

¿Stent trombosis con la 2da, 3ra y 4ta generación de *stents* liberadores de fármacos? La leyenda continúa

Stent thrombosis with 2nd, 3rd and 4th generation drug eluting stents

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2016;7(1):009-012

Desde la introducción de los *stents* liberadores de fármacos (DES)^{1,2}, y particularmente durante los últimos 10 años, muchísimos son los cambios que se han producido en su diseño; ellos van desde la introducción de nuevos polímeros biocompatibles, nuevas formas de liberación de la droga inmunosupresora, diferentes drogas con diferente elución, DES sin polímeros hasta, finalmente, DES con polímeros biodegradables³⁻⁵.

Estos avances mejoraron la seguridad de los DES, disminuyendo a tasas muy bajas los eventos cardíacos adversos, incluyendo la casi desaparición del evento más grave asociado a estos dispositivos: la trombosis tardía y muy tardía del *stent*, que denominamos la “espada de Damocles” de estos dispositivos⁶⁻⁹.

La rápida endotelización, la casi ausencia de toxicidad de los nuevos polímeros y la posibilidad de tener DES sin polímeros o con polímeros bioabsorbibles permitieron también reducir en forma significativa la necesidad de doble terapia antiplaquetaria (DAPT) prolongada, no siempre exenta de riesgos y reacciones adversas^{10,11}; vemos hoy que algunos estudios con estos nuevos diseños de DES muestran similar seguridad y eficacia al comparar distintos períodos de tratamiento con DAPT, algunos de ellos tan cortos como 3 meses o incluso menos^{12,13}.

Sin embargo, estos resultados no fueron sencillos de lograr. Tuvimos que reconocer la existencia del fenómeno de *stent* trombosis y los riesgos que ello implicaba para el paciente^{14,15}, además de identificar sus causas predisponentes, como la tardía endotelización de los *struts* de los *stents*, la mala aposición tardía del DES, la inflamación producida por los polímeros y la presencia de neoaterosclerosis, algunos de los mecanismos implicados en este evento³.

Casi todos estos problemas, con excepción de la neoaterosclerosis, se solucionaron con los nuevos diseños de DES con polímeros biocompatibles o biodegradables, fácilmente comprobable al analizar la incidencia de *stent* trombosis tardía o muy tardía de los estudios clínicos con estos nuevos DES, aun en lesiones muy complejas¹⁶⁻¹⁸. La incidencia de este evento, incluso con períodos muy cortos de DAPT, es comparable o menor que cuando se utiliza *stent* metálico convencional (BMS), lo que hace que la indicación de este último sea hoy muy limitada¹⁹.

El lector podrá preguntarse acerca del motivo de estas reflexiones si realmente el problema estuviera casi solucionado, pero, sin embargo, parece que nosotros los cardiólogos intervencionistas siempre queremos dar un paso adelante sin medir, en algunas oportunidades, cuáles serán sus consecuencias.

Hoy estamos en presencia de una nueva generación de DES, me atrevería a decir la 4ta, los DES completamente bioabsorbibles (BVS), los cuales, en teoría, presentan la ventaja de restaurar la anatomía “natural” de la arteria coronaria, recuperando su vasomoción conservando la eficacia de la 2ª y 3ª generación de DES; y si bien algunos investigadores muy entusiastas también se refieren a la potencial disminución de la neoaterosclerosis con estos nuevos diseños^{20,21}, está claro que la presencia de este fenómeno es multifactorial y la acción del polímero es solo uno de los factores involucrados en su formación.

En años recientes hemos visto varios estudios aleatorizados en grupos muy seleccionados de pacientes que utilizan BVS, de hecho en nuestra revista hemos tenido el honor de leer la experiencia de pioneros en esta área²², y las primeras experiencias que compararon DES con polímeros biocompatibles y DES completamente bioabsorbibles mostraron, paradójicamente, que si bien la eficacia fue similar, hay un indeseable y preocupante aumento de la incidencia de *stent* trombosis con los BVS que había casi desaparecido con los DES de 2ª y 3ª generación.

Metaanálisis recientes y estudios con datos combinados sugieren un aumento de este fenómeno, como puede observarse en las Figuras 1 y 2, donde la incidencia de *stent* trombosis definitiva y/o probable y de infarto de miocardio fueron 1,99 y 1,39, respectivamente, mayores con BVS que con everolimus DES, que nos debe

