

Ronda clínica y epidemiológica

Oscar Osío Uribe¹, John Jairo Zuleta Tobón²

La mejoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad isquémica del corazón se puede lograr mediante procedimientos de revascularización percutánea (PCI, por sus siglas del inglés: *percutaneous coronary intervention*) o por cirugía abierta de puentes coronarios. En los pacientes con angina inestable, la PCI reduce la mortalidad y el riesgo de repetición de los problemas coronarios, cuando se la compara con el tratamiento médico, mientras que la cirugía de puentes coronarios prolonga la vida en circunstancias tales como el compromiso de muchos vasos. Se recomienda revisar con el paciente y su familia el riesgo y los beneficios de cada una de las modalidades de revascularización miocárdica, antes de optar por la PCI, la cirugía o la continuación del tratamiento médico. La angioplastia coronaria con balón, o angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) fue realizada por vez primera por el doctor Andreas Gruentzig hace un poco más de treinta años. El procedimiento estuvo inicialmente limitado al porcentaje escaso de pacientes coronarios que presentan angina como consecuencia de una obstrucción simple de la luz vascular por ateromas no calcificados de los vasos proximales. En la medida en que la técnica evolucionó, se adquirieron habilidades y se ganó experiencia, se extendió el uso de los procedimientos percutáneos a lesiones cada vez más complejas. En la década de los años 80 se desarrollaron los *stents*, una nueva tecnología que permitió superar las dificultades asociadas con el uso del balón. Los *stents* pueden ser metálicos o medicados, estos últimos provistos de sustancias que se liberan en la pared interna de la arteria para evitar o retardar la remodelación vascular. Los *stents* medicados o DES (*drug eluting stents*) son un avance médico muy importante en la revascularización del miocardio. El agente liberado por los DES puede ser sirolimus o paclitaxel. Este último es un agente antineoplásico semisintético que se ha usado contra el cáncer de seno, ovario, pulmón y los tumores sólidos de cabeza y cuello. Se obtiene de la corteza del *Taxus brevifolia*, una conífera de la costa Pacífica del norte de América, descubierta en 1971 como resultado de una búsqueda de productos naturales citotóxicos hecha por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos. El paclitaxel es producido por el *Taxomyces andreannae*, un hongo endofítico que se hospeda en el interior de corteza de la conífera. Su mecanismo básico de acción es la inhibición de los ciclos celulares durante la mitosis. El sirolimus (rapamicina) es un agente inmunosupresor de la familia de los macrólidos, producido por el *Streptomyces hydropiscus*. Tiene actividades antimicótica, antitumoral e

¹ Especialista en Medicina Interna, Magíster en Epidemiología Clínica, Director de la Corporación Académica de Patologías Tropicales, Universidad de Antioquia. cpt_udea@yahoo.com

² Profesor de Ginecología y Obstetricia, Magíster en Epidemiología Clínica. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

inmunosupresora, con la particularidad de que a pesar de ser un análogo estructural del tacrolimus, tiene un mecanismo diferente de acción y un mejor perfil de seguridad en los órganos pues, a diferencia del tacrolimus y la ciclosporina que actúan en la primera fase de la activación de las células T, el sirolimus lo hace inhibiendo la segunda. En el caso de los trasplantes renales disminuye las reacciones agudas y crónicas de rechazo de órgano, inhibiendo la activación y la proliferación de las células T. Se ha mencionado que con el empleo de las dos modalidades de DES disminuye la necesidad de reintervenciones médicas de las áreas isquémicas del miocardio, cuando se compara con el uso de los denominados *stents* metálicos simples o BMS (*bare-metal stents*). Los primeros ensayos clínicos aleatorizados compararon separadamente los DES con tacrolimus y sirolimus con los BMS, demostrando que la necesidad de reintervenir las lesiones focales disminuía de 10-15% a 4-5%, mientras que la mortalidad, la frecuencia de infartos y las trombosis eran similares.¹ Los estudios comparativos posteriores, hechos con pacientes con lesiones más complejas y, por ende, de mayor riesgo de reobstrucción y eventos adversos, mostraron resultados poco homogéneos. En los últimos meses se han publicado en las revistas médicas los resultados de varios metanálisis que pretenden dirimir la controversia de cuál modalidad de *stent* es superior, pero la diversidad de enfermedades asociadas de los pacientes incluidos en los estudios, las imperfecciones en la aleatorización, las diferentes definiciones de las complicaciones trombóticas y los diversos tratamientos durante el seguimiento han impedido a los médicos, pacientes y aseguradores de salud llegar a conclusiones claras.

