

## ¿A todos los pacientes con angioplastia se les debe colocar *stent* con droga?

### Agonista

LILIANA GRINFELD

La angioplastia transluminal coronaria (ATC) con colocación de *stents* metálicos, en la gran mayoría, expandibles por balón, es la práctica más utilizada para revascularizar el miocardio isquémico.

En los pacientes con obstrucciones de un solo vaso, salvo imposibilidad técnica, el procedimiento percutáneo es la práctica universal. En los pacientes con obstrucciones de múltiples vasos, la evidencia clínica de varios estudios aleatorizados a ATC con *stent* o a cirugía de revascularización miocárdica (CRM) demostró que el punto final primario de mortalidad e infarto agudo de miocardio (IAM) (1) era similar, a excepción del ensayo clínico argentino ERACI II (2) (Figura 1) realizado en pacientes con angina inestable, que mostró un aumento de la mortalidad para el grupo sometido a cirugía, que persistió más allá de los tres años.

En el estudio ARTS, (3) la necesidad de nuevos procedimientos (nueva ATC o CRM) fue mayor para los pacientes aleatorizados a angioplastia con *stent*, debido a la reestenosis que se producía en el 21,3% de los pacientes tratados con *stent*. La reestenosis del *stent* ha sido el mayor obstáculo de la revascularización percutánea, con una ocurrencia de entre el 5% y el 10% cuando el vaso es de diámetro importante (> 3,5 mm) y con una obstrucción corta (< 10 mm de longitud).

En las obstrucciones largas (35 mm de longitud) y en vasos pequeños (< 2,5 mm de diámetro), la incidencia de reestenosis escala hasta el 60% de los casos. (4)

La investigación básica y clínica ayudó en el entendimiento de la fisiopatología de la reestenosis arterial, cuándo y por qué se produce, aunque algunos mecanismos íntimos todavía no se han descubierto. A modo de resumen, señalaremos que cuando se dilata una placa ateromatosa estenosante en una arteria coronaria, existen múltiples factores que incidirán en el primer resultado, que es el balón. Las placas agudas son blandas, pero mucho más agresivas, con liberación de múltiples factores proinflamatorios y protrombóticos que están presentes en mucho menor tenor en las placas crónicas. A su vez, las placas crónicas son más fibrocálcicas, con mayor monto ateromatoso (lesiones largas y/o voluminosas), que hacen que el resultado de ampliación de la luz pueda ser imperfecto. El retroceso elástico (*recoil*) arterial que invariablemente sucede, una vez abierta la arteria, se compensa casi por completo con el *stent*, que da un sostén importante a la pared arterial. En la reestenosis arterial (sin *stent*) existe una remodelación negativa

en un número no despreciable de arterias, que también se previene con la colocación del *stent*. La ruptura necesaria del endotelio y de la placa ateromatosa conlleva la liberación tisular de factores de crecimiento, que de acuerdo con la profundidad y la longitud de la injuria llevará a un crecimiento mayor o menor de una capa neoíntima que superará el límite del *stent* y determinará la reestenosis de la luz arterial.

En resumen, el *stent* previene la retracción elástica precoz y la remodelación tardía, pero estimula la proliferación neointimal.

Ninguna medicación oral o endovenosa ni ninguna nueva tecnología disminuyó sustancialmente esta reacción biológica.

La administración local de drogas antiproliferativas en la pared arterial se vio como un camino posible y efectivo para disminuir la migración y la proliferación de las células musculares lisas hacia el subendotelio. Se realizaron estudios con balones filtrantes para impregnar la pared con la droga en estudio, pero la eficacia de éste y de otros métodos ensayados no fue relevante en la disminución de la reestenosis. La liberación de drogas locales en la pared arterial con empleo del *stent* como plataforma, y de un polímero adosado que permite la liberación del fármaco de manera lenta, logra resultados clínicos muy positivos.

El *stent* Cypher (J&J Cordis) tiene rapamicina, una droga que actúa en la fase precoz del ciclo celular, bloquea la proliferación sin inducir a la muerte celular, por lo cual no es tóxico para la pared vascular. El *stent* Taxus tiene paclitaxel que en las dosis bajas utilizadas produce citostasis. Ambos polímeros permiten una liberación predecible de la droga.

Los dos *stents* mencionados son sobre los que existe muy buena experiencia en estudios aleatorizados y en registros internacionales de muchos miles de pacientes.

El primer estudio publicado (RAVEL) (5) comparó el *stent* convencional (Bx Velocity) con el Cypher (Bx Velocity y rapamicina). La incidencia de reestenosis angiográfica fue del 26,6% y del 0% a los 6 meses. Las arterias debían ser > 2,5 mm con lesiones cortas. A partir de estos resultados, se comenzaron a estudiar en:

- Obstrucciones largas: estudio SIRIUS (6) con 1.058 pacientes, en el que la reestenosis angiográfica fue del 36,3% para el *stent* convencional y del 8,9% para el Cypher.
- Vasos pequeños (2,5-3,0 mm) y lesiones largas (15-32 mm): estudio E-SIRIUS (7) con 352 pacientes y

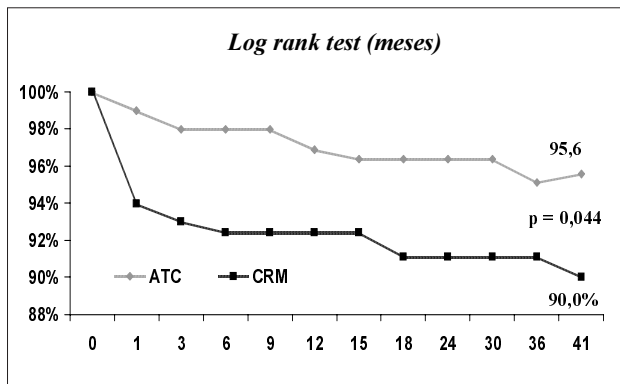


Fig. 1. Estudio de supervivencia. Estudio ERACI II.

C-SIRIUS (8) con 100 pacientes. Nuevamente, la tasa de reestenosis fue del 42,3% para el convencional y del 5,9% para el Cypher.

