

# CURSO ANUAL DE AUDITORÍA MEDICA

## HOSPITAL ALEMÁN

### 2009

DIRECTOR: DR. AGUSTÍN ORLANDO

MONOGRAFÍA

AUDITORÍA SOBRE STENTS CORONARIOS

AUTORA: María Fernanda Daglio



## INTRODUCCIÓN

Mientras que en 1990 la Cardiopatía Isquémica ocupaba el quinto lugar como causa de mortalidad en el mundo, se prevé su liderazgo para el 2020.

En Europa, en el año 2000, las muertes por enfermedad cardiovascular (ECV) en la mujer representaban el 54% del total, superando a las del hombre (43%).

En Estados Unidos, en el año 2001 las ECV representaban la causa líder de mortalidad a partir de los 65 años, ocupando el segundo lugar después de los accidentes en las franjas de 0 a 14 años y de 25 a 64 años y el cuarto lugar luego de los accidentes, el suicidio y el cáncer entre los 15 y 24 años.

Hubo una gran declinación de las muertes por ECV a partir de la década del sesenta, en íntima relación con la individualización de los factores de riesgo. Sin embargo el descenso fue relativamente menor en la mujer, superando el número de las defunciones en el hombre, a partir del año 1983, sin duda relacionado con la mayor longevidad femenina.

En Argentina, según datos del INDEC correspondientes al año 2001, hubo 42.774 defunciones por ECV con una incidencia entre los grupos etarios (25/64 años - 65/84 años y más de 85 años) del 5.453, 21.241 y 16.060 respectivamente.

La intervención coronaria percutánea (ICP) se refiere tanto a los procedimientos con o sin intervención de stent. La introducción de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) en la década de 1970 brindó una alternativa a la cirugía de revascularización coronaria y revolucionó el tratamiento de la enfermedad coronaria en las últimas décadas.

A pesar de los avances técnicos, los resultados a largo plazo son limitados por la reestenosis (proceso por el cual se produce hiperplasia neointimal).

La introducción de los stents de metal desnudo (BMS) o convencionales produjo una mejoría significativa en la duración de la angioplastia con balón tanto en la tasa de reestenosis angiográfica que cayó de un 20 a 30% y la revascularización de la lesión que disminuyó de 10 a 15%. En la década pasada se convirtieron en una práctica rutinaria. A pesar de ello, al igual que con la ACTP, la reestenosis clínica se produce normalmente durante el primer año.

Aunque no se ha demostrado que la reestenosis clínica se asocie a mayor mortalidad, sí se asocia a un aumento en los costos relacionados a mayores consultas, exámenes complementarios y fundamentalmente nuevas revascularizaciones.

Los stents liberadores de fármacos (DES) se han desarrollado en un esfuerzo por reducir aún más la tasa de reestenosis y, en consecuencia, la revascularización de la lesión.

Las tasas de reestenosis han caído de 30 a 40% después de la angioplastia con balón a 20 a 30% después de los stents de metal desnudo, a menos de 10% con stents liberadores de fármacos.

Debido a estas ventajas, la colocación de stents se realiza ahora en la mayoría de las intervenciones coronarias percutáneas. Una revisión de casi 150.000 procedimientos realizados en 139 hospitales en el Registro Nacional de Datos Cardiovasculares (EE.UU.) entre 1998 y 2000 comprobó que los stents son usados en general en el 77% de los casos, con una variabilidad interhospitalaria marcada, seguido por la angioplastia sola en un 12%, y la aterectomía rotacional en 4%. Los stents liberadores de fármacos que han reducido aún más la reestenosis son responsables de un aumento en la utilización del stent. En la actualidad se emplean stents en más del 90% de los procedimientos de ICP, la mayoría stents liberadores de fármacos.

El objetivo de esta monografía es evaluar esta tecnología, presentando la evidencia disponible, su uso actual, la potencial aplicación futura, y su posible impacto en los sistemas de salud, para asistir en la toma de decisiones en relación a la priorización y asignación de recursos en forma eficiente y costo efectiva.

## HISTORIA. CONTEXTO DEL DESARROLLO DE LOS STENTS

La angioplastia transluminal coronaria percutánea surgió en el año 1977 como una técnica de abordaje no quirúrgico para el tratamiento de las obstrucciones coronarias de arterias epicárdicas. Se utiliza para dilatar lesiones coronarias utilizando un balón, en diferentes cuadros clínicos: angina crónica estable, angina inestable, puentes aortocoronarios con lesiones, alternativa a la cirugía en pacientes graves, shock cardiogénico, ACP repetida por inicio de los síntomas y reperfusión en infarto agudo de miocardio. Al aumentar la experiencia en este campo, se observaron algunas limitaciones, siendo las más importantes: la alta complejidad morfológica de lesiones, las estenosis residuales mayores del 30%, la oclusión aguda del vaso dilatado (imprevisible, con una incidencia de 3 a 5%) y la reestenosis coronaria, la cual alcanzaba hasta un 50% a los seis meses.

La reestenosis post-angioplastia es definida como una reducción de la luz del vaso posterior al procedimiento, constituida por una respuesta mal adaptativa a la lesión vascular producida por el instrumental. Se define como reestenosis angiográfica a la reducción de la luz arterial superior al 50%. Su incidencia está relacionada íntimamente con el abordaje percutáneo realizado, el tipo de lesión coronaria tratada y las características clínicas del paciente, tales como la presencia de diabetes, etc.

La respuesta vascular a la dilatación coronaria con balón puede dividirse, de acuerdo con Schwartz y colaboradores en cuatro fases: mecánica (retracción elástica en respuesta a la dilatación mecánica), trombogénica (formación de un trombo mural por hemorragia local o trombosis), proliferativa (hiperplasia neointimal por proliferación y migración de células musculares lisas de la capa media a la íntima sobre la lesión provocada por el balón) y remodelamiento

(adaptación patológica envolviendo en forma crónica y gradual a las capas media y adventicia con contenido proteico y celular).

