

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume **73**

Suplemento
Supplement **1**

Abril-Junio
April-June **2003**

Artículo:

Stents liberadores de fármacos

Derechos reservados, Copyright © 2003
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Stents liberadores de fármacos

Ernesto Ban Hayashi*

Resumen

Los stents liberadores de fármacos se han convertido en la modalidad principal para el tratamiento de la enfermedad coronaria. La implementación de esta tecnología dentro de la práctica médica se ha reflejado en una reducción dramática en las tasas de re-estenosis y pérdida tardía, lo que se ha reflejado en una reducción significativa en los eventos cardíacos mayores (MACE) debido principalmente a una reducción en la necesidad de una nueva intervención del vaso tratado. La comparación histórica entre los resultados quirúrgicos y los estudios recientemente publicados utilizando stents liberadores de fármacos muestran que la sobrevida libre de eventos mayores y la necesidad de una nueva revascularización son similares en ambos grupos de pacientes.

Palabras clave: Stents liberadores de fármacos. Stents. Angioplastía coronaria.

Key words: Drug eluting stents. Stents. Coronary angioplasty.

Desde que en 1977 Andreas Gruentzig realizó la primera angioplastía coronaria en un ser humano, este procedimiento ha tenido un gran desarrollo tecnológico con una amplia aceptación dentro de la comunidad médica y de los pacientes en general. Las razones principales son su rápida implementación, simplificación en su instrumentación, menos agresiva comparada con la cirugía, comodidad para el paciente, menor tiempo de estancia hospitalaria y menor costo, entre otras.

A pesar de las ventajas mencionadas, la mayor limitación del procedimiento fue la necesidad de reintervención por la presencia del fenómeno de la re-estenosis. En el pasado, los estudios que se han hecho comparando cirugía contra angioplastía no han mostrado diferencia entre el abatimiento de la mortalidad o incidencia de infarto del miocardio, sin embargo la necesidad de una nueva

Summary

DRUG ELUTING STENTS

Drug eluting stents have become a mainstream in the treatment of coronary heart disease. Implementation of this technology into medical practice has resulted in a dramatic reduction in restenosis rates and late loss, which in turn is reflected in a significant reduction in MACE events due predominantly to a reduction in the need of a new re-intervention in the treated vessel. Historical comparisons between surgical results and the recently published studies with drug eluting stents shows that survival free of major events and the need of new revascularization are about the same in both groups of patients.

intervención siempre ha sido significativamente mayor en los grupos tratados con angioplastía. La introducción del uso de stents en la práctica rutinaria abatió de manera significativa la tasa de re-estenosis, aunque comparada con cirugía la necesidad de una nueva intervención continuó siendo significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con angioplastía como lo demostraron los estudios ARTS, SOS y ERACI II.¹⁻³ El mecanismo de reducción en la tasa de re-estenosis con el uso de stents convencionales fue debido a la disminución del efecto de retracción elástica del vaso por el efecto de férula condicionado por el stent, sin embargo la proliferación de matriz extracelular secundaria a la activación y transformación de las células de músculo liso vascular (CMLV) continuó siendo el factor principal en el fenómeno de la re-estenosis.

* Médico Adjunto. Departamento de Hemodinámica. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1 Col. Sección. XVI, Tlalpan, 14080 México D.F.).

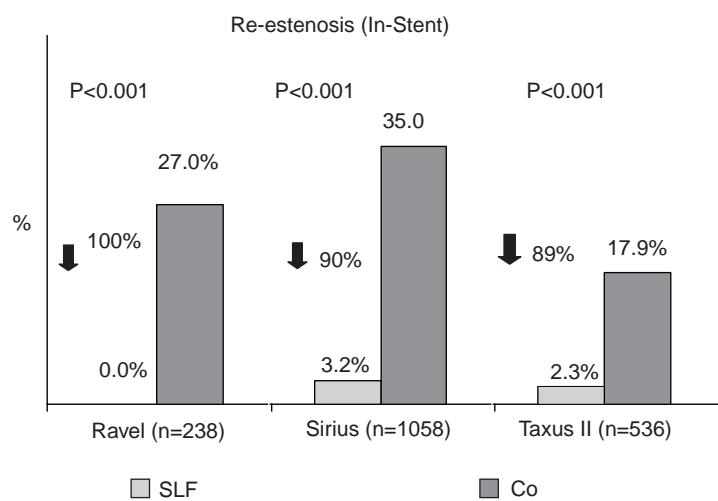


Fig. 1. Stents liberadores de fármacos.