Las indicaciones aprobadas en los años 2003 y 2004 por la FDA (*Food and Drug Administration*) para los *stent* coronarios recubiertos con sirolimus o paclitaxel, según los criterios de inclusión de los estudios piloto, solamente incluyen el tratamiento de lesiones únicas, previamente no tratadas y localizadas en las ramas coronarias mayores.² Para el año 2004 el 80% de las revascularizaciones en los Esta-

dos Unidos se llevaban a cabo con este tipo de dispositivo,³ pero más importante aún, el 60% de las aplicaciones se hacían en pacientes con condiciones diferentes a las indicadas en la aprobación del producto, es decir, en pacientes con enfermedades de varios vasos, con infarto agudo de miocardio o con lesiones complejas.² A pesar del tiempo y del alto número de pacientes sometidos al procedimiento, aún persisten muchas incertidumbres con respecto a la eficacia real y a la seguridad de los *stents* recubiertos. Su aprobación se dio porque los pacientes tratados con ellos requieren revascularizaciones con menor frecuencia que los pacientes con *stents* no recubiertos, sin incremento de las trombosis, el infarto de miocardio o la muerte al cabo de un año de seguimiento.³ A raíz de una serie de estudios que cuestionaban la efectividad y la seguridad de los *stents* recubiertos con su uso a más largo plazo del inicialmente evaluado, la FDA organizó un encuentro académico para discutir el tema. Los resultados de los estudios evaluados se presentan en el número 10 del volumen 356 de la revista *New England Journal of Medicine*, el 8 de marzo de 2007. La intención del presente artículo no es resolver esta controversia, aún vigente en todo el mundo, sino mostrar las diferencias metodológicas en los estudios que debe tener en cuenta el lector cuando deba tomar una decisión con base en ellos.

Título del artículo: A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting *stents* with bare-metal *stents*.

Autores: Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. *N Engl J Med*. 2007; 356: 989-997.

Resumen

Objetivo: evaluar la seguridad de los *stents* recubiertos con sirolimus comparada con la de los no recubiertos. El desenlace principal fue la muerte por cualquier causa y los secundarios fueron la muerte cardiovascular, la no cardiovascular, la producida por infarto y el infarto de miocardio.

Metodología: se agrupó la información contenida en cada una de las bases de cuatro ensayos clínicos controlados, doble ciego, realizados entre los años 2000 y 2002. En los cuatro ensayos se hizo un análisis modificado por intención de tratar en el cual se excluyeron los pacientes que después de recibir la asignación al azar no se intervinieron con el *stent*. Los resultados se obtuvieron mediante un análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: se incluyeron 878 pacientes tratados con *stents* recubierto con sirolimus y 870 con *stents* metálicos no recubiertos. El grupo que recibió *stents* recubiertos tuvo mayor proporción de pacientes con lesiones complejas (22,5% versus 18,5%) y menos pacientes diabéticos (22,2% versus 26,8%). La supervivencia acumulada a 4 años fue levemente menor en el grupo de *stents* con sirolimus, (93,3 versus 94,6%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, con un HR (del inglés: *Hazard Ratio*) para los *stents* recubiertos de 1,24 (IC 95%: 0,84-1,83). Igualmente la mortalidad cardiovascular (1,26 [0,73-2,18]) y por todas las causas (1,22 [0,70-2,11]) fue levemente mayor, pero la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa. El infarto fue similar entre los dos grupos. La incidencia de trombosis fue de 3,6% para los pacientes con *stents* recubiertos y de 3,3% para los que tenían *stents* no recubiertos (HR 1,07 [0,64-1,79]).

Conclusión: en el análisis agrupado de 4 ensayos clínicos que compararon los *stents* recubiertos con sirolimus y los metálicos no recubiertos no se encontraron diferencias en la muerte, el infarto de miocardio o la trombosis.

Título del artículo: Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting *stents* with bare-metal *stents*. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1030-1039.

Autores: Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Vaglimigli M, Kelbæk H y colaboradores.

Resumen

Objetivo: evaluar el resultado a largo plazo después del implante de *stents* recubiertos con sirolimus. El

desenlace principal fue la muerte por cualquier causa, y hubo dos desenlaces secundarios: el primero compuesto por la muerte o el infarto de miocardio y el segundo que comprende la muerte, el infarto de miocardio o la necesidad de reintervención.

Metodología: metanálisis de datos individuales de los ensayos clínicos controlados que evaluaron los resultados con los *stents* recubiertos con sirolimus al menos hasta un año después de implantados. Los autores buscaron artículos en PubMed y en los registros de ensayos clínicos de los Institutos Nacionales de Salud, de la Colaboración Cochrane y de Cardiología, en las memorias de los congresos de la Sociedad Americana del Corazón y de la Sociedad Europea de Cardiología, en editoriales de las revistas más relevantes sobre el tema, entre los años 2002 y 2006. Después de detectar los estudios, obtuvieron los datos individuales de los pacientes, no el resultado global de las investigaciones, y los reunieron.

