

¿Está justificado el uso sistemático de stents con fármacos? Argumentos a favor

Mariano Valdés Chávarri

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

La eficacia de los *stents* liberadores de fármacos medida por la pérdida tardía de luz, el porcentaje de volumen neointimal, la reestenosis, la revascularización de la lesión tratada y los eventos cardíacos mayores es significativamente mejor que la de los *stents* convencionales. La incidencia de la trombosis y aneurismas coronarios es similar. Aunque hay un ligero aumento no significativo de las aposiciones incompletas tardías, éstas no conducen a un aumento de los eventos clínicos. A pesar de diferentes argumentaciones contra su uso sistemático, en la actualidad sólo los costes limitan su uso generalizado.

Palabras clave: Stents liberadores de fármacos. Sirolimus. Paclitaxel. Eficacia. Efectos secundarios.

Is Systematic Use of Drug-Eluting Stents Justified? Arguments in Favour

The efficacy of drug-eluting stents measured as the late loss, percentage neointimal volume, restenosis, target lesion revascularization and major cardiac events is significantly better than that of bare metal stents. The incidence of thrombosis and aneurysms is similar. Although there is a slight increase in late malapposition, this is not followed by an increase in cardiac events. Despite the arguments against the routine use of drug-eluting stents, their cost is the only limiting factor for their unidespread use.

Key words: Drug-eluting stents. Sirolimus. Paclitaxel. Efficacy. Side effects.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Nadie discute hoy día el papel fundamental que los *stents* han tenido en el desarrollo de la moderna cardiología intervencionista. A partir de la publicación de los 2 amplios estudios BENESTENT y STRESS en 1994^{1,2}, a pesar de que trataron lesiones de al menos 3 mm y de una longitud máxima de 15 mm, lesiones muy simples y no representativas de más del 20% de la práctica diaria habitual, la «*stent*-manía» se extendió de forma imparable y el aforismo «*just stent it*» hizo que en la práctica se implantara un *stent* en todas las lesiones en las que se pudiera. Sin embargo, las diferencias con respecto al balón, aunque espectaculares para la época, dejaban una tasa de reestenosis a los 6 meses del 22-31%, una tasa de nueva revascularización en la lesión tratada (RLT) y supervivencia libre de eventos muy mejorable e incluso no hubo diferencias significativas para los eventos isquémicos.

No podía resultar extraño que en estas décadas de continua mejora se barajaran numerosas opciones encaminadas a eliminar, o al menos disminuir considerablemente, esa alta tasa de reestenosis, que en lesiones menos favorables llegaba al 60-70%. Dos ejemplos son los trabajos de 2 grupos españoles que presentan sus primeras experiencias en este número de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA^{3,4}. No es el objeto de este trabajo revisar las numerosas opciones utilizadas para el control de la reestenosis ni incluso las realizadas con *stents*⁵⁻⁸. Tampoco lo es revisar las distintas formulaciones de los *stents* liberadores de fármacos (ST-F) o sus estudios positivos y negativos, sino si los actualmente disponibles, Cypher de Johnson & Johnson y Taxus de Boston Scientific, tienen las suficientes seguridad y eficacia como para ser utilizados de manera sistemática en vez de los *stents* convencionales.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS

Desde las dos primeras publicaciones de implantes humanos de Sousa y Serruys^{9,10} se han publicado estudios aleatorizados con sirolimus, como el RAVEL¹¹⁻¹³,

Correspondencia: Dr. M. Valdés Chávarri.
Portillo de San Antonio, 8, 5.º D. 30005 Murcia. España.
Correo electrónico: valdeschavarri@valdeschavarri.e.telefonica.net