Los stents son dispositivos metálicos cilíndricos que son implantados en los vasos coronarios durante una angioplastia transluminal coronaria para mejorar la perfusión y prevenir la reestenosis. Evitan la retracción elástica y el remodelamiento negativo tardío (fase mecánica y de remodelamiento), pero no eliminan la hiperplasia neointimal, fenómeno responsable de la reestenosis intrastent que se traduce clínicamente con angina, pruebas funcionales positivas, eventos cardíacos mayores y además reexposición de pacientes a los riesgos de las intervenciones necesarias para su tratamiento. En relación al segmento arterial que recibe el stent, las reestenosis pueden ocurrir en el borde proximal, distal o intra-stent, y pueden ser focales (< 10 mm), difusas (> 10 mm) o proliferativas (sobrepasan los límites del stent).

La introducción de los stents coronarios ha disminuido significativamente la reestenosis y aumentó la sobrevida libre de eventos que fue demostrado en grandes estudios clínicos, como STRESS, BENESTENT I y BENESTENT II. Sin embargo, la tasa de reestenosis es del 15-25% en el seguimiento a los seis meses. Existen dos maneras teóricas de antagonizar la reestenosis: la prevención o el tratamiento. Una estrategia de prevención es causar durante el procedimiento la mínima lesión de los tejidos profundos y tratando de no dejar área no cubierta por el stent ya injuriada antes con el balón, logrando al mismo tiempo el mejor resultado angiográfico posible. Con respecto al tratamiento de la reestenosis, surgieron los stent cubiertos con drogas. En los primeros treinta días post-implante del stent, la complicación más temida es la trombosis aguda o subaguda del stent, siendo al comienzo de la década del 90 la incidencia de la misma del 10-25%. La anticoagulación sistémica fue el primer intento de reducir esta complicación, con lo que aumentó la tasa de complicaciones vasculares. Por ello, se utilizaron stents que liberaban sustancias antitrombóticas para neutralizar la trombogenicidad del componente metálico de los mismos. Esto fue demostrado en humanos en el estudio BENESTENT II, que utilizó stent de Palmaz-Schatz revestido con heparina, siendo implantado en 202 arterias coronarias humanas, demostrando por primera vez la ausencia de trombosis de stent, pero sin impacto en la proliferación neointimal. Surgieron entonces la utilización de sustancias antiagregantes plaquetarias como la ticlopidina o el clopidogrel (este último con menor incidencia de efectos adversos), como tratamiento coadyuvante por vía oral, que redujo virtualmente la trombosis del stent. Así, a partir del stent cubierto con heparina, apareció el concepto de revestir las prótesis con polímeros a los cuales podrían ser absorbidos agentes farmacológicos para actuar a nivel de la proliferación neointimal y combatir la reestenosis. Así surgieron los stent con drogas, una estrategia promisoriosa para la profilaxis y el tratamiento de la reestenosis intra-stent, al inhibir la proliferación neointimal, elemento fundamental en la fisiopatología de la reestenosis. Básicamente, el stent liberador de drogas está constituido por tres elementos: el stent, el polímero y las drogas.

Tipos de stent y componentes del stent con drogas

Los stents son estructuras metálicas que sostienen la pared arterial luego que el vaso fue dilatado. De esta manera, actúa sobre la fase mecánica de la respuesta vascular a la dilatación coronaria con balón.

Existen en la actualidad numerosos tipos de stents, que se diferencian por distintas características.

La estructura y el diseño les confieren propiedades especiales. Los tubos fenestrados ejercen una mayor fuerza radial cuando existen lesiones que requieren mayor resistencia para sostener la pared vascular; sin embargo, su mayor rigidez longitudinal dificulta su avance en arterias con anatomía desfavorable. Los dispositivos espiralados poseen la mayor flexibilidad y son adecuados cuando se actúa sobre una rama colateral involucrada en la estenosis; no obstante, al ser plásticamente deformables pueden facilitar la herniación intravascular de la placa. Las mallas multicelulares comparten algunas ventajas y desventajas de los anteriores pero, en general, constituyen un adecuado soporte de la pared arterial y poseen buena flexibilidad, lo que les permite avanzar en territorios anatómicamente difíciles; estos stents tienen actualmente buena aceptación. El material con el cual se construyen adquiere gran importancia, sobre todo en relación con su visibilidad radioscópica, necesaria para un adecuado posicionamiento. Los que se elaboran con tantalio son los más visibles, mientras que con otros materiales ocurre lo contrario.

Para salvar esta relativa desventaja, en algunos se han incorporado marcas con mayor densidad radiológica, lo cual facilita su ubicación. Desde otro punto de vista, no se ha demostrado claramente que un determinado material resulte más trombogénico que otro, o que genere mayor proliferación celular.

En cuanto al sistema de liberación, los que se colocan montados sobre balón (stent primario) son los más difundidos por ser más fáciles de posicionar correctamente, aunque generarían un mayor estrés parietal, lo que potenciaría la proliferación celular. Una hipótesis no demostrada sugiere que los dispositivos autoexpandibles, cuando se eligen correctamente, podrían disminuir estos efectos desfavorables.

Los stents con drogas, están constituidos por una triada: el stent (que posee distintas características de acuerdo a lo mencionado anteriormente), los polímeros y diferentes agentes farmacológicos.

Los polímeros son moléculas de cadena larga formados por pequeñas unidades repetidas. Estos pueden ser: orgánicos o inorgánicos, naturales o sintéticos, biodegradables o no-biodegradables. El principal objetivo es distribuir de manera más uniforme y continua las drogas en los tejidos, manteniendo las propiedades mecánicas del stent de metal. La liberación local de las drogas permite mejor efecto local con menores efectos sistémicos. El mecanismo de acción de los polímeros no biodegradables es la disolución o difusión de la droga según al gradiente de concentración entre el polímero y los tejidos, mientras que los biodegradables liberan la droga para los tejidos durante la degradación de polímero. Los principales polímeros son: ácido poli-L-láctico (PLLA), fibrina, fosforilcolina (PC) y politetrafluoroetileno (PTFE).