La sumatoria de estos estudios mostró una reducción de la reestenosis angiográfica del 37,2% al 6,3% y de la necesidad de nueva revascularización del 18,5% al 3,6% en 1.748 pacientes.

Resultados similares se obtuvieron con el *stent* Taxus (NIR Boston Scientific Corp) con paclitaxel, que en sus primeros dos estudios, TAXUS I (9) y II, fueron de seguridad y eficacia. En el TAXUS IV (10) con 1.326 pacientes, el *stent* Taxus tuvo una reestenosis del 7,9% frente al 26,6% del *stent* convencional, con una necesidad de nueva revascularización del 3,0% y del 11,3% a los 12 meses, respectivamente.

En el estudio TAXUS V, (11) que incluyó 1.172 pacientes (31% diabéticos) con lesiones más complejas con necesidad del uso de múltiples *stents*, hubo una reducción del 15,7% al 8,6% del requerimiento de nueva revascularización.

En resumen, el *stent* Cypher frente al *stent* convencional Bx Velocity disminuyó la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización del 18,5% al 3,6% con una reducción absoluta del 14,9% y relativa del 83,1%, en tanto que el *stent* Taxus frente al *stent* convencional NIR la disminuyó del 11,3% al 3%, con una reducción absoluta del 8,3% y relativa del 74%. En el análisis por subgrupos, llamado metaanálisis, todos observaron un beneficio significativo del uso de estos dos *stents* liberadores de drogas (SLD) (sexo, edad, diabetes, cualquier localización coronaria proximal, distal, vasos pequeños, etc.).

**ANÁLISIS DE PATOLOGÍAS ESPECÍFICAS**

Se han realizado y siguen en curso estudios sobre la eficacia de *stents* liberadores de drogas en varios subgrupos de pacientes. También se han obtenido datos importantes de registros como RESEARCH, (12) T-SEARCH, (13) E-CYPHER, LACYR, MILESTONE y WISDOM.

**Reestenosis intrastent**

De los pacientes en los que se han colocado *stents* convencionales y de aquellos en quienes se siguen usando, el 10% a 20% necesitarán nuevos procedimientos de revascularización, en su gran mayoría, una nueva ATC. En estos pacientes, el estudio ISAR DESIRE (14) mostró que la segunda reestenosis poscolocación del *stent* liberador de droga Cypher o Taxus, dentro de un *stent* reestenosado y comparado con la angioplastia con balón (que era el tratamiento habitual de la reestenosis *intrastent*), fue del 14,3% para el Cypher, del 21,7% para el Taxus y del 44,6% para el balón.

**Diabéticos**

Todos los análisis de subgrupos de los estudios SIRIUS, TAXUS y de los registros E-CYPHER, WISDOM, muestran una reducción importante de la reestenosis y de la necesidad de nueva revascularización para ambos *stents*, Cypher y Taxus. Así, en el estudio TAXUS IV, los no diabéticos necesitaron nueva revascularización en el 3,5% en comparación con el 7,9% en los diabéticos con medicación oral y con el 6,2% en los insulín dependientes.

El estudio aleatorizado ISAR-DIABETES (15) mostró una reestenosis angiográfica del 16,5% para el Taxus y de 6,9% (p = 0,03) con una reestenosis clínica con indicación de nueva revascularización en el 12% y el 6,4% (p = 0,13) para Taxus y Cypher, respectivamente, lo cual demuestra la alta eficacia clínica de ambos dispositivos.

**Infarto agudo de miocardio**

En el infarto agudo de miocardio, los *stents* coronarios frente a la ATC con balón han demostrado que presentan menor recurrencia de isquemia y, por ende, de necesidad de nueva revascularización del vaso culpable del evento agudo. Es por esta causa que en las guías de tratamiento del ACC/AHA fue aprobado como indicación de clase I. Sin embargo, la incidencia de reestenosis angiográfica a mediano plazo continuó siendo alta (20,3%), con una necesidad de nueva revascularización en el 7,7% de los pacientes. El uso de SLD hasta el momento no ha entrado en la práctica diaria. Ello se debe a causas médicas y económicas. Dentro de las primeras, las trombosis *intrastent* con la consiguiente reoclusión del vaso son la principal preocupación. El registro RESEARCH (12) del *stent* Cypher analizó los primeros 96 pacientes con infarto agudo de miocardio a los que durante la angioplastia primaria se les colocó el citado *stent*. Ningún paciente tuvo una trombosis temprana o tardía del *stent* y a los 6 meses no se había registrado ninguna reestenosis. Los autores concluyen que el procedimiento con un *stent* liberador de droga es seguro y eficaz con resultados comparables a los obtenidos en pacientes estables.

Recientemente se ha publicado el primer estudio aleatorizado del uso de *stents* convencionales con abciximab frente a los *stents* Cypher con tirofiban (STRATEGY). (16) El número de pacientes incluidos

no permite sacar conclusiones definitivas ( $n = 175$ ), pero se inscribe en los resultados habituales para este dispositivo. A los 8 meses se observó una reestenosis de 7,5% (Cypher) *versus* el 28% (*stent* convencional), con una reoclusión del 0% frente al 7%, respectivamente.

La preocupación por el aumento del gasto por parte de los administrativos es una realidad que debe evaluarse correctamente. Los SLD tienen un costo mucho más elevado que los *stents* convencionales. Dada la menor incidencia de complicaciones y de necesidad de nueva revascularización del vaso tratado, el mayor gasto inicial sería casi compensado al año.

### Anatomías complejas

Las lesiones anatómicas complejas, como las localizadas en bifurcaciones de las cuales el tronco de la coronaria izquierda es la máxima expresión, las obstrucciones largas ( $> 20$  mm), los vasos pequeños ( $\leq 2,5$  mm) y las lesiones ostiales o totales, por citar sólo las situaciones más frecuentes, han sido y continúan siendo motivo de estudios para evaluar los resultados de los SLD.