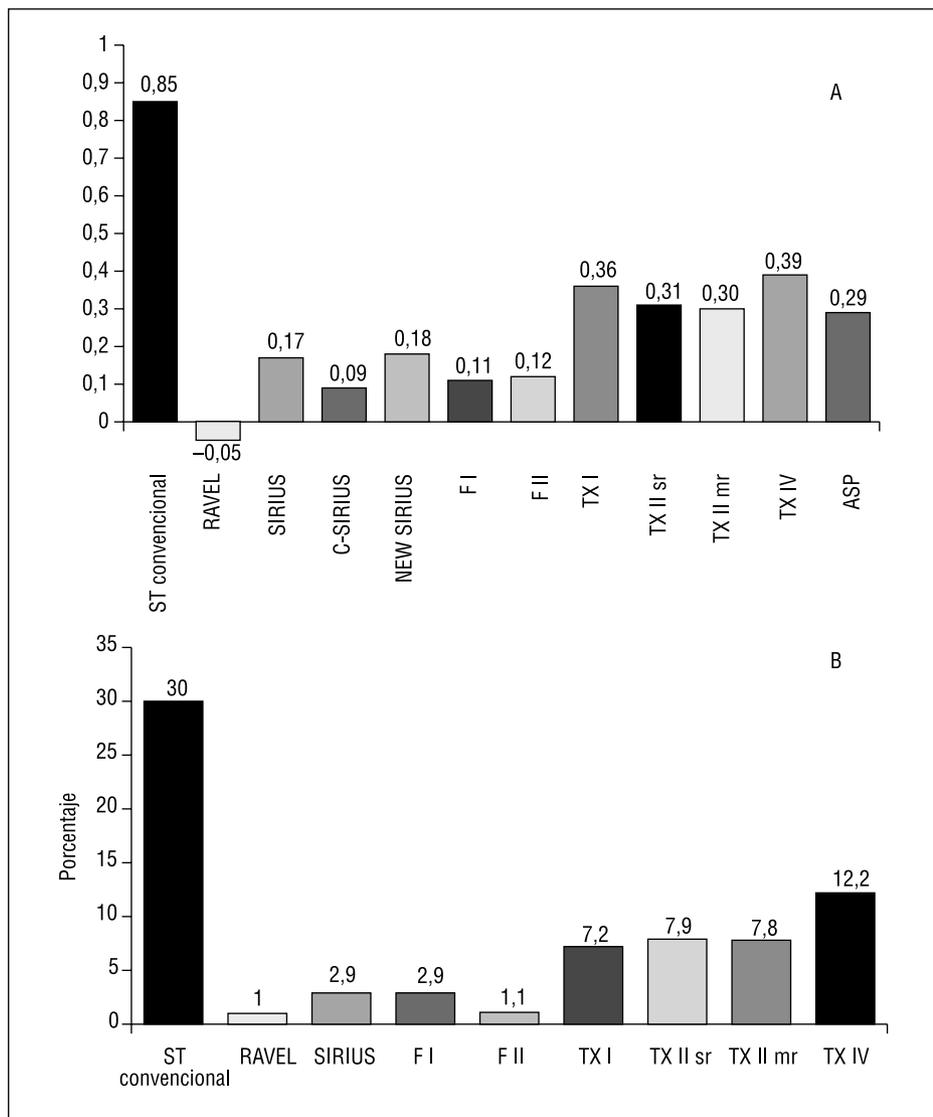


Fig. 1. Eficacia comparativa entre *stent* (ST) convencional y diferentes estudios aleatorizados con ST-F (*stent* liberador de fármaco). Parámetros con ultrasonidos. A: pérdida tardía de la luz. B: porcentaje de volumen de neointima. F I: FUTURE I; F II: FUTURE II; TX I: TAXUS I; TX II sr: TAXUS II slow release; TX II mr: TAXUS II moderate release; TX IV: TAXUS IV; ASP: ASPECT.

