

Editorial

Trombosis muy tardía con nuevos *stents* farmacoactivos: ¿ha dejado de ser un asunto relevante?

Very Late Stent Thrombosis With Newer Drug-Eluting Stents: No Longer an Issue?

José M. de la Torre Hernández^{a,*} y Stephan Windecker^b

^aUnidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^bDepartment of Cardiology, Swiss Cardiovascular Center and Clinical Trials Unit Bern, Bern University Hospital, Berna, Suiza

Historia del artículo:

On-line el 22 de mayo de 2012

El Congreso Europeo de Cardiología fue testigo directo, en un periodo de tan sólo 5 años, de los sentimientos más contrapuestos que puede generar cualquier avance médico: la euforia y la decepción. Así fue con los *stents* farmacoactivos (SF). En 2001, en Estocolmo, se presentaron los espectaculares resultados del primer ensayo con SF (RAVEL: *randomized study with the sirolimus-coated BXTM velocity balloon-expandable stent*) utilizando *stents* liberadores de sirolimus, pero sólo 5 años después, en 2006, en Barcelona, se presentaron metaanálisis que parecían indicar un incremento de la mortalidad a largo plazo asociado a estos nuevos *stents*. La causa, la trombosis muy tardía del *stent*, que hasta entonces sólo había recibido una atención escasa en presentaciones de casos, pasó a ser «la gran amenaza tras la implantación de los SF».

Desde ese mismo momento, la comunidad cardiológica intervencionista acometió el gran esfuerzo de esclarecer qué había de cierto en esos hallazgos. Se publicaron nuevos metaanálisis meticulosos sobre pacientes y múltiples registros de gran amplitud. Además, se establecieron definiciones consensuadas de la trombosis del *stent*, que incluían los conceptos de trombosis cierta, probable y posible, para definir mejor la cuestión¹.

En relación concreta con el objetivo de la trombosis y especialmente respecto a la trombosis tardía, se necesitaría un estudio con más de 10.000 pacientes para disponer del suficiente poder estadístico respecto a ese objetivo. No existen estudios así. Por eso es preciso realizar rigurosos metaanálisis, de ser posible sobre pacientes, para poder resolver la controversia relativa a los SF.

Por otra parte, sabemos que los pacientes incluidos en los ensayos iniciales están muy seleccionados y tienen un riesgo medio mucho menor que el del conjunto de pacientes de la práctica clínica. Por eso, en los últimos años se han diseñado ensayos «*all comers*», en los que los criterios restrictivos para la inclusión son mínimos, con el objeto de disponer de poblaciones con mayor cantidad de pacientes de mayor riesgo. Los registros adolecen de diversas limitaciones, particularmente el problema de los sesgos debidos a factores de confusión, conocidos u ocultos, que

frecuentemente no se eliminan ni siquiera con los métodos estadísticos de ajuste o análisis igualado por puntuaciones de propensión.

STENTS FARMACOACTIVOS: ¿EFECTO DE CLASE PARA TROMBOSIS MUY TARDÍA?

Suponer que existe un efecto de clase entre los SF para el riesgo de trombosis tardía es tremendamente simplista, teniendo en cuenta la relativa complejidad de estos dispositivos constituidos por:

- Plataforma metálica (material, geometría, grosor de filamentos).
- Polímero (composición, disposición, grosor, biocompatibilidad, trombogenicidad, potencial proinflamatorio, biodegradabilidad o incluso ausencia de polímeros).
- Fármaco antiproliferativo (composición molecular, acciones biológicas, dosis, cinética de liberación).

TROMBOSIS CON STENTS FARMACOACTIVOS DE PRIMERA GENERACIÓN

En los ensayos iniciales efectuados con los SF de primera generación, *stents* liberadores de sirolimus (SLS) y liberadores de paclitaxel (SLP), no se detectó un incremento en la incidencia precoz de trombosis². En algunas presentaciones de casos se describieron trombosis tardías y muy tardías. Sin embargo, en amplios registros con el uso no restrictivo de los SF se puso de manifiesto un incremento anual en la incidencia de trombosis muy tardía a partir del primer año del 0,4 al 0,6%, lo que resultaba preocupante^{3,4}.

