

COMENTARIO EDITORIAL

Intervencionismo coronario: cuatro décadas de progreso

Fernando Alfonso, Javier Cuesta, Fernando Rivero

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte en los países desarrollados. Entre ellas destaca la cardiopatía isquémica como causa fundamental de morbi-mortalidad en nuestra sociedad. El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) ha logrado consolidarse como la primera estrategia de revascularización coronaria para la mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica (1). Para ello, desde que se inició hace ya 4 décadas (2), el ICP ha realizado un apasionante y vertiginoso viaje (3). Este periplo puede compararse al que en la Odisea realizó Ulises pasando entre Charybdis y Scylla. Este es precisamente el símil utilizado por Torrado et al (3) en su excelente artículo de revisión publicado en este número de *JACC en Español*. En su ya larga andadura el ICP ha luchado con éxito contra múltiples amenazas y ha superado numerosos obstáculos. Para evitar el riesgo de reestenosis (Charybdis) a veces nos hemos acercado demasiado al peligro de trombosis (Scylla) y, a su vez, al intentar eludirlo, hemos incrementado el riesgo de sangrado (3). En este escenario conseguir el equilibrio perfecto es un difícil compromiso y un verdadero reto que siempre debe afrontarse de forma individualizada atendiendo a las características particulares de cada paciente. Debemos seguir progresando en este interesante viaje, en el que sin duda nos sorprenderán nuevas dificultades, pero al superarlas, encontraremos el mejor camino para seguir avanzando.

El artículo de revisión de Juan Torrado, del grupo de Luis Guzmán (Richmon, Virginia, EEUU), repasa detalladamente los principales hitos ocurridos en el ICP durante estas 4 décadas (3). En él se explican los 4 avances más significativos, que han representado verdaderos cambios de paradigma y que muchos han considerado como auténticas "revoluciones" dentro de la cardiología intervencionista. La angioplastia simple con balón, los stents metálicos convencionales (ST), los stents farmacoactivos (STF) y los dispositivos vasculares bioreabsorbibles (DVB), sin duda, representan los hitos más importantes

del ICP hasta el momento (3). Estos avances se explican atendiendo a su influencia sobre los 3 fenómenos clave desde el punto de vista patofisiológico a los que antes hemos aludido: la reestenosis, la trombosis y el sangrado (3). Hay que destacar que esta revisión incorpora unas excelentes ilustraciones que resumen, de forma muy didáctica, todas las fases evolutivas del ICP y de la reparación vascular (3).

La primera angioplastia coronaria con balón, realizada por Andreas Grüntzing en 1977, representó el nacimiento del ICP (2,4). Los buenos resultados de esta técnica favorecieron su utilización en casos progresivamente más complejos pero dos limitaciones importantes, el riesgo de oclusión vascular aguda y el de reestenosis tardía, limitaron su mayor expansión inicial (2,4). Ambos problemas condicionaron que, una década después, se introdujeran los ST coronarios metálicos convencionales que lograron reducir de forma significativa ambos problemas (5,6). Inicialmente los ST fueron reservados para el tratamiento de complicaciones agudas de la angioplastia con balón (4-6). Los ST garantizaban un excelente resultado angiográfico inmediato y evitaban el problema de la disección coronaria. Sin embargo, al ser metálicos, eran inherentemente trombogénicos y este riesgo persistía a pesar de utilizarlos con diferentes combinaciones de fármacos antitrombóticos (5-8). La introducción y optimización de la doble terapia antiagregante y la mejoría en las técnicas de implantación (con la utilización sistemática de altas presiones de inflado) permitieron reducir de forma drástica el riesgo de trombosis aguda y subaguda (7,8). Debemos recordar que los ST producen un mayor daño vascular y, consecuentemente, inducen una mayor respuesta de hiperplasia neointimal que la angioplastia simple con balón (6). Sin embargo, la mayor ganancia luminal aguda del ST compensa con creces la reducción luminal tardía causada por la hiperplasia neointimal. De esta forma, el beneficio neto, en cuanto a luz final en el seguimiento, es claramente favorable a los ST (6). Además, los ST previenen tanto el retroceso elás-

tico precoz como tardío, factores que también limitaban los resultados de la angioplastia simple con balón. Estos fenómenos condicionan que los resultados angiográficos precoces y tardíos del ST sean superiores a la angioplastia con balón (5,6).