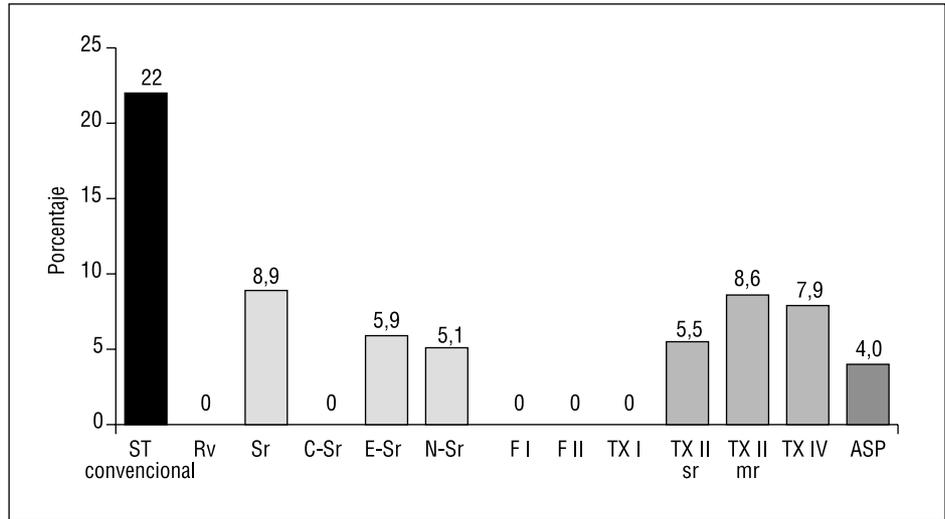
SIRIUS¹⁴ y E-SIRIUS¹⁵, y registros como el RESEARCH^{16,17} y los de reestenosis intra-*stent* de São Paulo¹⁸ y Rotterdam¹⁹. Con paclitaxel en polímero se han publicado los estudios TAXUS I²⁰, II²¹ y IV²² y el ASPECT con paclitaxel encapsulado sin polímero²³⁻²⁵. En diferentes congresos se han presentado nuevos estudios aleatorizados, como el C-SIRIUS²⁶ con sirolimus, FUTURE con everolimus²⁶⁻²⁸, TAXUS IV con paclitaxel en polímero^{29,30}, o subanálisis o seguimientos de los ya publicados, SIRIUS^{31,33}, E-SIRIUS^{34,35} y RAVEL³⁶, registros como el E-CHYPHER³⁷, WISDOM³⁸, RESEARCH³⁹, el suizo⁴⁰, el alemán⁴¹, así como numerosas publicaciones de diferentes centros con distintas lesiones tratadas: troncos^{42,43}, bifurcaciones^{44,45}, puentes de safena^{46,47}, reestenosis intra-*stent*⁴⁸⁻⁵¹, oclusiones totales^{52,53}, multivaso⁵⁴, vasos pequeños^{55,56}, vasos > 36 mm⁵⁷ e infarto agudo de miocardio (IAM)^{58,59}.

Si comparamos los datos de la fase inicial, entre los estudios BENESTENT y STRESS se incluyó a 923 pacien-

tes. En la actualidad, en estudios aleatorizados se ha incluido a 1.598 con sirolimus, 625 con paclitaxel en polímero y 177 con paclitaxel encapsulado, con un total de 2.400 pacientes. Si añadimos los estudios aleatorizados presentados en congresos, con 100 pacientes en el C-SIRIUS y 1.326 en el TAXUS IV, la cifra de pacientes incluidos ascendería a 3.826, frente a los 923 de los iniciales *stents* convencionales. Pero no sólo el número, sino también sus características basales. Ya vimos que las lesiones de los estudios BENESTENT y STRESS eran ≥ 3 mm y de 15 mm de longitud, similares a las del TAXUS I y II (3-3,5 y ≤ 12 mm, respectivamente), algo más fáciles que en el RAVEL (2,5-3,5 mm con un *stent* de 18 mm) pero no comparables con las lesiones del E-SIRIUS (2,5-3,5 y 15-30 mm), el C-SIRIUS (hasta 32 mm de longitud), ni TAXUS IV (2,5-3,5 y hasta 28 mm).