La reestenosis observada a más de 6 meses en el registro RESEARCH para estas lesiones fue del 14,7% para la localización ostial, del 13,9% para las obstrucciones de más de 26 mm de longitud y del 10,3% para los vasos pequeños ( $< 2,17$  mm). La reestenosis esperada para estas lesiones con *stents* convencionales era del 40,1% al 43,0% de acuerdo con el metaanálisis previamente publicado.

El estudio presentado por Colombo (17) de 85 pacientes con obstrucciones de bifurcación mostró una reestenosis del 6,1% para el vaso principal; en el vaso secundario, la reestenosis fue del 28% cuando se usó un solo *stent* y del 18% cuando se usaron dos *stents*. Es evidente que el vaso principal se comporta igual que en los estudios aleatorizados, pero la reestenosis de la rama, si bien se disminuyó, todavía continúa siendo un problema no resuelto.

### Obstrucciones del tronco de la coronaria izquierda

La dilatación de las obstrucciones del tronco de la coronaria izquierda con *stent* convencional tuvo indicaciones muy escasas, dado el riesgo que llevan implícitas las complicaciones y la eventual reestenosis. El registro realizado por Park y Nobuyoshi entre 1995 y 2000 de 270 pacientes consecutivos (18) mostró una mortalidad por toda causa a los 3 años del 7,5% con una sobrevida libre de eventos mayores del 81,9% al año y del 77,7% a los 3 años. El mismo grupo publicó en 2005 (19) en 102 pacientes consecutivos con SLD sin mortalidad hospitalaria ni en el seguimiento al año una sobrevida libre de eventos mayores del 98,0%.

En los registros T-SEARCH (13) y RESEARCH (12) se realizaron entre el 2% y el 4% de ATC de tronco con muy buenos resultados inmediatos y una incidencia aceptable de eventos mayores a los 12 meses.

El estudio aleatorizado TAXI, (20) con una incidencia de dilatación de tronco de la coronaria izquier-

da del 2% para Taxus y del 5% para Cypher, mostró ausencia de mortalidad intrahospitalaria, que se mantuvo en el seguimiento a 6 meses.

En *Circulation*, en 2005, (21) se publicó otro registro del uso de SLD comparado con *stent* convencional. Si bien no fue aleatorizado, los dos grupos estuvieron bien balanceados para las características demográficas y clínicas. La mortalidad no difirió en ambos grupos, pero hubo una reducción significativa del infarto de miocardio del 12% al 4% ( $p = 0,006$ ) y de la necesidad de nueva revascularización del 23% al 6% ( $p = 0,004$ ) para el *stent* convencional respecto del SLD.

La evidencia para la indicación clínica sistemática de los *stents* liberadores de drogas en el tronco de la coronaria izquierda todavía es insuficiente. Los resultados obtenidos, si bien son muy alentadores, deberán confirmarse con estudios aleatorizados de ATC y CRM.

### Múltiples vasos

Los pacientes portadores de obstrucciones en dos o tres arterias coronarias fueron previamente evaluados con *stents* convencionales frente al tratamiento quirúrgico. Con SLD no existen estudios aleatorizados, pero tanto el ARTS II (22) (Figura 2) como el ERACI III (23) realizaron estudios con control histórico, donde la evolución a un año del grupo quirúrgico ahora comparado con los pacientes que recibieron SLD fue muy similar respecto de eventos cardíacos mayores. La necesidad de nueva revascularización sigue siendo superior para la ATC, pero en números muy inferiores a los evidenciados con *stents* convencionales.

Es poco probable que en el futuro inmediato se realice un estudio aleatorizado con un número suficiente de pacientes, por lo cual cada centro deberá basar sus indicaciones en su propia experiencia.

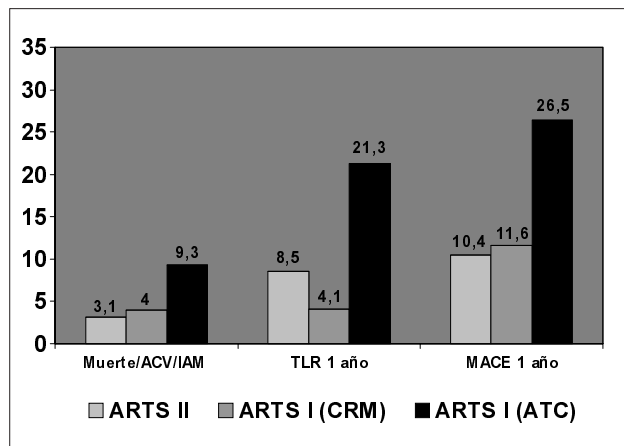


Fig. 2. Comparación de eventos entre los estudios ARTS I y ARTS II. TLR: Necesidad de nueva revascularización del vaso culpable. MACE: Eventos cardíacos mayores (muerte, infarto o necesidad de nueva revascularización).

**CONTRAINDICACIONES**

1. Alergia a la rapamicina o al paclitaxel. Las comunicaciones en la bibliografía son excepcionales.
2. Contraindicación a la doble antiagregación plaquetaria con AAS + clopidogrel o ticlopidina, que debe administrarse por un año si es posible.
3. Por lo referido en el punto anterior, todo paciente que requiera una cirugía mayor no puede recibir SLD, dado que la suspensión de la doble agregación puede dar por resultado la trombosis del *stent* con las previsibles consecuencias clínicas.
4. No aceptación de los sistemas de salud por la carga económica que el SLD impone. Aunque si bien inicialmente el costo es mayor, al disminuir la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización, en Europa y en los Estados Unidos los valores se equilibran en menos de un año. En nuestro país, en un cálculo efectuado en nuestro grupo de servicios, se observó que la utilización de *stents* recubiertos con droga representa un aumento a un año de \$ 1.260, una cifra que parece aceptable si se tiene en cuenta el gran beneficio clínico para los pacientes.

