



Fundació
La Marató de TV3

21^º SIMPOSIUM
Enfermedades del corazón



COMPARACIÓN DE FUNCIÓN VASOMOTORA Y FLUJO CORONARIO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON ESTENTS METÁLICOS VERSUS REABSORBIBLES A UN AÑO DE POSTIMPLANTACIÓN

Josep Gómez Lara

Institut d'Investigació Biomèdica Hospital Universitari de Bellvitge

1. Resumen

Antecedentes

Alrededor de un 25-50% de pacientes con enfermedad coronaria estable tratados con stents metálicos permanecen con angina de esfuerzo a pesar de tratamiento médico óptimo y ausencia de reestenosis al cabo de un año. La causa más probable de la persistencia de síntomas es la disfunción microvascular. La circulación coronaria tiene la función de balancear el flujo coronario con las necesidades de oxígeno del miocardio. Los stents metálicos se han relacionado con disfunción endotelial y con alteración del flujo de reserva coronario (relación entre flujo coronario en reposo y durante hiperemia máxima) del vaso tratado al cabo de un año. Los dispositivos intracoronarios bioabsorbibles (BVS) han demostrado una mejora de la función endotelial y síntomas anginosos en comparación con stents metálicos al cabo de un año. Sin embargo, hasta el momento el flujo coronario de las arterias tratadas con BVS no ha sido investigado.

Objetivo principal

Determinar diferencias en el pico máximo de velocidad media (APM) con hiperemia máxima mediante infusión de adenosina entre los pacientes tratados con stents bioabsorbibles y metálicos al cabo de 13 meses postimplantación.

Metodología

Un total de 70 pacientes con enfermedad coronaria estable fueron aleatorizados 1:1 entre tratados con stents metálicos recubiertos de everolimus (EES) *versus* stents bioabsorbibles recubiertos de everolimus (BVS) en tres hospitales catalanes (Bellvitge, Clínic y Del Mar). Al cabo de un año los pacientes incluidos fueron sometidos a coronariografía para realizar un estudio de función vascular coronaria mediante una guía de presión Doppler intracoronaria. Esta guía se adelanta proximal al segmento tratado y entonces se mide la función vasomotora endotelio dependiente (con infusión de acetilcolina) y endotelio no dependiente (con adenosina y nitroglicerina). La guía Doppler utiliza los ultrasonidos para valorar la velocidad de la sangre. Según el protocolo se realiza una medición basal (con el paciente relajado sin ningún fármaco vasomotor) y otra medición con hiperemia máxima bajo infusión de adenosina que simula una situación de máximo esfuerzo. Durante el estudio se realizan también varios cuestionarios externos sobre la sintomatología del paciente (*Seattle angina questionnaire*) antes de la implantación del stent y en los meses siguientes.

Cálculo de la muestra

Una diferencia de 12,0 cm/s en la media de velocidad máxima (APV) de la sangre que pasa por la arteria coronaria en estudio obtenido con guía Doppler bajo hiperemia máxima (con adenosina) era lo esperado al cabo de 13 meses de la implantación de los stents. El estudio posee poder estadístico para demostrar superioridad de los pacientes tratados con BVS.

Plan de trabajo

Cada centro que incluía a pacientes disponía de un investigador principal para examinar a los pacientes, explicar el protocolo, encargarse de hacer firmar el consentimiento informado y realizar los controles clínicos y de seguimiento angiográfico al cabo de un año. Además, el estudio contó con un ayudante contratado específicamente para el estudio, que realizó la tarea de supervisión y coordinación con los centros. Al plan original se destinaron en total 18 meses para la inclusión de pacientes (n = 70), después 13 meses para el seguimiento clínico y realización de la coronariografía de control y, finalmente, otros 6 meses para analizar los datos del estudio y escribir el artículo.

2. Resultados obtenidos

Un total de 59 pacientes (30 BVS y 29 EES) fueron cateterizados a los 13 meses según el protocolo del estudio. La pérdida luminal tardía estimada por angiografía cuantitativa fue mayor en el grupo tratado con BVS ($0,30 \pm 0,43$ mm) que en el grupo tratado con EES ($0,11 \pm 0,16$ mm); $p = 0,03$. Los cambios vasomotores a acetilcolina dentro del segmento cubierto por stent resultaron numéricamente pequeños pero estadísticamente y significativamente más importantes en el grupo tratado con BVS ($-4,9 \pm 5,7\%$ vs. $-1,9 \pm 3,5\%$; $p = 0,03$). El flujo coronario ($97,4 \pm 53,5$ vs. $88,3 \pm 46,7$ ml/min; $p = 0,51$) y la reserva de flujo coronario ($2,6 \pm 0,9$ vs. $2,7 \pm 0,8$; $p = 0,84$) durante hiperemia máxima resultaron similares en ambos grupos. La medición de APV durante hiperemia máxima ($49,0 \pm 17,5$ vs. $49,3 \pm 18,3$ cm/s, $p = 0,947$) resultó también estadísticamente no significativa entre ambos grupos de tratamiento, resultando negativo el objetivo primario del estudio. La presencia de angina a los 13 meses resultó numéricamente más baja en el grupo tratado con BVS ($20,7\%$ BVS vs. $33,3\%$ EES; $p = 0,275$). Un paciente tratado con BVS sufrió una