Los ST farmacoactivos STF representaron, hace ya dos décadas, otra verdadera revolución en la cardiología intervencionista (9). Los STF consiguen los mismos resultados mecánicos que los ST metálicos convencionales pero, al incorporar una potente droga antiproliferativa (inicialmente sirolimus y paclitaxel), reducen de forma drástica la hiperplasia neointimal. De hecho, en lesiones favorables la tasa de reestenosis durante el seguimiento era prácticamente despreciable y, en su momento, se consideró que estos dispositivos constituían el sueño del cardiólogo intervencionista hecho realidad (9). Sin embargo, los STF no eliminaban por completo la posibilidad de reestenosis tardía especialmente cuando se utilizaban en el tratamiento de pacientes con características clínicas y anatómicas cada vez más complejas (9-10). Por otro lado, la drástica inhibición de la proliferación neointimal de los STF tenía como corolario un retraso en su endotelización. Este problema, el retraso de la reparación vascular, podría favorecer la aparición de una trombosis muy tardía (>1 año) del STF, circunstancia francamente excepcional con la angioplastia con balón o con los ST metálicos convencionales (8-10). La trombosis tardía y muy tardía del STF es muy rara pero de gran relevancia clínica ya que sus consecuencias pueden ser devastadoras. Este nuevo problema aconseja prolongar la duración del doble tratamiento antiplaquetario a 1 año y utilizar fármacos antiplaquetarios más potentes, para intentar proteger el periodo de tiempo durante el cual los STF todavía eran vulnerables (10). A su vez, esto aumentó el riesgo de sangrado. En este escenario de duda se produjo una disminución temporal en el grado de penetración de los STF en la práctica clínica (9,10).

El desarrollo de STF de segunda generación, con plataformas más finas y resistentes (por ejemplo de cromocobalto) y con polímeros más biocompatibles (por ejemplo ejemplo fluoropolímeros), completamente biodegradables, o incluso sin polímero y, además, con fármacos mucho más evolucionados (derivados limus), logro superar las limitaciones de los STF de primera generación (9,10). Podemos resumir este cambio diciendo que los STF de segunda generación son más eficaces (reducción riesgo de reestenosis) y seguros (reducción del riesgo de trombosis) que los STF de primera generación (11). Aunque algunos de los STF más recientes ya han sido etiquetados incluso como de tercera generación la verdad es que sus aportaciones reales sobre algunos STF de segunda generación, todavía no están del todo claras (9).

Una estrategia muy utilizada en estos nuevos STF es administrar el fármaco mediante polímeros totalmente

biodegradables (9,10). Así, una vez realizada su función el polímero desaparece por completo de la pared vascular en la que únicamente quedara el armazón metálico. La idea es evitar posibles complicaciones derivadas de la presencia indefinida del polímero en la pared vascular, especialmente cuando este polímero no es totalmente biocompatible. Algunos estudios habían detectado ocasionales reacciones tóxicas vasculares, con inflamación local y fenómenos de alergia al polímero, que en algunos pacientes producía una mala-aposición adquirida del dispositivo y que eventualmente favorecía la aparición de trombosis muy tardía en los STF de primera generación. Aunque tanto desde el punto de vista conceptual como patofisiológico estos nuevos STF con polímero biodegradable son muy atractivos, su beneficio clínico todavía sigue siendo controvertido. De hecho, muchos estudios no han logrado demostrar una reducción en el riesgo de trombosis tardía con respecto a los STF con polímero permanente más aceptados. En otros estudios, aunque la tasa global de trombosis del stent es similar, con la utilización de algunos de los nuevos STF con polímero biodegradable se ha detectado ya un beneficio en cuanto a la trombosis muy tardía. Probablemente todavía es necesario un mayor tiempo de seguimiento para confirmar estas expectativas (9,10). En la misma situación se encuentran los STF sin polímero, que permiten administrar la droga directamente desde la plataforma metálica. El concepto no solo es muy atractivo sino que su seguridad y eficacia también ha sido demostrada. Sin embargo, de nuevo hacen falta nuevos estudios para conocer si sus resultados clínicos son superiores a los STF con polímero permanente (9).