Según los mecanismos de acción, las drogas se dividen en: antiproliferativas (sirolimus, paclitaxel, actinomicina D, ciclosporina, angiopeptina, ácido micofenólico, análogos a la rapamicina-tacrolimus, everolimus, "metoolimus"), antiinflamatorias (sirolimus, dexametasona, tacrolimus), inhibidores de las metalinoproteinasas (batimastat), agentes antiesclerosantes (halofuginone),

agentes pro-cicatrizantes (dadores de óxido nítrico, estradiol), inhibidores de mastocitos (tranislast).

Stent revestido con SIROLIMUS (rapamicina)

CYPHER TM stent liberador de Sirolimus

El sirolimus es un antibiótico macrólido producto de la fermentación de *Streptomyces hygroscopicus*, descubierto a partir de una muestra de la isla de Pascuas en 1964. Inicialmente, conocido como sustancia antifúngica y mostrándose ineficaz como antibiótico pero con un potente efecto inmunosupresor "in vitro". Sus aplicaciones terapéuticas, desde el punto de vista cardiovascular, fueron evaluadas inicialmente en el trasplante cardíaco y en la reestenosis coronaria en la década del 90. Aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA), en septiembre de 1999, para su utilización en el trasplante renal, ampliándose posteriormente el espectro de indicaciones terapéuticas. Surgiendo así los stents revestidos con sirolimus de acuerdo a resultados de estudios experimentales y clínicos.

Mecanismo de acción. Actualmente existen dos maneras de inhibir el crecimiento celular: la terapia génica y los inhibidores del ciclo celular (sirolimus y compuestos relacionados). Las células musculares lisas (CML) de la capa media del vaso, normalmente están quiescentes en la fase G0 del ciclo celular. En respuesta a la injuria vascular, se produce un depósito de plaquetas, liberando el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PGDF), que junto con otros factores de crecimiento, estimulan a las CML, que reinician nuevamente el ciclo celular en fase G1. Las CML activadas liberan otros factores responsables de la proliferación y migración celular, como el factor de necrosis tumoral (FNT), interleuquinas, metaloproteinasas y angiotensina, promoviendo la proliferación neointimal y al mismo tiempo continuando con la injuria vascular inicial. La progresión de la fase G1 del ciclo celular está regulada por proteínas reguladoras llamadas ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas (QDCs); dependiendo de:

a)- Fosforilación y desfosforilación de QDCs.

b)- Presencia de inhibidores específicos y reguladores de actividades de las QDCs.

c)- Destrucción de las ciclinas e inhibidores en el momento apropiado del ciclo celular.

El p27 es un inhibidor específico de las QDCs que posee un papel fundamental en la transición del ciclo celular de la fase G1 a la S. Otro inhibidor importante es el producto de la proteína del gen del retinoblastoma (pRB), que mantiene a las células durante la fase G1 del ciclo celular deteniendo la proliferación celular. Es decir que, para lograr la progresión del ciclo celular, se debe inactivar de la pRB por fosforilación e inhibir la p27. El sirolimus aumenta la concentración del p27 e inhibe la fosforilación de pRB o los complejos ciclina /QDCs, bloqueando de esta manera la progresión del ciclo desde la fase G1 a la fase S. Forma un complejo (rapa-FKBP12), que inhibe a las quinasas, denominado TOR ("Target Of Rapamycin"), componente clave en el mecanismo citado regulador del ciclo celular. Por su distinto mecanismo de acción, a diferencia de otros inmunosupresores, el sirolimus no causa nefrotoxicidad.

Estudios clínicos: FIM, RAVEL, ISR, SIRIUS, SIROCO, ULTIMA, BIFUCARTION, FREEDOM, ARTS II

### Stent con paclitaxel (Taxus)

Stents recubiertos con Paclitaxel: GR<sup>R</sup> II, ARCHIEVE<sup>™</sup> y LOGIC<sup>™</sup> PTX

El paclitaxel es un producto natural, obtenido por un proceso semisintético, con un peso molecular de 853,93 daltons. Fue descubierto como parte del programa del Instituto Nacional del Cáncer, en EE.UU., donde se estudiaron múltiples plantas para evaluar posible acción anticancerígena de las mismas. En 1963 fue demostrada la acción citotóxica del extracto de la cáscara del árbol de la familia de taxáceas del Pacífico: taxus brevifolia. El paclitaxel fue identificado como componente activo de ese extracto.

Mecanismo de acción. Su mecanismo de acción fue identificado en el año 1979 por Schiff y Horwitz, que describieron el paclitaxel como un potente inhibidor de la replicación del celular, bloqueando el ciclo celular en las fases G2 y M77. El paclitaxel se liga a la porción N-terminal del péptido de la cadena beta de tubulina, formando polímeros: microtúbulos. Estos se tornan extremadamente estables y disfuncionantes, causando la muerte celular por desajuste de la dinámica normal de los microtúbulos necesaria para la división celular. Como resultado de su mecanismo de acción, el paclitaxel, además de inhibir la proliferación celular predominantemente en las fases G0/G1 y G2/M del ciclo celular, también inhibe la liberación de citotoxinas y de factores de crecimiento, así como la expresión genética y activación plaquetaria. La eficacia del paclitaxel se debe a su espectro de acción así como a su liposolubilidad. Esta característica lo torna excelente candidato de liberación y acción prolongada a nivel de los vasos ateroscleróticos, como fue demostrado claramente por Baumbach y col. en un estudio experimental. Esto fue determinante para entender la transferencia de la droga hacia la pared del vaso y su eficacia y seguridad y de esta forma se puede usar con menores dosis y menores efectos tóxicos. La neutropenia fue el principal efecto tóxico descrito. Reacciones de hipersensibilidad, parestesias, arritmias cardíacas, vómitos y diarrea son otros efectos tóxicos colaterales que pueden encontrarse cuando las concentraciones son superiores a 100 nmol/l.