Es cierto que los datos de los que disponemos con los *stents* convencionales no pueden compararse globalmente con los que tenemos hoy día con ST-F, pero

Fig. 2. Eficacia comparativa entre *stent* (ST) convencional y diferentes estudios aleatorizados con ST-F (*stent* liberador de fármaco). Reestenosis angiográfica. ASP: ASPECT; C-Sr: C-SIRIUS; E-Sr: E-SIRIUS; F I: FUTURE I; F II: FUTURE II; N-Sr: NEW SIRIUS; Rv: RAVEL; Sr: SIRIUS; TX I: TAXUS I; TX II sr: TAXUS II slow release; TX II mr: TAXUS II moderate release; TX IV: TAXUS IV.



a pesar de todo es bueno recordar que el número de estudios aleatorizados que apoyan el uso de los *stents* convencionales frente a balón no son demasiado numerosos: 10 para oclusiones totales, 2 en safenas, 6 en vasos pequeños, 2 en vasos largos, 2 para descendente anterior proximal, uno para reestenosis y 11 para IAM, con un número total de pacientes que, salvo el IAM, en el que se incluyó a más de 4.500, está por debajo de 1.500 y en 4, correspondientes a las safenas, lesiones largas, descendente anterior proximal y reestenosis, no llegan en total ni a los 500 pacientes. Además, salvo los estudios BENESTENT y STRESS, publicados en 1994, el resto fue publicado entre los años 1998 y 2000, lo que no impidió que, en la mayoría de los casos, los *stents* convencionales se estuvieran ya utilizando de forma sistemática en la práctica habitual⁶⁰. Los estudios aleatorizados acabaron confirmando lo que se observaba en la práctica habitual y su falta no impidió su utilización.

Se han utilizado 2 tipos de parámetros, angiográficos y clínicos, para valorar la eficacia de cualquier tipo de *stent*. Con los parámetros angiográficos o utilizando ultrasonidos se determina la pérdida tardía de la luz y el porcentaje de volumen neointimal, así como la reestenosis. Los parámetros clínicos utilizan la RLT y los eventos cardíacos mayores (ECM). Como se puede observar, la pérdida tardía de luz varía entre 0,85 y 1 mm para los *stents* convencionales, mientras que no llega a 0,20 mm con la familia limus y a 0,40 mm con el paclitaxel. Algo parecido ocurre con el porcentaje de volumen neointimal, con valores del 30% para los *stents* convencionales frente a menos del 3% para la familia limus y del 13% para el paclitaxel (fig. 1). Sin embargo, al comparar la reestenosis, entendida como > 50%, las cifras son muy parecidas para ambas familias, en torno al 22% para los *stents* convencionales y por debajo del 9% en los ST-F (fig. 2). En las lesiones más favorables, similares a las incluidas en los estudios BE-

NESTENT y STRESS, los valores son todavía más bajos, con un 0% tanto en el RAVEL como en el FUTURE I y II y TAXUS I. Esto hizo concebir inicialmente el sueño perseguido de reestenosis cero⁶¹, pero en las lesiones más similares a las encontradas en la práctica habitual los porcentajes ascienden al 8%. Es importante señalar esta diferencia entre los valores de proliferación neointimal y la reestenosis final. Todo parece apuntar a que mientras no se alcanza un determinado valor de proliferación intimal, la reestenosis angiográfica no se produce. Por ello, a pesar de una mayor capacidad de inhibición con sirolimus y everolimus, al final, la reestenosis angiográfica es semejante.

Del subanálisis de las reestenosis en ST-F parecen desprenderse algunas consecuencias. En primer lugar, a diferencia del patrón de reestenosis cuando las lesiones son tratadas con *stents* convencionales, en las que predominan los tipos difuso, proliferativo y las oclusiones completas, con los ST-F el patrón de reestenosis es focal en el 87%, es decir, la reestenosis intra-*stent* es considerablemente más benigna que con los *stents* no recubiertos, y esto sucede por igual con el uso de sirolimus o de paclitaxel^{62,63}. En segundo lugar, la reestenosis post-*stent*, que con los *stents* convencionales guardaba una relación directa con la longitud del *stent* implantado pasando de un 29,7% con *stents* de 8 mm a un 52,4% cuando la longitud total de *stent* es de 40 mm, se pierde también con los ST-F, de forma que es del 1,7% en longitudes de 8 mm pero sólo aumenta al 6,5% si la longitud total llega a los 40 mm. En tercer lugar, a diferencia de los *stents* convencionales, que en mujeres, diabéticos, *stents* múltiples y vasos pequeños, entre otros, aumentaban de forma clara el porcentaje de reestenosis, al usar los ST-F, las tasas de reestenosis angiográfica están prácticamente igualadas en todo tipo de lesiones.