La última revolución en el intervencionismo coronario ha sido la aparición, hace muy pocos años, de los DVB (12,13). Estos dispositivos terminan desapareciendo completamente de la pared vascular una vez que han cumplido su función temporal de andamiaje y administración local del fármaco. De esta forma el segmento coronario tratado quedaría finalmente libre de todo cuerpo extraño. Teóricamente, el segmento vascular tratado conseguiría restaurar las funciones fisiológicas de vasodilatación o vasoconstricción ante diferentes estímulos. Además, también podría reaccionar de nuevo y adaptarse crónicamente a los cambios en las condiciones de flujo y las fuerzas locales de cizallamiento. Teóricamente esto permitiría recuperar algunos aspectos positivos de la fisiología vascular como el remodelado arterial e incidir favorablemente en la regresión de la placa de ateroma. Por otro lado la desaparición de sus elementos estructurales liberaría a las ramas laterales "enjauladas" durante su implantación y evitaría problemas de elementos del dispositivo protruyendo crónicamente en los ostium coronarios o permanentemente mal adosados sobre la pared vascular. Finalmente, la visualización de la anatomía coronaria con técnicas de imagen no invasivas no

estaría limitada por los importantes artefactos generados por los stents metálicos (9,12).

Existen varios tipos de DVB, pero el más desarrollado y estudiado ha sido el DVB con un polímero y plataforma derivados del ácido poliláctico (9,12,13). Este DVB polimérico se termina hidrolizando y degradando mediante el ciclo de Krebs en CO_2 y H_2O . Los primeros registros de este DVB en pacientes cuidadosamente seleccionados mostraron unos excelentes resultados clínicos. Sin embargo, ya desde el principio de su utilización se apreció que, por el mayor grosor de sus elementos (necesario para lograr una fuerza radial similar a la de los stents metálicos) y sus características plásticas, era menos tolerantes (incluso presentaban fenómenos de fractura) ante errores en la implantación o dificultades en anatomías complejas, por lo que su planificación y manejo debían de ser especialmente cuidadosos. Posteriormente, diferentes estudios aleatorizados que compararon *head-to-head* sus resultados clínicos con los obtenidos con los mejores STF disponibles, también mostraron resultados muy similares en cuanto a eficacia y seguridad. Sin embargo, a medida que el tiempo de seguimiento de estos estudios fue mayor y, sobre todo, al poder evaluar conjuntamente todos los datos disponibles de los estudios realizados en meta-análisis adecuados se apreció que estos DVB obtenían unos resultados ligeros –pero significativamente– inferiores a los obtenidos con los STF de última generación (14,15). Así, se demostró de forma convincente que los DVB proporcionaban resultados angiográficos agudos y tardíos ligeramente inferiores. Mucho más preocupante fue la constatación de que, clínicamente, estos DVB se asociaban a una mayor necesidad de revascularización de la lesión tratada y, sobre todo, a una mayor tasa de trombosis (14,15). La sorpresa fue que el riesgo de trombosis no solo fue mayor durante el primer año, sino también posteriormente (16). Parece que en la clínica estos dispositivos tardan más en desaparecer de la pared del vaso de lo que se estimaba. Además su disolución programada ocasionalmente puede favorecer fenómenos de desmantelamiento de parte de sus estructuras en la luz vascular, lo que explicaría el mayor riesgo de trombosis tardía (16). Todo ello finalmente condicionó la retirada del mercado de este primer DVB polimérico. Sin embargo, esta estrategia de tratamiento sigue estudiándose muy activamente hoy en día con dispositivos desarrollados con diferentes tecnologías y también se esperan nuevas generaciones del DVB polimérico inicial. Otros DVB, que no son poliméricos sino basados en metales biocorrosibles (como el magnesio), están actualmente disponibles para uso clínico. A pesar de la decepción y preocupación causada por los malos resultados antes descritos siguen en marcha diferentes estudios para conocer mejor el valor real de esta nueva modalidad terapéutica. Para algunos críticos esta ha sido una revolución fallida mientras que otros in-

vestigadores más optimistas piensan que es una revolución todavía pendiente de completar (3).