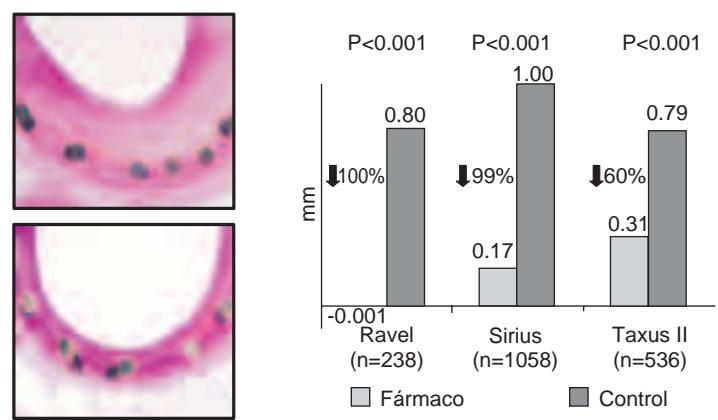


Fig. 2. Reducción de hiperplasia y pérdida tardía.

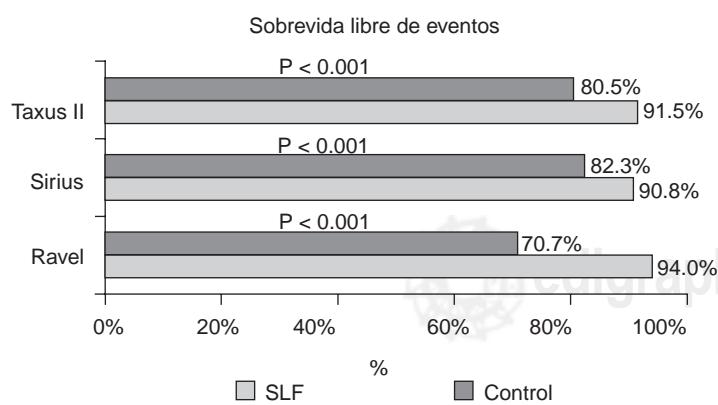


Fig. 3. Stent liberador de fármacos.

Esta situación condujo a investigar una solución efectiva para eliminar este problema. A fines de la década pasada se comenzó a diseñar un dispositivo que mantuviera la capacidad anti-retráctil y además que inhibiera selectivamente la actividad y proliferación de la CMLV, que dicha actividad fuera restringida al segmento vascular a tratar y que no tuviera efectos secundarios indeseables. Fue así como nació el concepto de utilizar un stent impregnado de un medicamento que inhibiera selectivamente la proliferación de matriz extracelular inducida por la célula de músculo liso vascular.

En la actualidad, hay dos fármacos que han sido estudiados exhaustivamente en el contexto farmacológico como clínico. El primero de ellos es el sirolimus (rapamicina), un antibiótico macrólido utilizado originalmente para prevenir el rechazo de transplante renal. El paclitaxel es un agente anticancerígeno utilizado para el tratamiento de cáncer de mama y ovario entre otros. La característica de ambos medicamentos es que actúan de manera selectiva sobre la CMLV inhibiendo su reproducción y capacidad de migración actuando directamente sobre la fase del ciclo celular de la CMLV, específicamente en G1 y en el caso del paclitaxel también en menor grado sobre los microtúbulos en la fase M. Una característica igualmente importante de estos fármacos es que no afectan a las células endoteliales vasculares permitiendo un proceso de endotelización vascular adecuado. En junio del 2002 apareció la publicación del primer estudio randomizado, doble ciego y con controles, el estudio RAVEL⁴ que incluyó 238 pacientes, comparando la tasa de re-estenosis a seis meses entre el stent liberador de sirolimus (Cypher) y un stent convencional (Bx velocity) el cual es el mismo stent solamente que sin el fármaco. Unos meses después se presentaron los resultados del estudio SIRIUS⁵ el cual incluyó a 1,101 pacientes adicionales, con un diseño similar al RAVEL, solamente que con lesiones más complejas y el estudio TAXUS II⁶ con un diseño similar a los estudios anteriores solamente que se utilizó un stent liberador de paclitaxel.

Los resultados de estos estudios fueron sorprendentes, reduciendo las tasas de re-estenosis y la pérdida tardía de manera significativa (*Figs. 1 y 2*). Esto se reflejó clínicamente en que la sobrevida libre de eventos adversos fue notoriamente superior en los pacientes tratados con los stents liberadores de fármacos comparados contra el

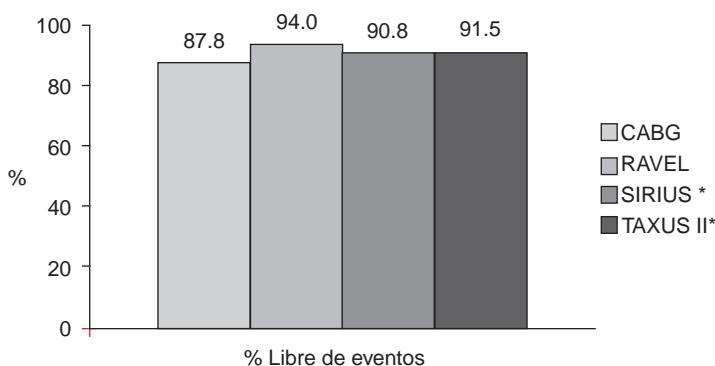


Fig. 4. Necesidad de re-intervención a un año cirugía y stent liberador de fármacos.