Se realizaron varios metaanálisis, en los que se compararon los SF de primera generación con los *stents* metálicos, con un seguimiento de hasta 4 años y con el empleo de las definiciones de trombosis del *stent* del *Academic Research Consortium* y las definiciones de los protocolos de los trabajos originales. Esto puso de manifiesto tasas similares de trombosis cierta y probable⁵. No obstante, cuando se consideraban las trombosis definidas por protocolo, con los SF se encontraba un incremento significativo en las trombosis muy tardías.

* Autor para correspondencia: Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Valdecilla Sur, 39012 Santander, España.

Correo electrónico: he1thj@humv.es (J.M. de la Torre Hernández).

Full English text available from: www.revespcardiol.org

La aparente contradicción entre registros y ensayos aleatorizados se explica porque en los segundos se incluye a pacientes con menor riesgo; además sabemos que las características clínicas y angiográficas *off-label* se encuentran frecuentemente entre los factores predictores de trombosis.

En cuanto al impacto de los SF en el riesgo de muerte o de infarto, ninguno de los metaanálisis efectuados ha mostrado nunca diferencias entre estos y los *stents* metálicos⁶. Una posible explicación de la ausencia de aumento del riesgo de muerte o infarto de miocardio con los SF, a pesar de cierta tendencia a la trombosis muy tardía, probablemente esté en la profunda reducción del riesgo de reestenosis y de la necesidad de una nueva revascularización, de modo que puede haber menor riesgo de trombosis precoz con los SF.

Además, merece especial consideración el escenario particular del infarto con ST elevado. Aunque un amplio metaanálisis no ha encontrado mayor incidencia de trombosis, muerte o infarto con los SF en un seguimiento hasta de 2 años⁷, persisten dudas sobre un potencial mayor riesgo de trombosis muy tardía⁸.

Podemos concluir, pues, que los SF de primera generación se asocian a mayor riesgo de trombosis muy tardía, que las incidencias son relativamente bajas y afectan a grupos de más riesgo y que en general no se traducen en mayor riesgo de muerte o infarto.

LA SEGUNDA GENERACIÓN DE STENTS FARMACOACTIVOS

Stent liberador de everolimus: ensayos comparativos con stents farmacoadctivos de primera generación

En los estudios comparativos con los SLP (SPIRIT II, III, IV y COMPARE), se observa sistemáticamente una menor incidencia de trombosis con los *stents* liberadores de everolimus (SLE), que resulta significativa en los dos mayores (SPIRIT IV y COMPARE). El metaanálisis conjunto de los estudios evidencia esa diferencia con un riesgo significativamente menor de trombosis cierta y probable en un seguimiento medio mayor de 2 años (razón de riesgos [HR] = 0,35; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,21-0,6)^{9,10}.

En el análisis combinado de los estudios SPIRIT, el incremento anual en la incidencia de trombosis cierta y probable a partir del primer año y hasta el tercero es del 0,17% con SLE y el 0,37% con SLP¹¹. A los 3 años, la incidencia es menos de la mitad con los SLE (el 0,74 frente al 1,65%; $p = 0,003$). En el estudio COMPARE, con mínimas restricciones de inclusión, el incremento anual en la incidencia de trombosis cierta y probable a partir del primer año y hasta el tercero fue del 0,35% con SLE y el 1,15% con SLP. A los 3 años, la incidencia fue del 1,4% con SLE y el 4,9% con SLP ($p < 0,0001$)¹¹.

La comparación de los SF de segunda generación con los SLS aporta resultados menos definitivos. En los estudios en general, hay numéricamente menos trombosis con los SLE. En los principales estudios (SORT OUT IV, EXCELLENT e ISAR TEST 4), se observa una tendencia a menos trombosis con los SLE¹². El metaanálisis mostró tendencia a menos trombosis cierta y probable con SLE (HR = 0,78; IC95%, 0,52-1,18)¹², un riesgo de trombosis cierta durante el primer año significativamente menor (HR = 0,29; IC95%, 0,13-0,66) y tendencia a menos riesgo de trombosis cierta muy tardía con los SLE (HR = 0,34; IC95%, 0,09-1,22) (Palmerini et al, presentado en el Tns catheter Therapeutics Meeting, 2011, San Francisco, California, Estados Unidos).

Es destacable que el seguimiento ponderado de estos estudios es menor que con los comparativos con los SLP, los dos mayores estudios con seguimientos de 9 y 12 meses frente a los 24 meses de los estudios con SLP.