Estudios clínicos: SCORE, ELUTES, ASPECT, TAXUS I a VII

### Stent con tacrolimus

Mecanismo de acción. El tacrolimus es un antibiótico del grupo de los macrólidos, con propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias, extraído a partir de Streptomyces tsukubaensis. Es capaz de modular la respuesta inmune por medio de la supresión de la proliferación de los linfocitos T, inhibiendo como mecanismo adicional de prevenir la liberación de citocinas con actividad proinflamatoria.

Estudios clínicos: EVIDENT, PRESENT

### Stent con actinomicina D

La actinomicina D es una droga con propiedades antibióticas y antineoplásicas que presenta entre sus propiedades, la de inmunosupresión.

Mecanismo de acción. La actinomicina D en su estructura molecular está formada por dos anillos polipeptídicos intercalados por un anillo fenólico. El anillo fenólico se intercala entre un par de bases de ácido desoxirribonucleico (DNA). Asimismo, los dos grandes anillos se acoplan en la superficie del DNA, impidiendo que la RNA polimerasa se acople con el DNA celular, impidiendo la transmisión del código genético y la replicación celular. Se diferencia de otras

drogas antiproliferativas, que actúan en fases específicas del ciclo celular, en que ésta actúa en todas las fases del ciclo celular.

Estudios clínicos: ACTION

Stents cubiertos con batismastat

Mecanismo de acción. Post injuria celular existe un proceso de cicatrización en el cual participan varios factores. Entre ellos se destaca la migración de CML, que es estimulada por metalinoproteinasas de matriz (MMP), producidas por el endotelio lesionado. El batismastat es uno de los principales fármacos inhibidores de esas MMP, con potencial acción inhibitoria de la proliferación neointimal, ya que inhibe la migración celular desde capas media y adventicia a la íntima.

Estudios clínicos: BRILLIANT-I

Stents cubiertos con dexametasona

La dexametasona es uno de los corticoides más potentes existentes, producido sintéticamente con una potencia cerca de 25 veces mayor que la hidrocortisona. Como la reestenosis es el resultado de un proceso de cicatrización exacerbado, inducido por la injuria celular desencadenada principalmente por el implante de endoprótesis coronarias, la dexametasona surgió como uno de los candidatos para el revestimiento de stent con la tentativa de reducir su incidencia.

Mecanismo de acción. Es un glucocorticoide con propiedades antiinflamatorias potentes. Difunde en casi todas las células ligándose a proteínas receptores ubicadas en el citoplasma, que cambian de conformación llegando al núcleo, donde activa la transcripción genética por medio de interacción con secuencias específicas del DNA. El ARN mensajero en el citoplasma activa la síntesis de proteínas específicas y péptidos reguladores que controlan la función celular logrando acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras, relacionadas con la inhibición de funciones específicas de linfocitos. Impide la hiperplasia intimal por medio de la inducción de proteínas como: vasocortina y lipocortina, que inhiben la liberación de sustancias vasoactivas y factores quimiotácticos. A través de la estabilización de lisosomas, hay una disminución de las enzimas lipolíticas y proteolíticas así como del extravasamiento de leucocitos a la zona de lesión cumpliendo, de esta manera, acción antiinflamatoria. El implante de stent favorece la aparición de respuesta inflamatoria crónica. Las células inflamatorias activadas desempeñan un papel crucial para la diferenciación, migración y finalmente proliferación celular. De esta forma, la modulación de esa respuesta inflamatoria es un recurso provisorio en la disminución de la reestenosis intra-stent.

Estudios clínicos: STRIDE, EMPEROR, DESCEND

Stents cubiertos con antisense

Mecanismo de acción. La inhibición de la protooncogénesis celular ha demostrado reducción de la proliferación de CML y reducción neo-intimal "in vitro". Esto se fundamenta en que luego de la injuria producida por el catéter balón se producen niveles elevados de c-myc (protooncogen) produciéndose, en respuesta, intensa proliferación celular. Por eso, se realizaron estudios que utilizan "antisense" oligodesoxinucleótido (ODN) como matriz de polímeros biodegradables, actuando directamente contra el núcleo protooncogénico c-

myc, lo que inhibiría la reestenosis en el sitio de implante del stent. El antisense actúa en la fase G1 del ciclo celular, como el sirolimus.

#### Stent con estrógeno

Mecanismo de acción. Según estudios observacionales, las mujeres presentan menor índice de eventos coronarios en el período fértil, lo que sugiere que el estrógeno es una sustancia cardioprotectora. Se cree que el estrógeno actúa directamente sobre las CML y las células endoteliales, tanto en hombres como en mujeres, induciendo la reparación y el crecimiento de células endoteliales lo que aumenta la disponibilidad de óxido nítrico local y disminuye la respuesta a la injuria y la proliferación de CML.

Estudios clínicos: EASTER

#### Stent con ácido micofenólico

Mecanismo de acción. El ácido micofenólico (MPA) es una sustancia antibiótica natural, producida por *Penicillium brevicompactum*. Es un inhibidor muy potente de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) y de guanosina deshidrogenasa, enzimas que son críticas para la síntesis de purinas. El MPA suprime la proliferación de linfocitos, la formación de anticuerpos por células B y T y el reclutamiento de leucocitos por medio de la reducción de nucleótidos de guanina de leucocitos. Se habla de selectividad funcional del MPA, ya que actúa en los sitios de inflamación, que en este caso sería al nivel de la lesión producida por el catéter balón y por el implante del stent.

#### Stent con sustancias antitrombóticas

HIRUDINA e ILOPROST. La trombina tiene un papel importante en el proceso de trombosis y la quimiotaxia de monocitos. La hirudina es un inhibidor directo potente de la trombina, con lo que frena la cascada de la coagulación. La prostaciclina 12 es reconocida como inhibidora de la agregación y activación plaquetaria así como la activación de leucocitos. El iloprost es un análogo de esa prostaciclina.