Con respecto a los resultados clínicos (fig. 3), la RLT es del 20% con los *stents* convencionales y de

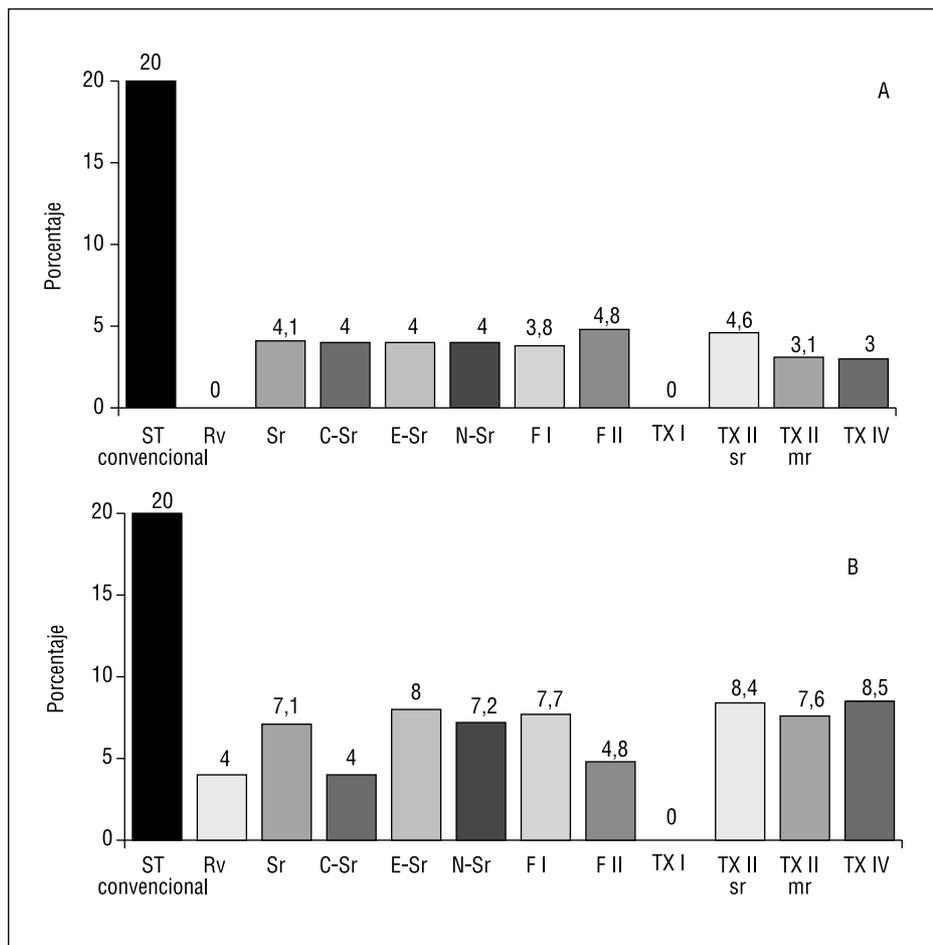


Fig. 3. Eficacia comparativa entre *stent* (ST) convencional y diferentes estudios aleatorizados con ST-F (*stent* liberador de fármaco). Valores clínicos. A: revascularización de la lesión tratada (RLT). B: eventos cardíacos mayores. C-Sr: C-SIRIUS; E-Sr: E-SIRIUS; F I: FUTURE I; F II: FUTURE II; N-Sr: NEW SIRIUS; Rv: RAVEL; Sr: SIRIUS; TX I: TAXUS I; TX II sr: TAXUS II slow release; TX II mr: TAXUS II moderate release; TX IV: TAXUS IV.

menos del 5% con los ST-F, sin diferencias entre ambos grupos farmacológicos, además de ser independiente de las características lesionales, al igual que sucedía con la reestenosis angiográfica. Con respecto a los ECM, de nuevo se obtiene tasas superiores al 20%

para los *stents* convencionales y por debajo del 9% para los ST-F, y prácticamente similares en ambas familias farmacológicas.

