudar «médicamente» al enfermo: el espontáneo o instintivo, sin mayor reflexión; el rutinario, siguiendo lo que tradicionalmente se hace, porque sí; el mágico, en función de los saberes ocultos y propio de iniciados y, finalmente, el técnico, que supondría hacer las cosas racionalmente. Es curioso que sea un médico como Laín Entralgo el que utilice el término «técnico» para definir la medicina racional, cuando a algunos de nuestros compañeros, más jóvenes, les resulta incómodo que se les asocie con la «técnica»: probablemente son aquellos que de manera insistente contraponen los términos ciencia y técnica.

La medicina basada en la evidencia, muy actual y muy referenciada, es consecuencia del desarrollo de la epidemiología clínica y su objetivo es aplicar el método científico a la práctica médica^{1,2}. La mejor medicina no es la «humanística» o la «tecnológica», sino aquella capaz de someter sus postulados al método científico, a un proceso de verificación empírica basado en los hechos o pruebas, es decir, una medicina científica. La medicina basada en la evidencia consiste en la integración de la experiencia clínica individual con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica³. Si el médico, con su juicio clínico derivado de su práctica, no va incorporando «adecuadamente» esos conocimientos, su ejercicio de la medicina queda caduco.

El problema surge en cómo identificar y aplicar de manera correcta la mejor evidencia científica para solucionar un determinado problema. Para intentar resolverlo se procede a la construcción de la evidencia⁴, que comienza con la búsqueda bibliográfica de todos los estudios existentes sobre un tema o pregunta. Con la evidencia disponible se pasa al análisis de los estudios. Este laborioso proceso consiste en «disecar» uno

a uno los estudios/artículos, evaluando la calidad, limitaciones, estadística, etc. Es un trabajo similar a la valoración de un artículo original por el comité editorial de una revista, pero en este caso haciendo especial hincapié en su aplicabilidad. La síntesis estadística de la evidencia, idealmente a través de un metaanálisis, implica la obtención de un estimador común único en torno a un mismo problema. El último paso sería la integración y divulgación de la evidencia.

Cada vez son más los estudios clínicos que se realizan y publican, y es una exigencia en la actualización del cardiólogo que se le capacite para la correcta interpretación de estos estudios. Por ello, nuestra Sociedad Española de Cardiología, a través de su Revista, está publicando artículos especiales, incluso monografías, sobre la metodología de la investigación en cardiología, buscando entre otros fines una correcta interpretación de los estudios clínicos⁵.

El tema que nos ocupa en este comentario editorial se refiere al análisis, definiendo el valor y las limitaciones, de un tipo particular de estudio; se trata de los cada vez más frecuentes «Registros de Nuevos Dispositivos en el Intervencionismo Coronario».

Los registros, dentro de la epidemiología clínica, son estudios observacionales, conocidos como estudios de cohorte, generalmente prospectivos y que se diferencian de los ensayos clínicos en que no existe asignación aleatoria a una intervención. En los registros, todo el conjunto de sujetos está expuesto a un factor de riesgo o protector (en este caso es protector: *stent*) y son seguidos durante un período de tiempo necesario para que ocurra un acontecimiento de interés (*end point*). Por tanto, su objetivo es evaluar la relación entre el factor que se estudia y el acontecimiento de interés⁶. En líneas generales, se trata de registros hospitalarios o poblacionales de gran interés comunitario. Las Sociedades científicas han fomentado el desarrollo de estos estudios en forma de registros de enfermedades, sobre todo en el contexto del infarto agudo de miocardio (REGICOR, PRIAMHO, PREVESE) o como registros de intervenciones de ámbito nacional (cirugía cardíaca y angioplastias). Por último, la industria farmacéutica también ha aprovechado este tipo de estudios para valorar e introducir en el mercado sus

Correspondencia: Dr. C. Macaya.
Servicio de Cardiología Intervencionista.
Hospital Clínico San Carlos.
Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 551-553)

nuevos productos, indistintamente, fármacos o dispositivos y, lo que en principio fue conceptualizado para valorar aspectos epidemiológicos en poblaciones amplias se está utilizando como alternativa al ensayo clínico (tratamiento aleatorizado con casos y controles).