Ambas drogas fueron evaluadas en estudios experimentales así que faltan estudios en humanos para justificar el uso de esa droga contra la reestenosis. CARBONO. El carbono presenta propiedades antitrombóticas, siendo utilizados para la cobertura de prótesis vasculares de poliester y válvulas cardíacas mecánicas. Se utilizó como cobertura de los stent en pacientes de alto riesgo: pacientes diabéticos, de >75 años, lesiones ostiales, vasos < 3 mm, oclusiones totales crónicas (> 3 meses) y lesiones mayores a 10 mm. La tasa de reestenosis angiográfica a los seis meses fue del 25%, menor que la registrada en la literatura en pacientes de alto riesgo (30%).

CARBONATO DE SILICO. Posee propiedades antitrombóticas, que se cree que disminuiría la trombosis aguda del stent, por medio de la reducción de transferencia de electrones del metal hacia los componentes de la sangre, disminuyendo, de esta manera, la adhesión del fibrinógeno, plaquetas y células a su superficie.

## RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La FDA aprobó hace pocos años los DES sobre la base de su notorio beneficio en la reducción de la reestenosis clínica y angiográfica en comparación con los stents metálicos "pelados" (bare-metal stent [BMS]).

El stent Cypher liberador de sirolimus fue aprobado en abril de 2003 sobre la base de los estudios RAVEL y SIRIUS. El RAVEL fue el primer ensayo de seguridad y eficacia, aleatorizado, doble ciego, que incluyó un total de 237 pacientes con angina estable e inestable y lesiones únicas de menos de 18 mm de longitud en arterias coronarias nativas de  $\geq 2,5$  mm de diámetro, asignados al grupo DES (stent Cypher liberador de sirolimus) o BMS (el mismo stent sin droga). La tasa de reestenosis fue del 0% a los 210 días en el grupo DES versus el 26% en el grupo BMS ( $p < 0,0001$ ) y la supervivencia libre de muerte, infarto y ACP o cirugía de revascularización fue del 97% en el grupo DES versus el 73% en el grupo BMS ( $p < 0,0001$ ). Fue un estudio piloto, con un número muy pequeño y seleccionado de pacientes. El estudio SIRIUS también incluyó pacientes con angina estable e inestable y lesiones únicas de 15 a 30 mm de longitud en arterias coronarias nativas de 2,5 a 3,5 mm de diámetro. El punto final combinado de muerte cardíaca, infarto de miocardio o revascularización del vaso tratado se redujo el 58% a los 9 meses con stent Cypher: 8,8% versus el 21% en pacientes tratados con BMS;  $p < 0,001$ . No hubo diferencias en la mortalidad, 0,9 % versus 0,6%, ni en la incidencia de infarto, 2,8% versus 3,2%, respectivamente.

El stent Taxus liberador de paclitaxel fue aprobado en marzo de 2004 sobre la base de los resultados del "programa" TAXUS, que incluyó varios ensayos controlados: TAXUS I (estudio de seguridad con sólo 61 pacientes), TAXUS II (estudio de seguridad y eficacia con 532 pacientes), TAXUS III (estudio de factibilidad que incluyó sólo 30 pacientes con reestenosis intrastent) y TAXUS IV que aleatorizó 1.326 pacientes estables e inestables, con lesiones coronarias únicas de 10 a 28 mm de longitud en arterias coronarias nativas de 2,5 mm a 3,75 mm de diámetro, a stent Taxus liberador de paclitaxel o stent Express sin droga. El punto final primario fue la necesidad de revascularización del vaso tratado por isquemia a los 9 meses y se redujo el 61% con Taxus: 4,7% versus 12% en pacientes tratados con BMS;  $p < 0,001$ . No hubo diferencias en la mortalidad, 1,4% versus 1,1% o IAM 3,5 versus 3,7%, respectivamente.

La FDA exigió a la industria el seguimiento prospectivo a 5 años de los pacientes enrolados en dichos estudios ante la carencia de información sobre su eficacia y seguridad alejada.

Sobre la base de estos ensayos se popularizó masivamente el uso de DES como indicación casi universal en la angioplastia, aplicados en más del 80% del millón de procedimientos anuales en los Estados Unidos.

Sobre la base de la información aportada por los estudios clínicos, la FDA enumeró las siguientes conclusiones:

- En comparación con los BMS, los stents Cypher y Taxus se asocian con un incremento de la trombosis del stent que emerge al año posimplante (0,44%

con stent Taxus versus 0,07% con BMS [ $p = 0,054$ ] y 0,6% con stent Cypher versus 0% BMS [ $p = 0,03$ ]).

- El aumento del riesgo de trombosis del stent no se asoció con un incremento significativo de muerte o infarto. Esto puede ser atribuido a un número insuficiente de pacientes actualmente disponible a través de los estudios o al hecho de que el incremento en muerte o IAM tardíos puede ser balanceado por una reducción de eventos asociados con reestenosis intrastent y procedimientos de revascularización adicionales.
- En los ensayos controlados, el uso de DES no se asoció con un incremento de la mortalidad de cualquier causa en comparación con los BMS.
- Los beneficios de los DES sobre los BMS se evidencian cuando se implantan respetando las indicaciones establecidas para su uso: lesiones menores de 28 a 30 mm de longitud, en arterias coronarias nativas de 2,5 a 3,5 mm de diámetro, en pacientes clínicamente estables y sin condiciones médicas adicionales de riesgo.
- La seguridad concerniente a los DES es aplicable tanto al stent Cypher como al Taxus.