En definitiva el ICP ha progresado de forma impresionante en estas últimas 4 décadas en gran medida debido a los avances descritos en la estrategia de tratamiento de las lesiones coronarias. Actualmente la angioplastia simple con balón se reserva únicamente para las contadas ocasiones en las que el operador prefiere no implantar un stent aunque esta técnica ha adquirido un renovado interés con la aparición de los balones farmacoactivos especialmente efectivos en el tratamiento de la reestenosis del stent (17). En la inmensa mayoría de los pacientes la técnica de elección es la implantación de un STF metálico de última generación (1,10). La seguridad y eficacia de estos dispositivos los convierten en el tratamiento de elección incluso para los pacientes con alto riesgo de sangrado en los que hasta hace poco tiempo se preferían los ST metálicos convencionales (10). Actualmente el uso rutinario de los DVB no puede recomendarse en la práctica clínica atendiendo a la evidencia disponible si bien pueden utilizarse dentro de estudios controlados de investigación.

Pero, aparte de los avances en las estrategias de tratamiento de las lesiones coronaria, también hemos asistido a importantes avances en el diagnóstico de la enfermedad coronaria que han ayudado a optimizar los resultados de la ICP. Las técnicas de fisiología intracoronaria nos permiten valorar con exactitud la repercusión funcional de las estenosis coronarias epicárdicas (18). Esto ha permitido diferir de forma segura el tratamiento de lesiones que no son hemodinámicamente significativas (18). A modo de homenaje histórico debemos recordar aquí que en las primeras angioplastias con balón también se medían inicialmente los gradientes translesionales antes y después de la dilatación (2,4). Por otra parte, las técnicas de imagen de diagnóstico intracoronario nos han permitido estudiar mejor el sustrato patofisiológico en la placa de ateroma subyacente y optimizar los resultados de la intervención. La ya clásica ecografía intravascular nos enseñó la importancia de optimizar los resultados morfológicos del stent durante la implantación. Más recientemente la tomografía de coherencia óptica –con una resolución 10 veces mayor– nos permite identificar incluso mínimas anomalías estructurales durante el ICP. Estas técnicas se han demostrado especialmente útiles para diagnosticar y corregir los problemas causantes del fracaso de los stents, tanto la reestenosis como la trombosis (10). Además, con la tomografía de coherencia óptica podemos visualizar, no solo la proliferación de la hiperplasia neointimal, sino también la formación de placas de ateroma dentro del stent (neointerioresclerosis) que parecen ser una causa importante de trombosis muy tardía (19-21).

No podemos acabar sin resumir las mejorías en el tratamiento antiagregante y en las estrategias encaminadas a reducir el riesgo de sangrado. El riesgo de sangrado a

nivel de la zona de acceso vascular se ha reducido drásticamente con el uso generalizado de la vía radial, tanto en procedimientos diagnósticos como durante el ICP (1). Al mismo tiempo el uso de nuevos fármacos antiagregantes, como el ticagrelor y prasugrel, ha permitido reducir de forma importante las complicaciones isquémicas (10). La duración óptima del doble tratamiento antiagregante sigue siendo motivo de debate y de intensa investigación. Así, con los últimos STF disponibles el tiempo que es necesario mantener este tratamiento (por motivo del propio dispositivo) es cada vez menor (9,10). Sin embargo, de forma simultánea se están generando nuevas evidencias sobre el posible valor de utilizar fármacos antiagregantes más potentes o de mantenerlos durante más tiempo en diferentes subgrupos de pacientes con síndrome coronario agudo. En pacientes con infarto agudo de miocardio previo prologar la doble antiagregación más de un año reduce significativamente el riesgo isquémico aunque a expensas de aumentar el riesgo de sangrado (10,22). En este sentido se ha propuesto la utilización de escalas específicas de riesgo (tanto de riesgo isquémico

como de riesgo de sangrado) que ayuden a tomar decisiones clínicas sobre la duración del tratamiento antiagregante de una forma más individualizada (22). El objetivo final sería avanzar hacia una medicina personalizada (22).