**EN CONCLUSIÓN**

1. Las primeras evidencias fueron los estudios FIM y RAVEL, en los que en las obstrucciones cortas de menos de 10 mm en vasos  $\geq 3$  mm la reestenosis y la mortalidad fueron del 0% a los 6 meses. Estas obstrucciones son poco frecuentes, pero cuando se presentan la evolución a largo plazo con los SLD es excelente.
2. Los estudios aleatorizados SIRIUS y TAXUS IV y V y los registros mencionados RESEARCH, T-SEARCH, E-CYPHER, WISDOM, DYNAMIC, ARTS II, ERACI III, por citar los más importantes, se realizaron en obstrucciones y pacientes complejos con mortalidad, infarto agudo de miocardio y recurrencia isquémica muy bajos, comparable por primera vez a los resultados de la CRM en pacientes con obstrucciones de múltiples vasos.
3. El uso de los SLD en el infarto agudo de miocardio ha mostrado seguridad, dado que no ha aumentado la trombosis y ha disminuido la recurrencia isquémica.
4. La evidencia en todos los subgrupos de pacientes analizados ha mostrado, y sigue haciéndolo en varios estudios en curso, que el *stent* liberador de droga, por el momento Cypher y Taxus, han mejorado la evolución y han ampliado las indicaciones en pacientes que requieren revascularización miocárdica percutánea.

**Por lo tanto, si no existen las contraindicaciones citadas, médicas o económicas, deberían utilizarse en todos los pacientes que requieran un *stent* en el curso de una revascularización percutánea.**

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB 3rd, Hamm CW, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-9.
2. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, et al. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:51-8.
3. ARTS Serruys PW, Ong ATL, Morice MC. Arterial Revascularization therapies study part II. Sirolimus-Eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Euro Intervention* 2005;1:147-56.
4. Kereiakes D, Linnemeier TJ, Baim DS, Kuntz R, O'Shaughnessy C, Hermiller J, et al. Usefulness of stent length in predicting in-stent restenosis (the MULTI-LINK stent trials). *Am J Cardiol* 2000;86:336-41.
5. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
6. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109:634-40.
7. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al; E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093-9.
8. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Traboulsi M, Title LM, et al; C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1110-5.
9. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38-42.
10. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004;109:1942-7.
11. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al; TAXUS V Investigators. 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;294:1215-23.
12. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004;109:190-5.
13. Ong AT, Serruys PW, Aoki J, Hoye A, van Mieghem CA, Rodriguez-Granillo GA, et al. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1135-41.
14. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al; ISAR-DESIRE Study Investigators. 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;293:165-71.

15. Kastrati A. Isar Diabetes: Paclitaxel-eluting stent versus sirolimus-eluting stent for the prevention of restenosis in diabetic patients with coronary artery disease. Am Coll Cardiol 2005 Annual Scientific Session. www.medscape.com/viewarticle501397
16. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, Campo G, Ferrari F, Barbieri D; STRATEGY Investigators. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. JAMA 2005;293:2109-17.
17. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. Circulation 2004;109:1244-9.
18. Park SJ, Park SW, Hong MK, Lee CW, Lee JH, Kim JJ, et al. Long-term (three-year) outcomes after stenting of unprotected left main coronary artery stenosis in patients with normal left ventricular function. Am J Cardiol 2003;91:12-6.
19. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. J Am Coll Cardiol 2005;45:351-6.

20. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. J Am Coll Cardiol 2005;45:308-11.
21. Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, Aoki J, Granillo GA, McFadden EP, et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). Circulation 2005;111:1383-9.
22. Serruys PW. ARTS II Arterial revascularization therapies study part II. Sirolimus-Eluting stents vs. Percutaneous Coronary Intervention with bare metal stent and Coronary Artery By Pass Graft at 1 year. Am Coll Cardiology 2005 Annual Scientific Session. www.medscape.com/viewarticle/501424
23. Rodriguez A, Grinfeld L, Fernandez Pereira C. Multiple Vessel Stenting in Drug Eluting Era: One year Follow Up of the ERACI III Study. European Society of Cardiology Congress, Oral Presentation, Stockholm, Sweden, September 2005.

## Antagonista

ALFREDO E. RODRÍGUEZ<sup>1</sup>

### EL PROBLEMA DE LA REESTENOSIS

Desde la introducción de la angioplastia coronaria (ATC), la reestenosis del vaso tratado ha sido la principal limitante de este procedimiento.

El *recoil* agudo del vaso que aparecía en minutos u horas de finalizado el procedimiento, la remodelación arterial crónica y la hiperplasia fibrointimal (1-5) fueron los principales mecanismos involucrados en este proceso.

En el pasado se aplicaron múltiples estrategias, con resultados inciertos, para prevenir o aminorar la incidencia de reestenosis luego de una angioplastia, desde farmacológicos por vía sistémica (5) hasta locales en forma mecánica durante la angioplastia. Los diferentes mecanismos de reestenosis posangioplastia con balón fueron los responsables de la disparidad de los resultados obtenidos.

La identificación de diferentes mecanismos en la fisiopatología de la reestenosis consumieron al menos diez años de discusiones académicas; sin embargo, es a partir de la introducción del *stent* en la práctica de rutina durante la ATC que se disminuyen o previenen en forma significativa dos mecanismos de reestenosis: el *recoil* agudo y la remodelación crónica. No obstante, la hiperplasia fibrointimal no sólo no se previno con el uso del *stent*, sino que fue exagerada y se transformó en el mecanismo casi excluyente involucrado en la reestenosis coronaria posimplante del *stent*. (6-9)

Por lo tanto, su prevención deberá lograrse con el uso de terapéuticas inhibitorias de la hiperplasia fibrointimal.

### EL SIGNIFICADO DE LA REESTENOSIS

Mucho se habla de la reestenosis coronaria pos-ATC, pero, ¿cuál es el significado clínico del problema? En otras palabras, ¿cuál es la magnitud de este evento en términos de evolución de nuestros pacientes? Los eventos clínicos deben cuantificarse primero por su gravedad y segundo por su prevalencia.

Es claro que la prevalencia de la reestenosis fue variando desde la angioplastia con balón hasta el advenimiento del *stent* convencional y del farmacológico.

Pero, ¿cuál es la gravedad de este evento? Como recién dijimos, la magnitud de un evento clínico está determinada por su irreversibilidad; en otras palabras, en cardiología clínica esto se mide por la presencia de muerte e infarto.