La forma ideal de estudiar la rentabilidad de una intervención diagnóstica o terapéutica es el ensayo clínico aleatorizado, de esta forma se han llevado cabo los más importantes estudios en medicina. El problema aparece cuando se desarrollan dispositivos parecidos a los ya estudiados e incluso nuevas versiones de los mismos. En ese caso, la pregunta es: ¿cuándo es necesario repetir un nuevo ensayo?, o ¿es suficiente con la práctica de un registro? Aunque desde un punto de vista de rigurosidad científica máxima el ensayo sería el método de estudio ideal, desde un punto más práctico, la realización de registros no sólo es suficiente sino que creemos personalmente que es el método más apropiado para la valoración de nuevos diseños. No tiene sentido repetir un ensayo con cada nuevo diseño o versión del producto, a excepción de que se introduzcan grandes innovaciones en el producto/dispositivo que pudieran tener implicaciones clínicas importantes. Una vez que nos hemos posicionado sobre el positivo papel que pueden tener los registros de nuevos dispositivos, en este caso en el intervencionismo coronario, lo que sí debe conocer el lector son el valor y las limitaciones de estos registros. De esta forma se podrá ser crítico en la lectura de los datos, facilitando no sólo una correcta interpretación del registro, sino también una adecuada valoración del mismo.

Las ventajas de los registros en relación con los ensayos esencialmente son: *a)* mayor facilidad en el proceso regulatorio: en general, el producto que se estudia suele tener todas las aprobaciones y ya está disponible en el mercado; por esta razón, los registros son estudios en fase 4 que no suelen precisar la aprobación de la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad; *b)* el coste económico de un registro es sustancialmente inferior a un ensayo; *c)* en general, los criterios de inclusión son poco restrictivos, lo que facilita la rápida inclusión de pacientes; *d)* el número de variables que se estudian suele ser menor que en los ensayos, así como el tipo de las mismas, lo que facilita la recogida de datos y su monitorización; *e)* ambos, *c)* y *d)*, conducen a que hospitales con poco volumen de actividad e infraestructura en investigación puedan incorporarse en el registro, y *f)* finalmente, y por todo lo anterior, el tiempo de realización de un registro es sustancialmente inferior al de un ensayo, y este aspecto es muy importante, en especial para la compañía farmacéutica patrocinadora del registro, que suele ser la misma que la del producto que se estudia.

Por otro lado, los registros tienen limitaciones, algunas de ellas muy importantes a la hora de interpretar y pretender extrapolar los resultados, entre las cuales están las propias derivadas de sus «ventajas»: menor nú-

mero de variables analizadas y probablemente peor estudiadas, en la práctica la monitorización es más pobre y conlleva una mayor dificultad en detectar incumplimientos de protocolo. Sin duda, la más importante limitación es que la ausencia de aleatorización en la asignación de la intervención conduce a un inevitable sesgo en la población estudiada. De la misma manera que en un registro de IAM se incluyen todos los IAM consecutivos durante un período de tiempo, en un registro de *stent* deberían incluirse todos los pacientes consecutivos susceptibles de recibir el *stent*. Finalmente, y derivadas de estas limitaciones, las implicaciones clínicas de este tipo de registros, de tenerlas, son limitadas.

A continuación vamos a comentar algunos aspectos interesantes de los dos registros que se publican en este número de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

El registro ESPORT⁷ (*stent* NIR Primo) es un buen modelo de registro, ya que aporta 1.136 intervenciones realizadas en 50 centros de dos países (España y Portugal). El diseño del estudio es, esencialmente, correcto, y el hecho de realizar un estudio angiográfico a los 6 meses en un subgrupo de pacientes enriquece de manera notable el registro. Sin embargo, existen limitaciones que repercutirán en los resultados y, por tanto, limitarán las conclusiones del estudio. Los criterios de inclusión, en especial los anatómicos, no se definen de manera correcta; en función de ello deberíamos poder estimar el porcentaje de lesiones potencialmente incluibles en el registro, lo cual es fundamental para conocer el sesgo y representatividad de los casos estudiados. El hecho de que se fracasase en sólo 4 de 1.136 lesiones tratadas y que la tasa de complicaciones hospitalarias sea sólo un 1,2% es ya un claro indicativo de sesgo. El IAM sin onda Q como complicación de la angioplastia no ha sido estudiado correctamente como reconocen los propios autores. Los resultados del seguimiento son también en extremo optimistas, con un porcentaje bajo en cuanto a la necesidad de repetir la angioplastia por reestenosis. A pesar de que la conclusión/aportación del registro es muy favorable al dispositivo estudiado (*stent* NIR Primo), la compañía patrocinadora del mismo lo retiró hace más de 2 años del mercado por otros modelos; de hecho son ya al menos dos los tipos de *stent*, posteriores al estudiado, que ha lanzado esta misma compañía, lo que a su vez demuestra la corta vida de estos nuevos dispositivos que se ven rápidamente superados por nuevos diseños antes de concluir su evaluación clínica.