Stent liberador de everolimus: registros

El registro LESSON comparó dos grupos de 1.342 pacientes apareados por propensión de tratamiento con un seguimiento medio de 18 meses. La trombosis cierta y probable resultó menor con SLE que con SLS (el 2,5 y el 4%; $p = 0,04$)¹³.

El registro de Bern-Rotterdam ha evaluado en más de 12.000 pacientes la incidencia de trombosis con SLP, SLS y SLE. El riesgo de trombosis muy tardía se redujo con SLE (el 76% menor respecto al SLP y el 67% menor respecto al SLS). La incidencia anual de trombosis muy tardía cierta y probable fue del 0,5% para SLE, el 1,1% para SLS y el 1,4% para SLP (Räber et al, presentado en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, 2011, París, Francia).

El registro de ámbito nacional SCAAR y el registro español ESTROFA-2 encuentran tasas de trombosis inferiores con los SF de segunda generación respecto a los de primera generación, con una reducción del 40 al 50% en el riesgo de trombosis^{14,15}. La incidencia anual de trombosis cierta a partir del primer año es del 0,2%.

El análisis combinado de los ensayos SPIRIT II, III y IV y de los registros SPIRIT V, SPIRIT woman, XIENCE V USA y XIENCE V India, con más de 13.000 pacientes, muestra una incidencia de trombosis cierta y probable al año del 0,61%, con un incremento en el segundo año de tan sólo el 0,11%¹⁶.

Infarto de miocardio con elevación del ST

En el ensayo EXAMINATION, la incidencia de trombosis cierta y probable a 1 año resultó significativamente más baja con los SLE que con los *stents* metálicos (el 0,9 y el 2,6%; $p = 0,01$)¹⁷.

Stents liberadores de zotarolimus: ensayos comparativos con stents farmacoadctivos de primera generación

La primera versión del *stent* liberador de zotarolimus (SLZ) ha mostrado una incidencia de trombosis cierta y probable muy tardía más baja que la de los SF de primera generación, tanto SLP (ENDEAVOR IV a 36 meses, el 0,2 frente al 1,5%) como SLS (ENDEAVOR III a 60 meses, el 0,3 frente al 0,9%, y SORT OUT III a 18 meses, 0 frente al 0,2%)¹⁸⁻²⁰.

La nueva versión del SLZ, el RESOLUTE (SLZr), utiliza una nueva mezcla de polímero biocompatible que causa una liberación más lenta del fármaco y permite una menor pérdida luminal. Se ha comparado este *stent* con el SLE en dos estudios. En el RESOLUTE All Comers, la trombosis cierta y probable a 2 años fue estadísticamente comparable (SLZr frente a SLE, el 1,9 y el 1%) y la incidencia durante el segundo año fue de sólo el 0,3% con ambos²¹. En el estudio TWENTE, todavía no publicado, la trombosis cierta y probable a 1 año fue también similar (SLZr frente a SLE, el 0,86 y el 1,16%) (Von Birgelen et al, presentado en Transcatheter Therapeutics, 2011, San Francisco, California, Estados Unidos).

Stents liberadores de zotarolimus: registros

En cuanto a los registros, en el ESTROFA-2 con el SLZ y el RESOLUTE US con el SLZr, se ha observado una incidencia muy baja de trombosis tardía^{15,22}. El incremento en la incidencia anual de trombosis a partir del primer año se mantuvo en valores $\leq 0,2\%$.

Conclusiones de la comparación entre generaciones de stents farmacoadctivos

Los ensayos comparativos no tienen el diseño adecuado para proporcionar poder comparativo en cuanto al objetivo de