Los estudios comparativos primero entre angioplastia con balón y *stent* convencional y también entre éstos y la cirugía coronaria nos permiten claramente dilucidar este interrogante.

Estudios aleatorizados comparativos entre angioplastia con balón y *stent* metálico convencional, efectuados en diferentes cuadros clínicos, (10, 11) demostraron, como puede verse en la Tabla 1, una reducción importante de reestenosis angiográfica y clínica; sin embargo, la incidencia de eventos irreversibles como muerte e infarto no se modificaron. Lo mismo sucede si la comparación es entre cirugía coronaria y angioplastia. El seguimiento a 5 años de los estudios aleatorizados entre *stent* convencional y cirugía de revascularización (12, 13) nos demuestran que la cirugía no tuvo ninguna ventaja pronóstica en relación con el

<sup>1</sup> Director del Centro de Estudios en Cardiología Intervencionista (CECI)

TABLA 1  
 Muerte, Infarto y Eventos Cardíacos Mayores (MACCE\*) al seguimiento<sup>†‡</sup>

	Muerte (%)		Reinfarto (%)		MACCE (%)	
	Stent	Balón	Stent	Balón	Stent	Balón
Estudios en pacientes coronarios electivos						
BENESTENT II	1,0	1,0	3,4	4,4	15,7	22,4
OCBAS	0	1,7	0	1,7	19,2	16,9
BOSS	0	0	0	0	19	21
EPISTENT	1,0	2,1	5,9	7,7	20,2	25,3
OPUS-1	0,4	1,2	1,7	2,4	6,1	14,9
FROST	2,4	0	3,2	2,4	-	-
AS	0,52	0	1,6	1,5	19,8	27,5
DESTINI	0,8	0,8	3,2	3,8	17,8	18,9
Estudios en pacientes con infarto agudo de miocardio						
PASTA	4,5	8,7	-	-	22,4	49,3
GRAMI	3,8	7,7	0	7,7	17,3	34,6
FRESCO	2,7	4,0	2,7	2,7	13,3	34,7
STENTIM-2	3,0	1,8	4,0	5,5	19,8	28,2
Stent-PAMI	5,8	3,1	2,9	2,7	17,0	24,8
Zwolle	2,7	3,5	0,9	8,7	16,1	38,3
CADILLAC*	5,0	2,9	2,3	2,5	12,5	19,8
CADILLAC	3,2	5,3	1,6	2,0	13,1	21,2

\* La frecuencia combinada de muerte, IAM no fatal, revascularización de la arteria tratada y accidente cerebrovascular.

† A pesar de una incidencia significativa menor de MACCE con *stent*, los eventos irreversibles como muerte e infarto son similares.

‡ Modificado de Holmes D, et al. Am Heart J 2004;147:815-22.

*stent* convencional; a pesar de la mayor incidencia de repetición de nuevas revascularizaciones en el grupo ATC, todos estos estudios mostraron una incidencia similar de muerte, infarto y accidente cerebrovascular como se ilustra en la Figura 1.

¿Qué significa esto?

La reestenosis, a pesar de ser un evento prevalente posangioplastia, **es también claramente un evento benigno, que no altera la sobrevida de los pacientes coronarios**; por lo tanto, su prevención y tratamiento debe tener una correlación estricta con esta premisa.

#### STENTS LIBERADORES DE DROGAS (SLD)

A principios de esta década, la aparición de SLD durante la práctica de ATC produjo una revolución en el campo de la angioplastia coronaria.

Estudios observacionales, así como diversos trabajos aleatorios con un número importante de enfermos, demostraron que el uso de SLD se asoció con una reducción significativa de los parámetros angiográficos y clínicos de reestenosis coronaria. Fue así que *stents* liberadores de sirolimus (SES) y liberadores de paclitaxel (PES) se evaluaron en amplios y bien conducidos ensayos que demostraron una reducción significativa de la reestenosis coronaria. (14-17)

Estos hallazgos llevaron a todos aquellos más entusiastas de este método a preguntarse si la indica-

ción universal de este *stent* era sólo materia opinable en relación con su elevado costo y que esto finalmente estaría, como toda premisa de nuestra sociedad capitalista, relacionado con la magnitud de la utilización del recurso.

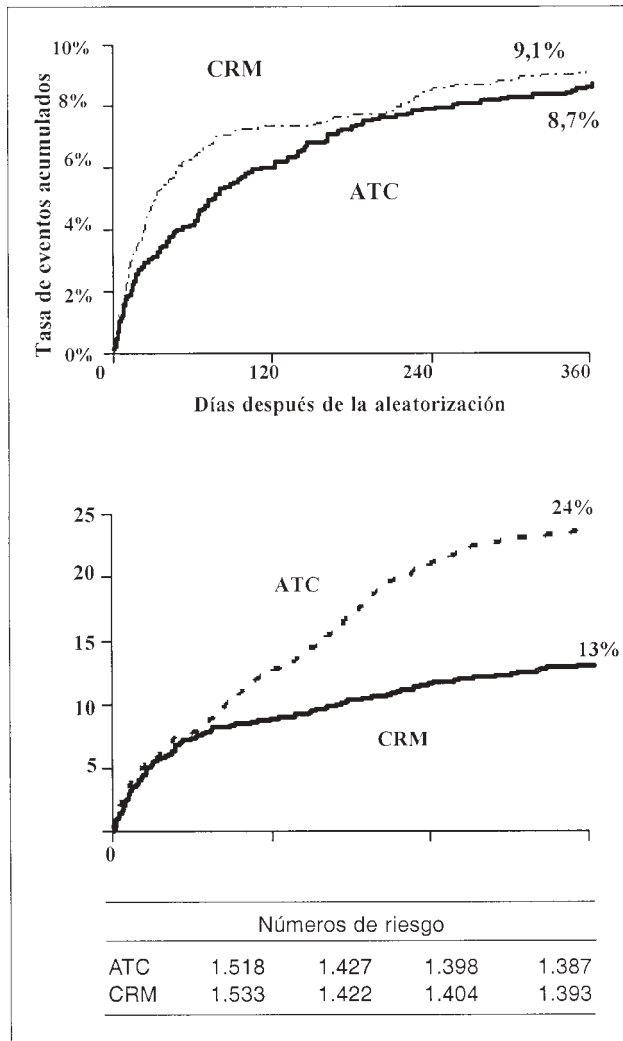
En un anterior trabajo editorial cuestioné con diversos fundamentos esta postura. En esa oportunidad manifesté que mi posición era absolutamente contraria al uso universal de SLD, motivado más por razones fisiopatológicas y clínicas que de costo-eficacia.