Por tanto, resulta evidente y se ha demostrado con claridad que los ST-F de sirolimus y paclitaxel con po-

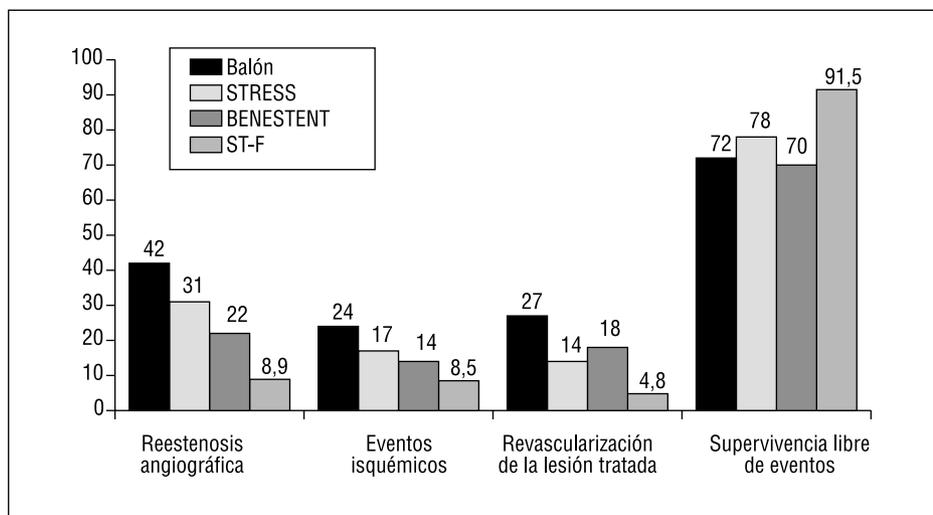


Fig. 4. Comparación de los resultados clínicos y angiográficos entre balón, *stent* convencional en los estudios BENESTENT y STRESS y ST-F (*stent* liberador de fármaco) de los estudios aleatorizados.