El registro Tenax (*stent* recubierto de carburo de silicio) es más modesto en cuanto a número de intervenciones (231) y centros implicados (9). El diseño es parecido al registro ESPORT, pero los criterios de inclusión/exclusión están menos definidos y no contemplan ningún tipo de estudio angiográfico a los 6 meses. A pesar de que los criterios de inclusión eran muy amplios, de nuevo se infiere un sesgo importante en la se-

lección de los casos: el éxito de la implantación del *stent* se alcanzó en el 100% de los pacientes. Las complicaciones hospitalarias se limitaron a 2 pacientes (1%) y sólo uno de los más de 200 enfermos tratados desarrolló un IAM sin onda Q. Los autores reconocen que en sólo dos tercios de los pacientes se realizaron determinaciones de creatinfosfocinasa (CPK). Los resultados del seguimiento son también excelentes, con un 1,9% de angioplastias repetidas por reestenosis. Con estos datos, los autores «infieren» que el recubrimiento especial de este *stent* ha podido contribuir a los excelentes resultados.

Aunque ambos estudios han demostrado que los *stents* estudiados son extremadamente eficaces en las lesiones tratadas, tanto en lo referente al éxito del implante como a la baja tasa de complicaciones, estas conclusiones, a nuestro entender, hay que interpretarlas con cautela en función de las dos limitaciones más importantes de las que adolecen estos dos estudios y que son de índole metodológica. La primera es la no precisión y control de la inclusión de pacientes, que origina un sesgo tan excesivo de la población estudiada que se aleja mucho del «mundo real» y es responsable de unas cifras de éxito próximas al 100%. La segunda es la ausencia en los protocolos de determinaciones seriadas de CPK-MB, medida casi rutinaria en muchos hospitales y que llama la atención que no se haya contemplado en estos estudios. De haberse realizado, la incidencia de IAM sin onda Q no hubiera sido inferior al 5% (con o sin inhibidores plaquetarios IIb/IIIa). De otra forma, poco sentido tiene realizar estudios tipo EPISTENT, ESPRIT o el más actual estudio TARGET, que tratan de reducir la incidencia de IAM tras el implante electivo de *stents* coronarios mediante la administración de inhibidores plaquetarios IIb/IIIa. En el estudio TARGET, con participación española importante y, por cierto, de centros que han participado en estos dos registros, se utilizaron todo tipo de *stents*, incluidos los dos valorados en estos registros; sin embargo, la cifra de IAM en el grupo tratado con abciximab fue próxima al 5% y en el tratado con tirofiban fue del 6%. Esa diferencia, en apariencia poco relevante, impidió validar la hipótesis del estudio (equivalencia en la eficacia de ambos fármacos).

En realidad, los registros son utilizados para diferentes fines que los ensayos. El ensayo, en general valora la eficacia de una intervención, casi indistintamente del modelo de dispositivo que se utilice. Los estudios BENESTENT y STRESS demostraron que el *stent* coronario disminuía la incidencia de reestenosis; sin embargo, pocos cardiólogos conocen que el tipo de *stent* utilizado en dichos estudios fue el de Palmaz-Schatz, ya que el modelo de *stent* coronario llegó a ser irrelevante una vez demostrada la eficacia del mismo. Los registros, que generalmente tienen el nombre del dispositivo que se estudia, pretenden valorar la eficacia de un modelo/diseño de dispositivo –habitualmente nuevo– respecto a los ya existentes. Lo que es más difícil, y esto es común cuando se presentan o publican los datos de los registros, es aceptar que el nuevo dispositivo es más eficaz que los ya existentes, puesto que no han utilizado el método de estudio apropiado para tal aseveración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2920-2925.
2. Sackett DL, Rosenberg W, Muir JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. It is about integrating individual expertise and the best external evidence. Br Med J 1996; 312: 71-72.
3. Gray M. Evidence-based health care. Londres: Churchill Livingstone, 1997.
4. Gabriel Sánchez R, Cabello López JB. Métodos de investigación en cardiología clínica. Introducción. Rev Esp Cardiol 1996; 49: 835-836.
5. Marrugat J, Sala J. Registros de morbimortalidad en cardiología: metodología. Rev Esp Cardiol 1997; 50: 48-57.
6. Iñiguez A, García E, Seabra R, Bordes P, Bethencourt A, Rigla J, e Investigadores del Registro ESPORT-NIR. Evolución hospitalaria y a medio plazo en pacientes tratados con implante de *stent* NIR: experiencia del registro multicéntrico ESPORT-NIR. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 557-566.
7. Fournier JA, Calabuig J, Merchán A, Augé JM, Melgares R, Colman T et al, por el Grupo Español del Registro Tenax. Resultados iniciales y seguimiento clínico a 6 meses tras el implante de un *stent* coronario recubierto de carburo de silicio. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 567-572.