El viaje del ICP continúa y las expectativas son inmejorables (3). Aunque como bien señalan Torrado et al (3) tenemos bien identificados los riesgos que se encuentran escondidos en Charybdis y Scylla, estos nos siguen acechando, por lo nunca debemos de bajar la guardia. Además, durante este viaje deberemos seguir muy atentos para identificar la aparición de nuevos peligros, detectarlos precozmente, y afrontarlos con éxito.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Fernando Alfonso. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP). Madrid. España. c/ Diego de León 62. Madrid 28006. Madrid. España. Correo electrónico: falf@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Serrador Frutos AM, Jiménez-Quevedo P, Pérez de Prado A, Pan Álvarez-Ossorio M. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 26th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2016). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Dec;70(12):1110-1120.
- Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
- Torrado J et al. Reestenosis, trombosis del stent y complicaciones hemorrágicas. *JACC en Español*. Referencia cruzada.
- Alfonso F, Scheller B. State of the art: balloon catheter technologies - drug-coated balloon. *EuroIntervention*. 2017 Aug 25;13(6):680-695.
- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al., Benestent Study Group. A comparison of balloonexpandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
- Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
- Alfonso F. The "vulnerable" stent why so dreadful? *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 24;51(25):2403-6.
- Alfonso F. New drug-eluting stents: polymer-free, biodegradable polymers or bioabsorbable scaffolds? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Jun;66(6):423-6.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
- Alfonso F, Fernandez C. Second-generation drug-eluting stents. Moving the field forward. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun 28;58(1):26-9.
- Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*. 2011 Feb 22;123(7):779-97.
- Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW; ABSORB III Investigators. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015 Nov 12;373(20):1905-15.
- Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, Schunkert H, Fusaro M, Kimura T, Kastrati A. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):537-44.
- Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, Gao R, Ellis SG, Kereiakes DJ, Onuma Y, Simonton C, Zhang Z, Stone GW. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet*. 2017 Aug 19;390(10096):760-772.
- Alfonso F, Cuesta J. Very Late Bioresorbable Vascular Scaffold Thrombosis: Smoke or Fire? *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Jan 9;10(1):38-41.
- Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2659-73.
- Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, Engström T, Kääb S, Dambink JH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Fröbert O, Kala P, Linke A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irimpen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbühler M, Jüni P, De Bruyne B; FAME 2 Investigators. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):250-259.
- Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1314-22.
- Joner M, Koppa T, Byrne RA, Castellanos MI, Lewerich J, Novotny J, Guagliumi G, Xhepa E, Adriaenssens T, Godschalk TC, Malik N, Alfonso F, Tada T, Neumann FJ, Desmet W, Ten Berg JM, Gershlick AH, Feldman LJ, Massberg S, Kastrati A; Prevention of PRESTIGE Investigators. Neoatherosclerosis in Patients With Coronary Stent Thrombosis: Findings From Optical Coherence Tomography Imaging (A Report of the PRESTIGE Consortium). *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Jul 23;11(14):1340-1350.
- Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, Johnson TW, Holm NR, Onuma Y, Radu MD, Joner M, Yu B, Jia H, Meneveau N, de la Torre Hernandez JM, Escaned J, Hill J, Prati F, Colombo A, di Mario C, Regar E, Capodanno D, Wijns W, Byrne RA, Guagliumi G; ESC Scientific Document Group. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions: Endorsed by the Chinese Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018 May 22. doi: 10.1093/eurheartj/ehy285. [Epub ahead of print]
- Alfonso F, Jiménez-Borreguero LJ. Optimizing dual antiplatelet therapy duration after myocardial infarction: evidence-based, precision, or personalized medicine? *Eur Heart J*. 2017 Apr 7;38(14):1056-1059.