¿Dónde están estos fundamentos o en qué se basan?

Primero, la evidencia terapéutica de una droga, o de un *device* en el caso de una angioplastia, debe necesariamente pasar la prueba del tiempo, es decir, no sólo se deben obtener resultados similares en varios trabajos sino que éstos deberán demostrarlos en estudios seriados longitudinales.

No es lo mismo evaluar una terapéutica a través de varios trabajos realizados durante varios años, que analizar estos mismos resultados sobre la base de estudios efectuados durante un período corto. Debemos recordar además que el SLD no es un elemento transitorio; como sabemos, **tanto el polímero como la droga inmunosupresora son permanentes**, en una concentración local alta, todo para prevenir un evento que, como ya mencionamos, es de clara naturaleza benigna.

Segundo, los estudios anatomopatológicos, en general más críticos que los clínicos, ponen una luz de



ARTS. N Engl J Med 2001;344:1117-24.  
 ERACI II. J Am Coll Cardiol 2001;3:51-8.  
 SOS. Lancet 2002;360:965-70.  
 MASS II. J Am Coll Cardiol 2004;43:1743-51.

Fig. 1. A. Mortalidad, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular de los cuatro estudios aleatorizados comparativos entre cirugía coronaria (CRM) y angioplastia con stent convencional al año de seguimiento. B. Eventos cardiovasculares mayores combinados (muerte, IAM no fatal, revascularización de la arteria tratada y accidente cerebrovascular) al año de seguimiento de los cuatro estudios comparativos entre cirugía coronaria (CRM) y angioplastia con stent convencional.

atención con el uso del polímero y de la droga cargada en él. (18)

La reestenosis tardía, la pérdida de endotelización, la mala aposición del stent en forma alejada, el pseudoaneurisma y/o la trombosis del stent eran los principales cuestionamientos que se realizaban en forma aislada y casi solitaria algunos investigadores independientes.

Sin embargo, hoy, a tres años del inicio casi sistemático del SLD en la práctica de la angioplastia y lue-

go de diversos estudios clínicos, el panorama comienza a aclararse.

Primero, la reestenosis coronaria no desaparece, aminora durante los primeros dos años y en casos seleccionados. (14-17)

La reestenosis en los casos más complejos, como lesiones largas, bifurcaciones, diabéticos, vasos pequeños, está por encima del dígito de acuerdo con lo comunicado por los primeros estudios y, más importante aún, están apareciendo complicaciones casi enteradas hace más de una década: me estoy refiriendo específicamente a la trombosis del stent. (19, 20)

Mediante el uso de ticlopidina y/o de clopidogrel combinados con aspirina, durante el implante del stent, la trombosis del stent metálico convencional fue un evento comunicado rara vez.

En la era de los stents liberadores de fármacos, este evento, en diversos metaanálisis, parecía no estar aumentado en el primer año de seguimiento. Sin embargo, dichos análisis adolecen del mismo error: ningún estudio que comparó SLD con bare metal stent (stent de metal desnudo) incluyó la trombosis del stent como punto específico predefinido del estudio, por lo cual cualquier análisis ulterior adolece de este defecto.

La doble terapéutica antiplaquetaria, al principio indicada por un período corto, en la mayoría de los estudios hoy día se está indicando por seis meses, un año y hasta en forma indefinida cuando se usa en pacientes de alto riesgo, como lesiones ostiales, tronco no protegido, lesiones de bifurcación y/o presencia de múltiples SLD en el mismo vaso, donde el agregado de droga en un sitio determinado estaría relacionado con trombosis del stent y/o infarto de miocardio como se informó en la experiencia de Milán y en el estudio TAXUS-V. (17)

En nuestra experiencia en el estudio ERACI III, en el que se utilizaron SES y/o PES en población de vasos múltiples (20) y se comparó con la previamente comunicada en el ERACI II con bare metal stent, la trombosis del SLD a los dos años de seguimiento fue significativamente mayor que la informada con stents convencionales (3,1% versus 0%; p = 0,04) y esto se asoció siempre con eventos cardíacos adversos mayores. Este fenómeno de trombosis del stent fue indistinto del stent utilizado (SES o PES) y además apareció tanto dentro del mes como del año y/o después de los dos años del implante. En este estudio, otro hallazgo de interés fue que cuando los pacientes fueron tratados en forma simultánea con SLD y bare metal stent en otro vaso, la trombosis sólo se visualizó en el sitio del implante del SLD, todo lo cual sugiere una posibilidad mayor de trombosis con estos diseños de stent. La reacción inflamatoria al polímero, la falta de endotelización y/o ambos mecanismos estarían relacionados con este evento adverso.

Un estudio aleatorizado reciente de costo-eficacia no encontró justificación en lo que respecta a esta relación en el uso sistemático de SLD al menos a los seis meses de seguimiento. (21)

## ¿EXISTE UNA OPCIÓN PARA DROGAS SISTÉMICAS EN LA PREVENCIÓN DE LA REESTENOSIS EN LA ERA DE LOS STENTS CARGADOS CON FÁRMACOS?

Es evidente que si los SLD no tuviesen limitación para su uso en la sala de cateterismo, la indicación de drogas sistémicas en la prevención de la reestenosis tendría un lugar muy limitado. Sin embargo, como ya vimos, existen restricciones con los actuales diseños de *stents* liberadores de droga para su uso sistemático; por lo tanto, es razonable buscar nuevos esquemas terapéuticos para la prevención de este evento.