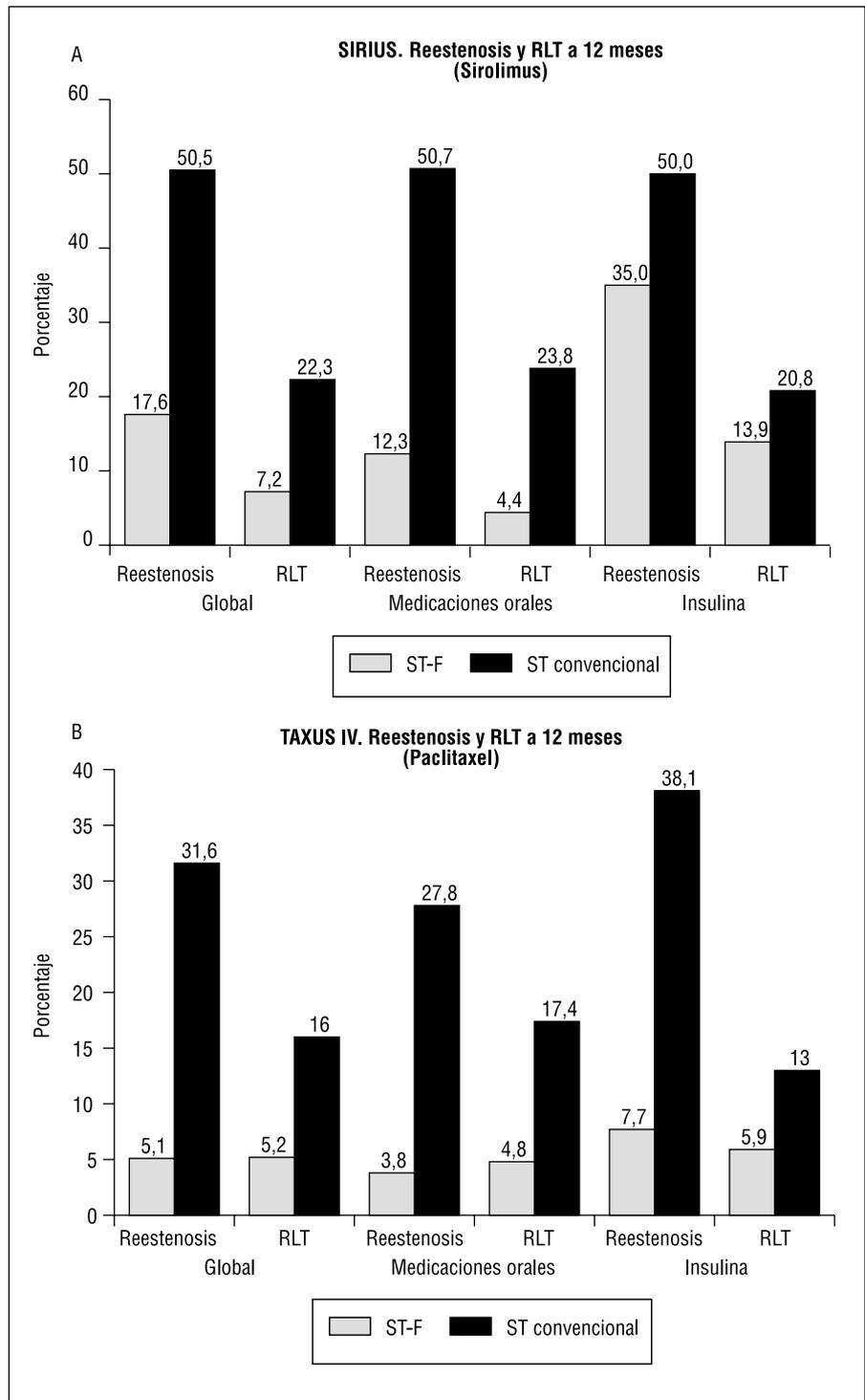


Fig. 5. Incidencia de reestenosis y revascularización de la lesión tratada (RLT) en el SIRIUS y el TAXUS IV a 12 meses en pacientes diabéticos. ST-F: *stent* liberador de fármacos; ST: *stent*.

límero producen una significativa menor proliferación neointimal, reestenosis angiográfica, RLT y eventos isquémicos mayores, y una mayor supervivencia libre de eventos que los *stents* convencionales (fig. 4). A pesar del menor número de pacientes estudiados hasta el momento, con everolimus y paclitaxel encapsulado sin polímero se obtienen unos resultados semejantes a los dos anteriormente citados, comercializados y con fre-

cuencia utilizados en nuestro medio.

Si la eficacia es importante, no lo es menos su seguridad. A este respecto, debemos mencionar tres apartados: las trombosis, las apocisiones incompletas y los aneurismas.

La trombosis es, quizá, la complicación más temida y la que ha sembrado más dudas por los comentarios aparecidos en la prensa. Sin embargo, tanto en los es-

tudios aleatorizados como en los registros, la incidencia de trombosis aguda, subaguda o tardía no es mayor que la de los *stents* convencionales, que se cifra en el 1-2%⁶⁴.

La aposición incompleta no es un hecho infrecuente inicialmente si la medida del *stent* utilizado no es la correcta o la expansión resulta inadecuada. Dado que los ST-F liberan sustancias antiproliferativas e inmunodepresoras y que con ultrasonidos intracoronarios han podido observarse aposiciones incompletas tardías que no estaban inicialmente, se creyó que un remodelamiento positivo por debilitamiento de la adventicia podría ser la causa y la trombosis tardía su consecuencia, lo que se ha publicado de manera esporádica en la bibliografía. A pesar de que la incidencia de aposiciones incompletas tardías es mayor con los ST-F, aunque parece que va disminuyendo (1,1% en el TAXUS IV frente a 8,5% del TAXUS II y 8,7% del SIRIUS, probablemente por la mejor técnica de liberación), en ningún caso su presencia se ha relacionado con trombosis tardía del *stent* ni con eventos cardíacos mayores⁶⁵.