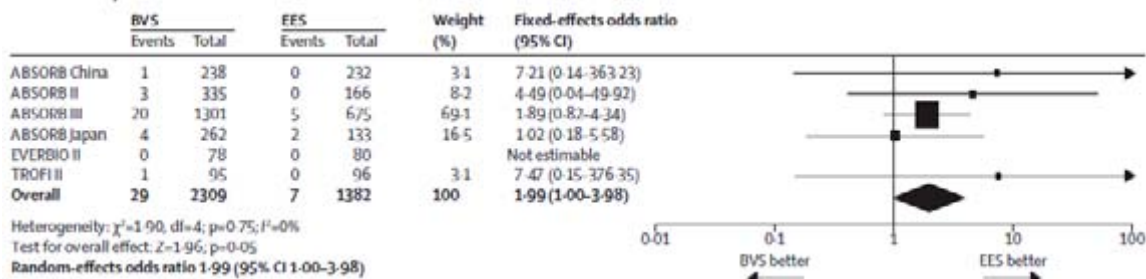


Figura 1. Análisis de los resultados de estudios clínicos aleatorizados que compararon everolimus eluting stent (EES) con polímero permanente vs. everolimus eluting stent (EES) y stent completamente absorbible (BVS). Representación mediante forest plot de trombosis definitiva o probable del stent (definición ARC). ARC: Academic Research Consortium. Modificado de Cassese et al.²³.

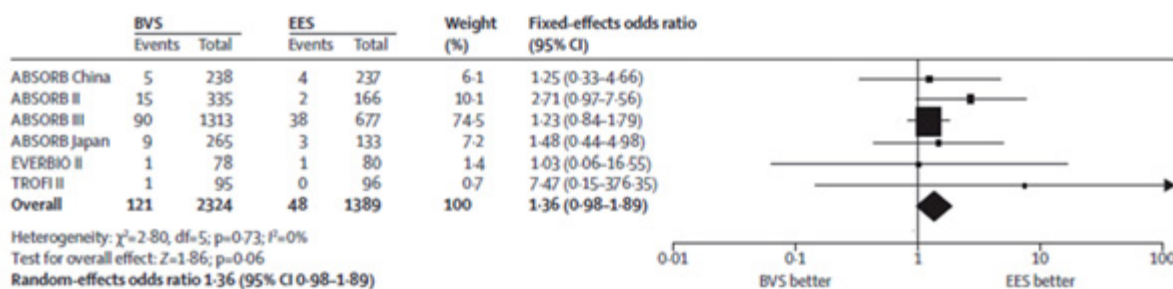


Figura 2. Análisis de los resultados de estudios clínicos aleatorizados que compararon everolimus eluting stent (EES) con polímero permanente vs. everolimus eluting stent (EES) y stent completamente absorbible (BVS). Representación mediante forest plot de infarto agudo de miocardio. Modificado de Cassese et al.²³.

llamar a la reflexión. Todos estos estudios aleatorizados se realizaron en poblaciones altamente seleccionadas y de relativo bajo riesgo clínico^{23,24}.

Puede argumentarse que en un estudio²⁴ las diferencias están en el límite de la significancia estadística ($p=0,05$). Sin embargo, si analizamos los números absolutos, la diferencia de eventos es muy grande, 29 vs. 7 en el caso de *stent* trombosis y 121 vs. 48 en la incidencia de infarto de miocardio (**Figuras 1 y 2**), aunque en otro metaanálisis estas diferencias en *stent* trombosis e infarto de miocardio fueron significativamente mayores con los BVS ($p=0,03$ y $p=0,002$, respectivamente)²³. Es innecesario recordar que la *stent* trombosis es uno de los eventos más graves que pueden ocurrir con nuestros pacientes coronarios como fue claramente observado en el estudio SYNTAX²⁵.

El mecanismo y los factores predisponentes de este fenómeno en los BVS no está claramente dilucidado en la actualidad, ni tampoco si puede prevenirse DAPT, ya que en muchos casos se produciría por la mala absorción del polímero y/o de los *struts* absorbibles del *stent*.

Es decir, a los potenciales beneficios de estos nuevos dispositivos se le opone, en teoría, nuevamente la “sombra” de la *stent* trombosis, que con los datos actuales hasta duplicaría las cifras de las anteriores generaciones de DES, además de la enorme diferencia en los costos de uno y otro, no solo en el dispositivo sino también en la técnica del implante.

La pregunta entonces es: ¿debemos estandarizar la utilización de estos dispositivos y generalizarlos, aun a lesiones más complejas?, y ¿por qué?

No debemos olvidar que la incidencia de eventos adversos obtenidos con las 2ª y 3ª generación de DES son extremadamente bajas, aun en lesiones muy complejas; de hecho, fue del 6,7% en el estudio ERACI IV a dos años^{17,26}; incluyendo solo 0,9% de *stent* trombosis

Todo adelanto en medicina debe ser bienvenido, pero sin olvidar cuánto nos costó obtener menos de una cifra de *stent* trombosis con el grado de eficacia que hoy tenemos con la 2ª y 3ª generación de DES.

¿Debemos remplazarlos por los BVS? ¿Deberíamos extender las indicaciones de BVS sobre DES convencionales, o simplemente ante la mayor incidencia de *stent* trombosis debiéramos dejar esta tecnología fuera del armamento de la angioplastia coronaria?