En el pasado, fundamentalmente en las décadas de los ochenta y los noventa, se utilizaron diversos esquemas terapéuticos sistémicos para la prevención de la reestenosis, con resultados negativos en la mayoría de ellos. Sin embargo, la fisiopatología de la reestenosis posbalón, primordialmente mecánica, explica con claridad la razón de estos datos negativos. (1, 2, 6)

En la era del *stent*, al ser la hiperplasia fibrointimal el mecanismo predominante, y al ser una expresión inflamatoria, es plausible su tratamiento por vía sistémica.

De hecho, en los primeros trabajos preclínicos, que mostraron reducción de la hiperplasia fibrointimal, se utilizó rapamicina por esta vía.

Varios estudios observacionales así como aleatorizados en poblaciones de diferente riesgo mostraron una mejora importante de los parámetros clínicos y angiográficos de reestenosis, que demostró la viabilidad de la prevención por la vía oral. (22-25) Igualmente, la utilización de prednisona por vía oral también demostró recientemente efectos positivos en la reducción de la reestenosis. (26)

En nuestra experiencia, luego de dos estudios observacionales y un estudio aleatorio, con el uso de rapamicina sistémica oral y *stent* convencional se obtuvo una reducción importante de reestenosis angiográfica y clínica (70% de mejoría en reestenosis angiográfica y 43% de reducción de hiperplasia fibrointimal).

## CONCLUSIONES

El uso de *stents* cargados de fármacos fue sin duda la más reciente revolución de la cardiología intervencionista.

El uso de SLD durante la angioplastia se asoció con una mejora importante de los parámetros clínicos y angiográficos de reestenosis.

Sin embargo, aparecen varios interrogantes con su uso sistemático y universal:

La reestenosis en casos complejos está por encima de un dígito y la relación costo-eficacia en registros nacionales y estudios aleatorios no justifica su uso universal.

No altera los parámetros duros adversos de la enfermedad coronaria, como muerte e infarto, según se

demonstró en el seguimiento a 3 años de los estudios aleatorizados.

Su utilización en determinados tipos de lesiones, como lesiones largas o en bifurcaciones, parece que se asocia con mayores eventos cardíacos adversos. La trombosis temprana y alejada del *stent* farmacológico, no informada en las primeras series, se está observando con más frecuencia, sobre todo en aquellos pacientes que deben discontinuar en forma temprana la terapéutica antiplaquetaria. De hecho, todavía hoy no sabemos durante qué lapso de tiempo se deberá continuar con la terapéutica antiplaquetaria.

Hasta que se obtengan mayores datos independientes de todos estos interrogantes, con seguimientos longitudinales más prolongados y con un número mayor de enfermos, su empleo en el presente debería seleccionarse para aquellos pacientes con alto riesgo de reestenosis, como los pacientes diabéticos, aquellos que presentan vasos de pequeño calibre y los pacientes con reestenosis *intrastent*.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rodriguez A, Santaera O, Larribeau M, Sosa MI, Palacios IF. Early decrease in minimal luminal diameter after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty predicts late restenosis. *Am J Cardiol* 1993;71:1391-5.
- Rodriguez AE, Palacios IF, Fernandez MA, Larribau M, Giraudo M, Ambrose JA. Time course and mechanism of early luminal diameter loss after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1995;76:1131-4.
- Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
- Kimura T, Nosaka H, Yokoi H, Iwabuchi M, Nobuyoshi M. Serial angiographic follow-up after Palmaz-Schatz stent implantation: comparison with conventional balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1557-63.
- Liu MW, Roubin GS, King SB 3rd. Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989;79:1374-87.
- Rodriguez AE, Santaera O, Larribau M, Fernandez M, Sarmiento R, Perez Balino, et al. Coronary stenting decreases restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA. *Circulation* 1995;91:1397-402.
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
- 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. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- Rodriguez A, Ayala F, Bernardi V, Santaera O, Marchand E, Pardinas C, et al. Optimal coronary balloon angioplasty with provisional stenting versus primary stent (OCBAS): immediate and long-term follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1351-7.
- Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004;147:815-22.
- Rodriguez AE, Rodriguez Alemparte M, Fernandez Pereira C, Vigo CF, Sampaolesi A, Bernardi V, et al; LASMAL II Investigators. Latin



American randomized trial of balloon angioplasty versus coronary stenting in diabetic patients with small vessel reference size (Latin American Small Vessel [LASMAL III] Trial): immediate and long-term results. *Am Heart J* 2005;150:188.

12. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:575-81.

13. Rodriguez AE, Baldi J, Fernandez Pereira C, Navia J, Rodriguez Alemparte M, Delacasa A, et al; ERACI II Investigators. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:582-8.

14. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773-80.

15. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.

16. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S; TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108: 788-94.

17. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al; TAXUS V Investigators. 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;294:1215-23.

18. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701-5.

19. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.

20. Rodriguez A, Mieres J, Fernandez-Pereira C. Coronary Stent Thrombosis in Current Drug Eluting Stent Era: Insights from ERACI III Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005 (in press).

21. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al; BASKET Investigators. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005;366:921-9.

22. Rodriguez AE, Alemparte MR, Vigo CF, Pereira CF, Llauro D, Russo M, et al. Pilot study of oral rapamycin to prevent restenosis in patients undergoing coronary stent therapy: Argentina Single-Center Study (ORAR Trial). *J Invasive Cardiol* 2003;15:581-4.

23. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Vogeser M, Zohlnhofer D, Schuhlen H, et al; OSIRIS Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in-stent restenosis: the Oral Sirolimus to Inhibit Recurrent In-stent Stenosis (OSIRIS) trial. *Circulation* 2004;110:790-5.

24. Waksman R, Ajani AE, Pichard AD, Torguson R, Pinnow E, Canos D, et al; Oral Rapamune to Inhibit Restenosis study. Oral rapamycin to inhibit restenosis after stenting of de novo coronary lesions: the Oral Rapamune to Inhibit Restenosis (ORBIT) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1386-92.