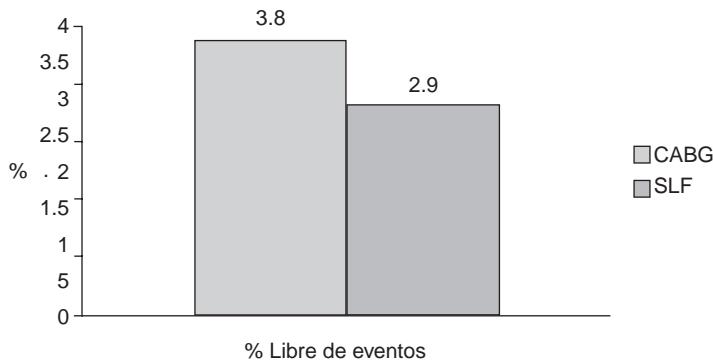


Fig. 5. % Libre de eventos incluyendo necesidad de nueva revascularización a un año.

control (*Fig. 3*). Esta diferencia está dada fundamentalmente en que se redujo de manera significativa en los tres estudios mencionados, la necesidad de una nueva revascularización del vaso tratado.

Con las limitaciones del caso, si hacemos un análisis histórico tomando las cifras promedio de sobrevida libre de eventos adversos y necesidad de una nueva revascularización de los casos quirúrgicos reportadas en los estudios ARTS, SOS y ERACI II, los cuales compararon pacientes sometidos a revascularización quirúrgica contra pacientes que fueron tratados con intervención colocándose stents convencionales (sin fármacos) de manera randomizada, ahora contra las cifras encontradas en los estudios con stent con fármacos, la sobrevida libre de eventos y la necesidad de una nueva revascularización son similares, incluso con una ligera ventaja en el grupo de

pacientes tratados con stents con fármacos (*Figs. 4 y 5*). En la actualidad se está llevando a cabo el estudio ARTS II, donde se compara de manera randomizada la cirugía contra el uso de stents con fármacos en poblaciones similares, cuyos resultados iniciales estarán disponibles a principios del año 2004.

Conclusiones

El advenimiento de los stents impregnados de fármacos ha venido a revolucionar la práctica de la cardiología para el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria.

El desarrollo de este tipo de tecnología nació de la necesidad práctica de abatir la incidencia de re-estenosis a cifras menores de un dígito, debida a la persistencia del mecanismo de proliferación de matriz extracelular debida a la estimulación de la CMLV. El concepto de incluir una substancia antiproliferativa en un stent no es nueva, sin embargo sólo hasta la fecha esto fue técnicamente posible, debido principalmente a la inclusión de una substancia inerte (polímero) que pudiera impregnarse en el stent y contuviera a un fármaco el cual pudiera ser liberado a dosis y tiempo controlados.

La mayor trascendencia de esta tecnología se demuestra en que la pérdida tardía del lumen intrastent es prácticamente nula, lo que indica que se inhibe eficientemente la proliferación neoíntima. Esto se refleja en que se haya podido reducir la tasa de re-estenosis intrastent a porcentajes no mayores al 10% global. El impacto que esto tiene en la clínica es que la necesidad de una nueva revascularización se ha reducido al mínimo y que dichas tasas, comparadas históricamente contra los resultados quirúrgicos, son similares y se predice que incluso podrían ser menores, como lo pretende demostrar el estudio ARTS II. Ningún estudio a la fecha, ni quirúrgico ni de intervención, ha demostrado que se reduzca de manera significativa la mortalidad o la incidencia de infarto del miocardio. Probablemente para demostrar este efecto con el uso de stents con fármacos, sea necesario hacer un estudio que incluya varios miles de pacientes, ya que las diferencias entre las cifras de mortalidad e infarto del miocardio son muy pequeñas y marginales. Para ello, quizás los registros sean una opción para tener una idea más clara del concepto.

Referencias

1. SERRUYS PW, UNGER F, SOUSA E, JATENE A, BONNIER H, VANDER BRAND M, VAN HERWEDEN LA, ET AL: *Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease.* N Engl J Med 2001; 344: 1117-1124.
2. RODRIGUEZ A, BERNARDI V, NAVIA J, BALDI J, GRINFELD L, MARTÍNEZ J, VOGUEL D, 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.* J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 51-58.
3. SIGWART U: *Stent or Surgery Trial. Europe.* Presentation. American College of Cardiology Meeting. Orlando Florida, 2001.
4. MORICE MC, SERRUYS PW, SOUSA E, FAJADET J, BAN HAYASHI E, PERIN M, COLOMBO A, ET AL: *A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.* N Engl J Med 2002; 346: 1773-1780.
5. MOSES J: *Sirolimus-coated BX Velocity balloon-expandable stent.* Presentation. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics. Washington, DC. 2002.
6. COLOMBO A: On behalf of the Taxus II Investigators. *Taxus II. International Study. Six months results. Intent to treat analysis.* Presentation. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics. Washington, DC. 2002.