hemorragia intracraneal y murió sin relación con el dispositivo del estudio. Otro paciente tratado con BVS presentó una perforación coronaria durante la implantación que requirió la implantación de un stent adicional para sellar la perforación con éxito, aunque en este caso se documentó un pequeño infarto periprocedimiento. Finalmente, no se objetivó ningún caso de trombosis de stent durante el estudio.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Los dispositivos intracoronarios bioabsorbibles (stents bioabsorbibles) han sido mundialmente discutidos a lo largo de la realización del estudio. Un estudio de impacto clínico publicado en 2017 en la revista *New England Journal of Medicine* (Wykrzykowska JJ, *Bioresorbable scaffold versus Metallic Stents in Routine PCI*) sacó a la luz un mayor riesgo de trombosis de stent de los dispositivos bioabsorbibles durante los 3 primeros años de la implantación, coincidiendo con el período esperado de bioabsorción. Este mayor riesgo de trombosis de stent ha sido atribuido al desmantelamiento progresivo del stent, pudiendo provocar fracturas de stent que protruyen en la luz y provocan la trombosis. Por este motivo, los stents bioabsorbibles poliméricos fueron retirados del mercado mundial en 2018. En la actualidad existen diferentes estudios en marcha (estudio ABSORB IV), donde se evaluará la eficacia de estos dispositivos a largo plazo (a 10 años de su implantación) teniendo en cuenta que los dispositivos desaparecen a los 3-4 años de la implantación y, por tanto, el riesgo de trombosis de stent debe ser conceptualmente cero después del período de bioabsorción, mientras que se sabe que los stents convencionales siguen teniendo un porcentaje anual de trombosis de stent incluso a muy largo plazo de su implantación.

Los datos de nuestro estudio ayudan a perfilar las características de los stents bioabsorbibles en caso de que estos demuestren su eficacia a nivel clínico en un período de tiempo razonable (que podría corresponder a 10 años).

Los resultados principales del estudio ya están evaluados y concluyen que:

- Los dispositivos bioabsorbibles presentan una mayor vasomotilidad que los stents convencionales a estímulos mediados por factores derivados del neoendotelio coronario a los 13 meses de su implantación. Básicamente los stents bioabsorbibles presentan una mayor vasoconstricción dentro del segmento tratado con stent que los stents

convencionales. Esta respuesta es similar a la que presentan los segmentos no englobados por el stent y significa que la arteria en su conjunto (segmento de stent y de no stent) recupera la funcionalidad vasomotora a estímulos mediados por el endotelio.

- Sin embargo, esta mayor vasomotilidad no se refleja en un incremento del flujo coronario medido por guía Doppler intracoronaria ni con una disminución mayor del grado de angina residual que el grupo tratado con stent convencional a los 13 meses de su implantación.

La relevancia clínica de los hallazgos del estudio es remarcable en el sentido de que en un subgrupo de pacientes muy seleccionados (pacientes jóvenes, sin gran carga de enfermedad coronaria ni de factores de riesgo cardiovascular), las arterias que reciben un stent coronario presentan una "mala" respuesta al ejercicio en los segmentos que no contienen stent o estrés con una vasoconstricción, cuando deberían responder con vasodilatación. Los pacientes que han sido tratados con stent bioabsorbible, además presentan esta mala respuesta en el segmento del stent. Esto también puede favorecer un mayor número de eventos cardiovasculares. Sin embargo, durante el estudio no se han producido trombosis de stent del dispositivo (ni al año ni al cabo de dos años de seguimiento clínico, que es el tiempo con que se cuenta en la actualidad en la mayoría de los pacientes).

4. Bibliografía científica generada

Se ha generado una publicación de este estudio en una revista del primer cuartil de cardiología: EuroIntervention Journal. El artículo aún no está en su versión impresa, aunque puede accederse al mismo en la versión no editada con la siguiente referencia: DOI 10.4244/EIJ-D-18-01203.