En conclusión, existe poca evidencia en la literatura sobre la eficacia y seguridad de los stents recubiertos. Se remarcan los siguientes aspectos: a) existen pocos estudios; b) los resultados de los ensayos son incompletos o incluyen un bajo número de pacientes; c) los resultados clínicos son reportados de manera diferente entre estudios; d) existen diferentes tratamientos sobre lesiones coronarias entre los distintos estudios; e) existen importantes diferencias en comorbilidad de las poblaciones entre estudios; f) los stents utilizados para testear diferentes cubiertas no están estandarizados, por ello se hace difícil evaluar si los resultados se deben a los stents o a la cobertura; g) datos a largo plazo que excluyan la reestenosis tardía no están disponibles, y aspectos de seguridad persisten en relación a trombosis tardía por endotelización tardía y la posibilidad de adelgazamiento arterial o formación de aneurismas; h) consideraciones sobre la validez de los estudios: la interpretación y comparación de los diferentes estudios ha sido complicada por la falta de estandarización en el reporte de resultados: -se han reportado puntos finales a diferentes tiempos de seguimiento; -se ha reportado como resultados reestenosis dicotómica (lesión igual o mayor del 50%), eventos adversos cardíacos definidos de diversa forma, revascularización del vaso tratado o de la lesión tratada. El patrón oro de la reestenosis es la hiperplasia neointimal evaluada por IVUS (intravascular ultrasound), pero el mejor punto final intermedio es la incidencia de revascularización de la lesión.

Consideraciones clínicas: hasta ahora solamente dos stents han demostrado ser efectivos en grandes ensayos: stent con sirolimus y con paclitaxel. La experiencia con sirolimus indica que no todos los pacientes son iguales. En pacientes con características anatómicas de alto riesgo (enfermedad difusa, reestenosis intra stent, braquiterapia fallida) la efectividad de los stents recubiertos es menor, como lo muestran las diferencias entre los estudios RAVEL (bajo riesgo) y SIRIUS (mayor riesgo).

En un análisis de subgrupos del estudio SIRIUS según el riesgo de reestenosis (estimado por diámetro y longitud de la lesión y presencia de diabetes), a mayor riesgo se observó menor reducción del riesgo.

Selección de pacientes: en base a los estudios aleatorizados, los stents recubiertos deberían utilizarse sólo en lesiones de novo y cortas, aunque las indicaciones se podrían expandir en un futuro.

## IMPACTO POTENCIAL EN COSTOS

Con respecto a la relación costo-efectividad, los siguientes hallazgos fueron observados en SIRIUS: el costo hospitalario fue 2.881 dólares más por paciente con stent liberador de sirolimus. En un año, el aumento de los costos fue mucho menor (309 dólares por paciente) debido a la reducción de la tasa de revascularización repetida. El costo año de vida ajustado a la calidad (QALY) ganado es de 27.540 dólares.

Prácticamente idénticos resultados se observaron con los stents liberadores de paclitaxel en la revisión del ensayo TAXUS IV de 1314 pacientes con un único, lesiones coronarias no tratadas previamente, con la excepción de que el costo por QALY ganado fue mayor a 47.798 dólares.

### Impacto en la reestenosis

Aunque la reestenosis puede ser silente, 50 a 70% de los episodios de reestenosis angiográfica requiere revascularización por síntomas recurrentes. En general la reestenosis se asocia a un aumento en la utilización de drogas antianginosas, pruebas diagnósticas y reinternaciones. Además, esto conlleva a una nueva angioplastia y eventualmente a cirugía de revascularización miocárdica. Pocos estudios evaluaron directamente los costos de la reestenosis. En el estudio ESPIRIT, la reestenosis incrementó en 1.675 dólares por paciente/año los costos de salud. Dado que en este estudio la población tratada se asemeja a la población tratada en la práctica diaria, (asumiendo que los datos con los que se cuenta actualmente apoyan la hipótesis del retardo de la reestenosis sin un impacto importante en otros resultados clínicos) podría decirse que cualquier intervención que evite la reestenosis a un costo no mayor de 1.700 dólares sería económicamente dominante en el mercado de EE.UU.

### Consideraciones sobre análisis económico de stents recubiertos

A pesar de que el stent convencional reduce costos de seguimiento comparado con la angioplastia convencional, muchos estudios sugieren que los costos del procedimiento son mayores a los ahorros. Muy pocas intervenciones producen ahorro neto. Igualmente muchas intervenciones son aceptadas ampliamente dado que sus beneficios se relacionan con sus costos. Un nuevo tratamiento se considera costo-efectivo si el costo por una unidad de efectividad (medida en años de vida ganados, años de vida ajustados a calidad, etc) es comparable o

menor a otros usos de recursos. En relación a la costo-efectividad de los stents recubiertos ésta depende de si sus beneficios-reducción en la angina recurrente y necesidad de nueva angioplastia son suficientes para justificar los costos adicionales. Para evaluar esta pregunta, debemos considerar los efectos de la reestenosis en el estado de salud, y para que un tratamiento que reduzca la reestenosis resulte económicamente más eficiente deberá, o bien compensar los mayores costos iniciales con menores costos de seguimiento, o prolongar la vida/mejorar la calidad de vida, o una combinación de ambas. Actualmente existe evidencia que sugiere que la reestenosis no se asocia a un peor pronóstico. Por otra parte, existe evidencia sobre un impacto adverso de la reestenosis en la calidad de vida. En un subestudio del estudio Stent-PAMI, los pacientes que recibieron stents presentaron mejor calidad de vida utilizando cuestionarios de calidad de vida de angina, vs angioplastia sin stent a seis meses de seguimiento. Estas diferencias se explicaron principalmente por la mayor reestenosis.

Aunque la efectividad en la mayoría de los análisis de costo-efectividad se reporta en años de vida ganados o años de vida ganados ajustados a la calidad (QALYs en inglés), no existe evidencia que la reestenosis afecte a la sobrevivida. Entonces, debería considerarse la calidad de vida como medida de efectividad, medida por ejemplo en utilidades. Las utilidades pueden subestimar el impacto en la calidad de vida a corto plazo. Dadas estas limitaciones, se ha propuesto considerar un resultado específico para la cardiología intervencionista, utilizado en muchos estudios de costo-efectividad del área: necesidad de nueva revascularización. La relación de costo-efectividad se expresaría como el costo por revascularización evitada.