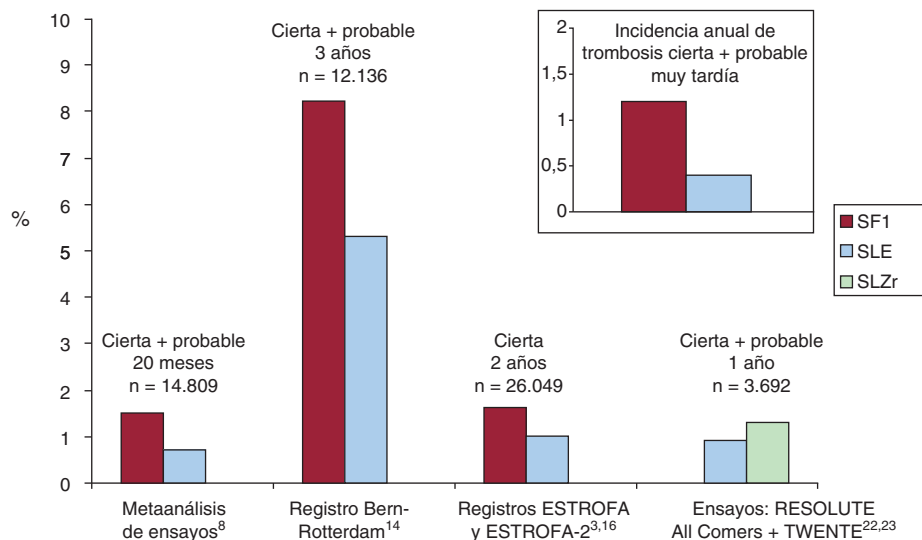


Figura. Comparación de incidencias de trombosis cierta y probable con los *stents* farmacoactivos de primera y segunda generación. SF1: *stents* farmacoactivos de primera generación; SLE: *stent* liberador de everolimus; SLZr: *stent* liberador de zotarolimus RESOLUTE.

trombosis. No obstante, muestran diferencias favorables a los SF de nueva generación, especialmente en comparación con los SLP (figura).

Los registros de la práctica clínica real, con una población de más riesgo, muestran sistemáticamente menos trombosis con los nuevos SF, con una reducción del 40 al 70% respecto a los SF de primera generación, siempre en mayor medida respecto a los SLP (figura).

Esto supone que, de cada 1.000 pacientes tratados con los nuevos SF en la práctica real, a partir del primer año sólo 3-4 pacientes/año sufrirán una trombosis cierta o probable. Esta cifra hay que ponerla en perspectiva. Si se hubiera tratado a estos 1.000 pacientes con *stents* metálicos, se habrían realizado de 100 a 120 nuevas revascularizaciones a causa de reestenosis, que habrían conducido a muerte o infarto en 3 y 5 casos respectivamente; y no hay que olvidar que también tendríamos 3-4 pacientes/año con trombosis cierta o probable muy tardía en los casos tratados con *stents* metálicos.

Si antes decíamos que con los SLP los eventos vinculados con la trombosis se compensaban con una reducción de la reestenosis, ahora, con los SF de nueva generación, debemos concluir que, con el menor riesgo de trombosis y de reestenosis, la balanza se inclina de forma mucho más favorable a los nuevos *stents*. Otra consideración sería definir situaciones con una relación coste-efectividad más favorable.

¿POR QUÉ LOS STENTS FARMACOACTIVOS DE SEGUNDA GENERACIÓN TIENEN MENOS RIESGO DE TROMBOSIS?

Son varios los mecanismos que pueden explicar esta superioridad de los nuevos SF²³:

- Plataforma metálica con *struts* notablemente más finos que en los de primera generación, lo que permite una endotelización más completa y rápida.
- Nuevos polímeros muy biocompatibles, con menor trombogenicidad, menor inflamación y activación plaquetaria más atenuada.
- Las diferentes acciones celulares y moleculares, así como las diferentes cinéticas de liberación, de los fármacos del grupo de las lactonas macrocíclicas (fármacos «-limus») y el paclitaxel podrían tener un papel.

STENTS FARMACOACTIVOS CON POLÍMERO BIODEGRADABLE: LA TERCERA GENERACIÓN

Un reciente metaanálisis de ocho estudios comparativos con SF de polímero estable muestra menor incidencia de trombosis tardía y muy tardía con los diseños de polímero biodegradable (HR = 0,6; IC95%, 0,39-0,91)²⁴.

STENTS COMPLETAMENTE BIOABSORBIBLES: LA CUARTA GENERACIÓN

Es muy pronto para saber si estos *stents* eliminarán la trombosis tardía. El estudio Bioabsorb cuenta con un seguimiento de 4 años sin que se produjera ninguna trombosis, pero sólo incluyó a 30 pacientes, por lo que es muy prematuro derivar conclusiones. No obstante, los estudios de seguimiento con tomografía de coherencia óptica permiten ser muy optimistas.

La trombosis tardía ha pasado de ser una temida complicación relativamente infrecuente a un evento raro. Dados los nuevos diseños, en no mucho tiempo pasará a ser motivo de presentaciones de casos aislados.