25. Rodriguez A, Rodriguez Alemparte M, Vigo C, et al. Role of oral rapamycin to prevent restenosis in patients with de novo lesions undergoing coronary stent therapy. Results of the Argentina single center study (ORAR Trial). *Heart Published Online First: 17 March 2005.*

26. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Ribichini F, Russo P, Proietti I, et al; Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation Study. Immunosuppressive Therapy for the Prevention of Restenosis after Coronary Artery Stent Implantation (IMPRESS Study). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1935-42.

## RÉPLICA DEL AGONISTA

La única aseveración con la cual todos los médicos que tratamos pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica estamos de acuerdo es que no existe un tratamiento ideal, ni curativo, ni único. Dicho esto, los caminos de la evidencia pueden interpretarse con visiones parciales o muy distintas. Así, por ejemplo, el Dr. Rodríguez asevera que la reestenosis "es también claramente benigna", dado que no altera la sobrevida de los pacientes. Entonces... ¡volvamos a la angioplastia con balón! Es económica, la sobrevida y la incidencia de IAM es igual con balón que con *stent*. Tal como lo demostraron los estudios ERACI, EAST, GABI, RITA, BARI, no tuvo mayor mortalidad ni IAM cuando se comparó con la cirugía de revascularización miocárdica.

Recordemos que el síndrome de oclusión aguda era la pesadilla de los intervencionistas, que cuando sucedía, aumentaba la mortalidad de los pacientes, aunque en el número global no era significativo.

La aparición de las primeras prótesis endovasculares, *stents* de Palmaz-Schatz (ya en desuso), fueron cuestionados inicialmente por la aparición de la temida trombosis aguda (intra-hospitalaria) o subaguda (primeros 15 días), cuya frecuencia era mayor que la actual de los SLD (*stents* liberadores de droga). Sin embargo, no era el *stent* tan trombogénico, sino que la técnica empleada era errónea, debido a la mala aposición del *stent*. El Dr. Rodríguez publica el estudio OCBAS, en el que la colocación del *stent* es provisional. Sin embargo, ni el mismo autor, por todos sus estudios publicados y presentados, continúa con el *stent* provisional. Se le pone a todos los pacientes en que es posible.

Así como los nuevos diseños de *stents* convencionales superaron el diseño de Palmaz-Schatz, con seguridad esta primera generación de SLD será superada rápidamente. Se deberá mejorar el diseño del *stent* para que la liberación de la droga sea lo más homogénea posible, se deberá mejorar el polímero o cambiarlo por otras formas de liberación de drogas, se deberán investigar nuevas drogas o una combinación de ellas y tal vez muchos otros adelantos técnicos, como serían los *stents* reabsorbibles de magnesio, ¿por qué no?, con drogas agregadas, etc.

Lo importante de validar es el concepto.

1. ¿Es mejor la liberación local de drogas o la administración sistémica?
2. Tal vez las indicaciones sean distintas de acuerdo con la patología, como lesiones localizadas o enfermedad difusa, pacientes diabéticos o no, etc.

La evidencia actual favorece a la administración local, pero en estudios ya realizados y en curso se evalúa la administración sistémica.

Respecto de la **reoclusión** de los SLD, el tema sigue siendo motivo de análisis, pero en los registros y en los estudios aleatorizados de miles de pacientes, las cifras no son alarmantes.

La revascularización miocárdica percutánea ha tenido un gran avance tecnológico en la incorporación del concepto de liberación local de drogas antiproliferativas con una disminución alta y significativa de la reestenosis y de necesidad de recurrir a una CRM o a una nueva ATC.

Hoy, con los SLD, la práctica se amplió a lesiones más difusas, vasos más pequeños, lesiones más complejas y pacientes más graves, con resultados clínicamente muy buenos.

**Dra. Liliana Grinfeld**

#### **RÉPLICA DEL ANTAGONISTA**

La reducción de la tasa de reestenosis angiográfica y clínica no es motivo suficiente para la indicación universal del *stent* liberador de drogas (SLD); existen otros problemas no aclarados y asociados con su utilización que podrían ser motivo de mayor preocupación; concretamente, me estoy refiriendo **a la trombosis del *stent***.

¿Cuán frecuente es, en qué circunstancias, cuáles son los factores y cuál es el riesgo de este evento?

Estudios observacionales y aleatorios recientes en el mundo real están comunicando una incidencia de trombosis del *stent* con SLD del doble de la que se observaba con los *stents* convencionales. En las experiencias de Colombo y de los estudios SIRIUS, la incidencia de trombosis del *stent* en lesiones de la bifurcación fue del 3,6% y del 3,5%, respectivamente, cifras

significativamente más elevadas que las comunicadas con *bare metal stent*. Pacientes con oclusiones totales y que fueron tratados con *stents* liberadores de rapamicina tuvieron en un estudio aleatorio dado a conocer recientemente una incidencia de trombosis del *stent* del 2%; en el estudio ERACI III, y luego del alta hospitalaria, encontramos trombosis del *stent* a los 2 años en el 3,1%, (0% en el ERACI II).

Como se puede ver en los estudios descriptos, la trombosis del *stent* se asocia siempre con eventos cardíacos mayores, esto es, muerte y/o infarto.

Con el advenimiento de los SLD, el uso de doble terapéutica antiplaquetaria, clopidogrel + aspirina, primero se indicó por dos meses, después por seis meses o un año y en el presente algunos investigadores están preconizando su indicación de por vida, hecho que es clínicamente casi imposible de implementar y da una idea de que estamos todavía muy lejos del diseño ideal de SLD.

Por último, un metaanálisis reciente de los estudios con *stent* Cypher (SIRIUS, RAVEL, E-SIRIUS y C-SIRIUS) a más de 1.000 días de seguimiento (datos de David Holmes) mostró sorprendentemente que la sobrevida es mayor con *stent* convencional (alrededor del 1%), lo cual debería ser una señal de medida para todos aquellos que preconizan el uso universal de estos dispositivos.

Por todo lo anterior, y hasta que contemos con más datos en términos de seguridad alejada, creemos que la indicación de estos dispositivos debería limitarse en aquellas situaciones en que claramente el *stent* convencional tiene una tasa alta de reestenosis, es decir, pacientes diabéticos, vasos pequeños y reestenosis *poststent*.

**Dr. Alfredo Rodríguez**