Estimaciones en sistemas de salud

El impacto en el sistema de salud del mayor costo de estos stents en relación a los convencionales debería ser evaluado considerando la perspectiva de una reducción de procedimientos repetidos de revascularización en el futuro.

Los resultados preliminares con estos stents han generados enormes expectativas y demanda de estos stents.

## POLÍTICAS DE COBERTURA

La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con/sin colocación de stent está incorporada al PMO por Resol 939/2000 MS, 201/2002 MS.

También se incorporaron al PMO los stents liberadores de drogas Resol 1991/2005, en los siguientes casos:

Pacientes con lesión de novo, larga (mayor de 20 mm) o en vaso coronario mayor (no ramas) o de menos de 3 mm de diámetro.

Pacientes diabéticos.

Reestenosis intra-stent proliferativa y/o oclusión total.

Pacientes con al menos dos criterios de los anteriores y siempre que el paciente se encuentre sintomático o con tests evocadores de isquemia positivos. La condición angiográfica per se, no es razón suficiente. Pacientes no fumadores. O que no se encuentren bajo terapia antitabáquica

## ENTRENAMIENTO

El entrenamiento necesario para la colocación de stents recubiertos es el mismo que para los stents convencionales, excepto para los radioactivos.

## GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Las guías desarrolladas para la implantación de stents convencionales no cambiarán significativamente. Las guías disponibles no han incluido recomendaciones basadas en la evidencia disponible en los ensayos clínicos, aunque éstas aún no se han incorporado a las recomendaciones de las sociedades científicas.

Clase I: 1) lesiones de NOVO de 15 a 30 mm de longitud y 2,5 a 3,5 mm de diámetro con obstrucción de 50 a 99% 2) diabetes 3) lesiones de NOVO de <15 mm de longitud de 2,5 a 3,5 mm

Clase IIa: 1) lesiones ostiales o tronco protegido 2) bifurcación con lesión y angioplastia en la colateral

Clase IIb: 1) oclusión total recanalizada 2) lesiones >30 mm de longitud y 2,5 a 3,5 mm de diámetro 3) reestenosis intra stent focal

Clase III: 1) lesiones en puentes venosos 2) reestenosis intra stent difusa 3) tronco no protegido

## IMPACTO LOCAL DE LA UTILIZACIÓN DE LOS STENTS LIBERADORES DE DROGA

Para establecer el impacto local de la utilización de estos stents se obtuvieron datos de estudios clínicos, registros y series de casos nacionales para establecer estimaciones de uso de recursos, eventos (incidencia de reestenosis, nueva revascularización, infarto de miocardio y muerte) y costos. Para este análisis se consideró como comparador a la colocación de stent convencional.

Dado que el impacto de los stents recubiertos se observa únicamente en la menor reestenosis del vaso tratado, se aplicó la reducción de riesgo reportada a la probabilidad de nueva angioplastia solamente en la lesión previamente tratada. La probabilidad de nueva revascularización se estimó en 12% al año según la encuesta CONAREC V y la serie de casos local. Los demás eventos

clínicos (infarto de miocardio, angioplastia de otro vaso, cirugía de revascularización, muerte) se consideraron por igual en ambos grupos (convencional vs recubierto), ya que los ensayos clínicos no observaron diferencias significativas en estos puntos finales (mortalidad, reinfarto, revascularización de otro vaso por angioplastia o cirugía de revascularización).

#### Costos

Stent convencional \$2.900 (\$2.500 - \$3.400)

Stent recubierto \$9.000 (\$8.000 - \$10.000)

Módulo de angioplastia + CCG: \$3.200 (\$2.500 - \$3.900)

Días de internación UTI/UCO: \$1000 (\$800 - \$1.200)

Día de internación piso: \$550 (\$400 - \$600)

En el análisis de costo-efectividad por revascularización evitada, la costo-efectividad incremental fue de \$49.598 por revascularización evitada. Considerando el costo promedio de una revascularización en \$10.000, este costo resulta elevado.

La implementación de los stents recubiertos no parece ser costo-efectiva en nuestro medio.

Existen importantes diferencias con los análisis económicos realizados en otros países, en los cuales la implementación de estos stents sí resultó costo-efectiva. Estas diferencias pueden explicarse en parte por:

-agresividad del país: en nuestro país la estrategia luego de una angioplastia con stent convencional suele ser conservadora en relación a otros países como EE.UU., es decir que son intervenidos nuevamente aquellos pacientes con mayores síntomas, quienes quizás presenten lesiones de mayor riesgo que los pacientes de los ensayos clínicos con reestenosis asintomáticas. Es importante tener en cuenta que en pacientes con lesiones de mayor riesgo, la efectividad puede ser menor.

-costo relativo del stent recubierto: es importante tener en cuenta que la costo-efectividad de una tecnología en un ámbito determinado no depende tanto de los costos absolutos de la misma sino de sus costos relativos en relación a otros componentes de los costos de la intervención (como el día de internación, el costo de la angioplastia, etc.). En el caso de nuestro país, el costo relativo del stent es mayor, debido al relativo bajo costo del día de internación o de una angioplastia (a diferencia de los casos de países desarrollados, en donde el costo relativo de un día de internación o de procedimientos es muy elevado en relación al costo del stent).

-umbral de costo-efectividad: más allá de los datos de costo-efectividad, cada sociedad puede pagar el año de vida de un ciudadano hasta determinado valor que dependerá de su riqueza relativa.

Si consideramos que el volumen de procedimientos en un sistema de salud como una prepaga u obra social es aproximadamente de 1 en 1000 afiliados por año, el incremento en el presupuesto es de \$5.220 por paciente y por año, para un prepago de 100.000 afiliados esto significaría un incremento en el presupuesto de \$522.000 por año.