Creo que ni uno ni otro. Es claro que la recuperación de la anatomía “normal” del vaso coronario y la recuperación de la vasomoción son elementos muy importantes a tener en cuenta para seguir reduciendo

do riesgos con esta nueva tecnología; sin embargo, la indeseada elevada incidencia de *stent* trombosis debe llevarnos a mirar con espíritu crítico los resultados de los estudios con BVS y, si bien una mayor incidencia de *stent* trombosis e infarto en los pacientes con alto riesgo clínico podría ser parte de una penalidad que tendríamos que pagar, este no es el caso de los actuales estudios aleatorizados con BVS donde basta observar las características clínicas y angiográficas de los mismos para entender el bajo riesgo clínico de la población tratada.

En definitiva, es una tecnología apasionante y que probablemente haya llegado para quedarse, pero el camino debe ser necesariamente largo, aprendiendo de los errores cometidos y siempre priorizando al paciente sobre nuestro deseo de ampliar las indicaciones y expandir la tecnología.

Por el momento, y ante los excelentes resultados obtenidos con los DES de 2ª y 3ª generación, el uso de BVS debería estar limitado, con indicaciones clínicas muy estrictas: por ejemplo, evitando su uso en vasos <2,5 mm hasta que las nuevas generaciones de BVS nos brinden una tecnología acorde con los actuales niveles de seguridad de los DES convencionales.

Alfredo E. Rodríguez MD, PhD

Editor en Jefe

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista

BIBLIOGRAFÍA

- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, 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 sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Eng J Med* 2002;346:1773-1780.
- Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. 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;108:788-794.
- Mori H, Yahagi K, Virmani R, Joner M, Finn AV. 2015. What Is the Optimal Stent Design? The Pathologist's Opinion. In: Ambrose J and Rodriguez AE, editors. *Controversies in Cardiology*. 1st ed. Springer p 287-306, 2015 London.
- Garg S, Sarno G, Serruys PW, et al. The twelve-month outcomes of a biolimus eluting stent with a biodegradable polymer compared with a sirolimus eluting stent with a durable polymer. *EuroIntervention* 2010 Jun;6(2):233-9.
- Gao Z, Zhang R, Xu B, et al. Safety and efficacy of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions: two-year results from a prospective patient-level pooled analysis of TARGET trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015 Mar;85Suppl 1:734-43.
- Rodríguez AE, Rodríguez-Granillo GA, Palacios JF. Late stent thrombosis: the Damocles's sword of drug eluting stents? *EuroIntervention* 2007 Feb;2(4):512-7.
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus eluting stent. Should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701-705.
- Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug eluting stents in humans: Delayed healing and late thrombotic events. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:192-202.
- Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013 Aug;6(8):777-89.
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2155-66
- Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015 Apr 16;350:h1618.
- Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012 Oct 9;60(15):1340-8.
- Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013 Dec 18;310(23):2510-22.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stent after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1419-1421.
- Rodríguez AE, Mieres J, Fernandez-Pereira C, et al. Coronary stent thrombosis in drug eluting stent era: insights from ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:205-207.
- Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015 Mar 26;372(13):1204-12.
- Haiek C, Fernandez-Pereira C, Santaera C, et al. Second vs. first generation drug eluting stents in multiple vessel disease and left main stenosis: two-year follow-up of the observational, prospective, controlled and multicenter ERACI IV Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016 ahead of print.
- Simsek C, Räber L, Magro M, et al. Long-term outcome of the unrestricted use of everolimus eluting stents compared to sirolimus eluting stents and paclitaxel eluting stents in diabetic patients: The Bern-Rotterdam diabetes cohort study. *Int J Cardiol* 2013;170:36-42.
- Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015 Nov 19;373(21):2038-47.
- Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, Abizaid A, Waksman R, Serruys P. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future. *EurHeart J* 2014; 35: 765-76.
- Garg S, Serruys PW. What is the optimal stent design. *Interventionalist's view*. In: Ambrose J and Rodriguez AE, editors. *Controversies in Cardiology*. 1st ed. Springer p 307-333, 2015 London.
- Naganuma T, Latib A, Costopoulos C, Miyazaki T, Sato K, Colombo A. Evolution of bioresorbable vascular scaffolds and their role in everyday practice. *Revista Argentina de Cardioangiología* 2013;4(04):0214-0219.
- Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents:

- a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2016 Feb 6;387(10018):537-44.*
24. Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC et al *Thrombosis After Percutaneous Coronary Intervention With ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Interv 2016 Jan 11;9(1):12-24. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.024.*
 25. Farooq V, Serruys PW, Zhang Y et al *Short-term and long-term clinical impact of stent thrombosis and graft occlusion in the SYNTAX trial at 5 years: Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery trial. J Am Coll Cardiol 2013 Dec 24;62(25):2360-9.*
 26. Rodriguez AE. *Second versus first generation DES in multiple vessel disease and unprotected left main stenosis: insights from ERACIIV Study. Minerva Cardioangiol 2015 Aug;63(4):317-27.*