Es difícil suprimir los prejuicios, en la vida diaria y también en la ciencia. Ni siquiera las nuevas evidencias que contradicen conceptos erróneos previos son siempre capaces de revertir su efecto negativo. La «avalancha» de nuevos datos y la velocidad con que surgen contribuyen a ello. Por ello es preciso un esfuerzo para permanecer siempre con una mentalidad abierta a lo nuevo, combinando constantemente la receptividad hacia la nueva evidencia con el espíritu crítico.

CONFLICTO DE INTERESES

J.M. de la Torre Hernández: testimonio, consultoría, subvenciones y pagos por conferencias (Abbott, Boston Sci, Cordis, IHT, Biotronik, Medtronic, Volcano). Stephan Windecker: subvenciones y pagos por conferencias (Abbott, Boston Scientific, Biosensors, Cordis, Medtronic).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-51.

2. Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabaté M, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:954–9.
3. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369:667–78.
4. De la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartín M, Pinar E, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio Español sobre Trombosis de stents Farmacoactivos). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:986–90.
5. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356:998–1008.
6. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119:3198–206.
7. Brar SS, Leon MB, Stone GW, Mehran R, Moses JW, Brar SK, et al. Use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1677–89.
8. Räber L, Windecker S. Primary percutaneous coronary intervention and risk of stent thrombosis: a look beyond the HORIZON. *Circulation*. 2011;123:1709–12.
9. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1569–77.
10. Alfonso F, Fernández C. Second-generation drug-eluting stents. Moving the field forward. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:26–9.
11. Planer D, Smits PC, Kereiakes DJ, Kedhi E, Fahy M, Xu K, et al. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011;4:1104–15.
12. Alfonso F, Fernández C. Head to head randomized comparisons of limus-eluting coronary stents. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1855–8.
13. Räber L, Jüni P, Nüesch E, Kalesan B, Wenaweser P, Moschovitis A, et al. Long-term comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents for coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2143–51.
14. Sarno G, Lagerqvist B, James S; on behalf of all SCAAR investigators. Considerably lower risk of stent thrombosis and restenosis in “new generation” drug-eluting stents. A report from the nationwide complete Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). Disponible en: <http://www.esccardiol.org/about/press/press-releases/esc11-paris/Pages/lower-thrombosis-restenosis-risk-stents-scaar.aspx>
15. De la Torre Hernández JM, Alfonso F, Gimeno F, Diarte JA, Lopez-Palop R, Pérez de Prado A, et al. Thrombosis of second-generation drug-eluting stents in real practice: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA-2 (Estudio Español Sobre Trombosis de Stents Farmacoactivos de Segunda Generación-2). *J Am Coll Cardiol Intv*. 2010;3:911–9.
16. Hermiller JB, Rutledge DR, Sudhir K, Stone GW, Serruys PW, Mao VW, et al. Stent thrombosis after implantation of XIENCE V everolimus-eluting stent systems in on-label and off-label populations: pooled two-years results from seven XIENCE V coronary stent trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58 Suppl B:B23.
17. Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, et al. The EXAMINATION Trial: a randomized comparison between everolimus-eluting stent and bare metal stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Disponible en: <http://www.esccardiol.org/congresses/esc-2011/congress-reports/Pages/708-3-EXAMINATION.aspx>
18. Leon MB, Nikolsky E, Cutlip DE, Mauri L, Liberman H, Wilson H, et al. Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2010;3:1043–50.
19. Kandzari DE, Mauri L, Popma JJ, Turco MA, Gurbel PA, Fitzgerald PJ, et al. Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. 5-year follow-up of the ENDEAVOR III (A Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011;4:543–50.
20. Rasmussen K, Maeng M, Kalofothi A, Thaysen P, Kelbaek H, Tilsted HH, et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2010;375:1090–9.
21. Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet*. 2011;377:1241–7.
22. Yeoung AC, Leon MB, Jain A, Tolleson TR, Spriggs DJ, Mc Laurin BT, et al; RESOLUTE US Investigators. Clinical evaluation of the Resolute zotarolimus-eluting coronary stent system in the treatment of de novo lesions in native coronary arteries: the RESOLUTE US clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1778–83.
23. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, Kolachalama VB, Nguyen-Ehrenreich KL, Giddings VL, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*. 2011;123:1400–9.
24. Navarese EP, Kubica J, Castriota F, Gibson CM, De Luca G, Buffon A, et al. Safety and efficacy of biodegradable vs. durable polymer drug-eluting stents: evidence from a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2011;7:985–94.