## CONCLUSIONES

Las enfermedades cardiovasculares constituyen alrededor de un 12% del costo total del sistema de salud en distintos países. La enfermedad coronaria constituye las dos terceras partes de la carga de la enfermedad atribuible a enfermedades cardiovasculares.

No cabe duda de que los DES reducen la incidencia de reestenosis, aunque la necesidad clínica de una nueva revascularización con los stents comunes y los tratamientos actuales es baja. En los estudios está algo sobredimensionada, dado que se efectúa una angiografía en forma sistemática y la conducta se selecciona de acuerdo con el hallazgo, aun en ausencia de isquemia inducible o clínica de angina.

No existe evidencia definitiva de incremento de mortalidad o infarto con los stents con drogas, pero la información de los ensayos aleatorizados es insuficiente para establecer su seguridad. La tendencia a trombosis tardía se mantiene a lo largo del tiempo y, aunque es baja (0,6% por año), sigue presentándose aun a tres años de evolución. Esto genera gran preocupación por la incertidumbre evolutiva y las dudas sobre el tiempo a mantener el clopidogrel, que incrementa al doble el riesgo de sangrado y que no tiene otra indicación, dado que con su uso crónico se ha descartado un beneficio sobre la morbimortalidad.

Los administradores de la salud resaltan los enormes costos adicionales de los DES sin certeza respecto de su seguridad alejada.

Para el médico práctico es imposible sacar conclusiones definitivas, debido a la escasa información de ensayos controlados y su análisis complejo y preliminar. Se estima que para tener datos sólidos sobre infarto, muerte y trombosis tardía se requeriría un estudio de 8.000 a 10.000 pacientes con seguimiento a 3 años, lo cual implicaría esperar 4 a 5 años. Mientras tanto, la comunidad ha revitalizado el debate sobre el papel de la cirugía de revascularización respecto de la angioplastia en lesiones de múltiples vasos.

Una forma prudente de enfrentar este tema en la práctica clínica por ahora podría ser el siguiente:

1. Frente al paciente ideal para stent con drogas, que cumpla los criterios de inclusión de los ensayos clínicos, puede plantearse su uso compartiendo con el

paciente y familiares la información disponible sobre ventajas, la necesidad de utilizar clopidogrel durante por lo menos un año y la incertidumbre sobre la posibilidad (0,6% por año los primeros años) de trombosis tardía. La decisión debería ser consensuada.

2. Debería adoptarse una actitud muy restrictiva en la indicación de stents con drogas en contextos no evaluados clínicamente en los ensayos controlados (enfermedad de tres vasos, lesiones ostiales, puentes venosos, bifurcaciones, insuficiencia renal, sólo indicación por diabetes cuando hay evidencias en el estudio observacional sueco y la serie de Serruys de mayor riesgo, etc.).
3. La indicación de clopidogrel debería mantenerse por lo menos un año y quizás en forma más prolongada si no existen motivos para su suspensión.
4. La imposibilidad de cumplir el tratamiento con clopidogrel o la eventualidad de cirugías en el primer año deberían ser criterios para no indicación de DES.

La decisión de utilizar un BMS o DES debe equilibrar las ventajas y desventajas de cada tipo de stent. Reestenosis y trombosis del stent son los dos factores más importantes a considerar. Como se señaló anteriormente, el DES se asoció con una menor reestenosis y menores tasas de revascularización de la lesión, pero un riesgo mayor de trombosis tardía del stent, sobre todo si el tratamiento con clopidogrel se interrumpe.

La decisión sobre el tipo de prótesis a utilizar debe tener en cuenta el equilibrio de estos riesgos competitivos y la morbilidad de las dos complicaciones.

Circunstancias en las que la implantación de un BMS es lógico o necesario incluir: los pacientes para quienes el cumplimiento de una recomendación de al menos un año de la terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel es problemática (como las que se sabe que tienen dificultades con el cumplimiento de la medicación), para los que saben que tienen un mayor riesgo de hemorragia, incluyendo los pacientes que requieren anticoagulación a largo plazo con warfarina, y para los que están programados para someterse a una cirugía que ordene la interrupción de la terapia antiplaquetaria dual en el año siguiente. Pacientes en los que DES no puede ser implantado por razones técnicas. Los pacientes para quienes los beneficios de la DES son marginales, incluyendo pacientes con arterias de gran diámetro ( $\geq 3,5$  mm), los pacientes con diabetes, y aquellos con lesiones focales ( $\leq 10$  mm).

## BIBLIOGRAFÍA

Clase dictada en el Curso Anual de Auditoría Médica Hospital Alemán 2009: Nomenclador Nacional 1ª Parte, su estructura, aplicación, normas. Otros nomencladores. Aplicación al PMO. Dr Agustín Orlando.

Daniel Navia, Jorge H. Leguizamón. Enfermedad coronaria de múltiples vasos. Tratamiento quirúrgico versus angioplastia. Rev. Arg. Cardiol. V. 74 n.2 Buenos Aires marzo/abril 2006

Enfermedad coronaria en la mujer. ¿Dónde están las diferencias? César M. J. Serra, José P. Sala, Carlos Balestini. Capítulo I. Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba. Argentina. Septiembre 2005

Ferrante D. Angioplastia Transluminal Coronaria con Stents Recubiertos. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria ([www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)). Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 1. Buenos Aires, Argentina. Octubre de 2003

Gustavo Carrizo, Antonio Pocoví, Carlos D. Tajer. Seguridad de los stents liberadores de droga. Rev. Arg. Cardiol. V. 75 n.3 Buenos Aires mayo/junio 2007

Silvina A. Delgado, Manuel Sanjurjo y Renzo Codutti. Stent con drogas. Monografía seleccionada. Rev CONAREC Marzo-Abril 2006; (22), 83:2-22 2006

2008 UpTo Date, Inc