Evaluaron la calidad de los estudios y confirmaron la concordancia de la información individual recibida con la previamente publicada en los informes de los respectivos estudios. Se evaluó la heterogeneidad de los resultados, se hicieron análisis de sensibilidad y se evaluó la influencia de la falta de enmascaramiento en algunos estudios, del tiempo de seguimiento, de la duración del empleo de terapia antiagregante plaquetaria y de la presencia de infarto agudo de miocardio.

Resultados: encontraron 16 ensayos clínicos con respecto al tema, dos de los cuales no cumplieron los criterios de inclusión, para un total de 4.958 pacientes. Los grupos de comparación fueron similares. Los resultados para los *stents* recubiertos con respecto a los metálicos no recubiertos en términos de HR fueron: muerte 1,03 (IC 95%: 0,8-1,3); muerte o infarto 0,97 (IC 95%: 0,81-1,16); muerte, infarto o revascularización 0,43 (IC 95%: 0,34-0,54). La trombosis se presentó en 34 pacientes con *stents*

recubiertos y en 31 con *stents* metálicos no recubiertos (1,09 [IC 95%: 0,64-1,86]) y después del primer año se presentó en 8 (0,6%) y 1 (0,05%) pacientes y al cabo de 4 años 0,8% y 0,3%, respectivamente.

Conclusión: el empleo de *stents* recubiertos con sirolimus no tiene un efecto significativo en la supervivencia global a largo plazo ni en la supervivencia libre de infarto de miocardio, comparado con el de los *stents* metálicos no recubiertos. Hubo una disminución significativa en la necesidad de reintervención después del uso de los *stents* recubiertos. El riesgo de trombosis es al menos tan grande como el visto con los *stents* metálicos.

ANÁLISIS DE LOS ARTÍCULOS

Los resúmenes presentados intentan reflejar fielmente los aspectos necesarios para la evaluación crítica de un artículo que presenta los resultados de una investigación agregativa a partir de estudios primarios, como es el metanálisis. Aunque ambos planearon una pregunta adecuadamente focalizada, que es el primer criterio de evaluación de validez, y tuvieron unos criterios claros de inclusión, segundo criterio, es obvia la diferencia metodológica entre los dos documentos. Al momento de evaluar la validez de un estudio de este tipo es necesario garantizar que la búsqueda de información haya sido exhaustiva y que sea poco probable que se hayan quedado por fuera estudios del tema. Contrariamente al segundo artículo, el primero no plantea esas fuentes. Es de aclarar que a ambos les falta la búsqueda de estudios no publicados y conocer si tuvieron límites de idioma para la selección. Otro aspecto es identificar si se tuvieron en cuenta la validez y la reproducibilidad de la evaluación de tal validez. En el primero no se plantea que se haya hecho y si se

hizo en el segundo, aunque a éste le falta definir cómo pueden garantizar la reproducibilidad de sus hallazgos (calificación independiente al menos por dos evaluadores). El análisis por intención de tratar obliga a incluir los desenlaces de todos los pacientes asignados por azar, independientemente de que no alcancen a recibir la intervención en estudio. El hecho de no emplear este tipo de análisis tiende a sobrevalorar los beneficios reales de la intervención en estudio y en el primer estudio realizaron un análisis modificado por intención de tratar, que no respeta tal principio y le resta validez a sus resultados. Ambos estudios tienen la virtud de trabajar con los datos individuales de cada paciente y no a partir de los resultados globales de los estudios; sin embargo, en el primero no se evaluó la heterogeneidad de los estudios, aspecto igualmente necesario.

La situación que se presenta en estos casos es un llamado de atención a la política actual de comercializar intervenciones cuyos efectos adversos aún son desconocidos. En los estudios de eficacia es difícil encontrar los efectos adversos debido a que, por su infrecuencia, es necesario contar con muestras mucho más grandes que las requeridas para demostrar su eficacia. Ante esta inevitable situación solo queda asegurar un seguimiento estricto de los productos aprobados para utilización en seres humanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mukherjee D, Moliterno D. Effectiveness of drug-eluting *stents* in real-world patients. *Jama* 2008; 299: 454-455.
2. Maisel WH. Unanswered questions: Drug-eluting *stents* and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007;356: 981-984.
3. Farb A, Boam AB. *Stent* thrombosis redux: The FDA perspective. *N Engl J Med* 2007;356:984-987.