Con respecto a los aneurismas, dilatación localizada en el lugar del implante con riesgo de rotura, los datos demuestran que, inicialmente, la incidencia es la misma con ST-F que con *stents* convencionales, del 0,5-0,7%; asimismo, en el seguimiento, la incidencia es mayor con *stents* convencionales (1 frente a 0,4%), aunque sin diferencias significativas; y, finalmente, de modo similar a la aposición incompleta, la existencia de aneurismas no se correlaciona con la aparición de trombosis del *stent* ni con eventos cardíacos mayores⁶⁶.

Por tanto, parece también demostrado que la seguridad de los ST-F es semejante a la de los *stents* convencionales, sin aumento de la incidencia de trombosis ni de aneurismas con un ligero aumento de la incidencia de aposición incompleta tardía, pero sin ninguna repercusión clínica.

¿POR QUÉ NO SE UTILIZAN, DADA LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DE EFICACIA Y SEGURIDAD?

A pesar de los datos aportados, su validez desde el punto de vista científico se sigue poniendo en entredicho. Se habla de que los estudios aleatorizados no representan la práctica diaria habitual, con lesiones mucho más sencillas y, por tanto, con tasas mucho más favorables. Además, faltan datos de muchas lesiones, los resultados tienen un seguimiento muy corto para estar seguro de que no aparece el fenómeno del *catch-up*, las propias guías de un grupo de expertos no los universalizan, nadie los utiliza al 100% y, por último, dados los costes de los ST-F, acabaremos con el sistema en bancarrota, por lo que sólo deben ser implantados en las lesiones de alto riesgo.

Con respecto al primer aspecto, varios registros se

han diseñado precisamente para obtener datos del mundo real. En el registro E-SIRIUS con ST-F de sirolimus³⁵ se han incluido 8.215 *stents* en vasos de 2,25-3,5 mm y lesiones de 8-33 mm. Además de 6.330 lesiones *de novo*, incluye 1.027 reestenosis, 172 safenas, 145 troncos proximales, 698 oclusiones completas y 702 lesiones bifurcadas. A pesar de la mayor complejidad de las lesiones, los resultados son comparables a los de los estudios aleatorizados, con una RLT del 7% y una supervivencia libre de eventos a los 6 meses del 92%. El registro RESEARCH, realizado en el Torax Center de Rotterdam³⁷ con 1.072 pacientes y 2.346 *stents*, incluyó 338 lesiones multivaso, 205 < 2,25 mm, 214 bifurcaciones, 312 con longitudes > 48 mm, 71 oclusiones totales, 51 troncos, 462 anginas inestables y 241 infartos agudos. A pesar de ello, la RLT sigue baja, con un 2,7% global, un 0% en el infarto y un 9,8% en las bifurcaciones. Algo parecido ocurre en el registro WISDOM con paclitaxel con polímero³⁸, con 778 pacientes y 968 *stents*, un 33% en diabéticos, un 18% en IAM, un 34% en angina inestable, < 2,5 mm en el 12%, > 30 mm en un 14% o tronco en un 15%. A los 6 meses, la cifra de RLT es del 3% y la de ECM del 4,3%; a los 12 meses, el 94% de los pacientes se encuentra libre de reintervención. Estos resultados confirman que, en la práctica diaria, los resultados son superponibles a los de los estudios aleatorizados, tanto en eficacia como en seguridad.

Con respecto a la falta de datos sobre algunas lesiones en concreto, como largas, vasos pequeños, lesiones ostiales, safenas, troncos, bifurcaciones, oclusiones totales o infartos, es verdad que no se dispone de estudios aleatorizados de todas las lesiones, como tampoco con los *stents* convencionales; sin embargo, como se puede observar en la bibliografía, hoy día existen estudios observacionales de todas las lesiones con resultados positivos. Mientras llegan los estudios, muchos de ellos en fase de inclusión de pacientes, cabe la espera o pensar que el efecto será semejante en mayor o menor grado en todas las lesiones. Dos situaciones particulares con gran componente proliferativo neointimal, como es el caso de los diabéticos y la reestenosis intra-*stent*, podrían aportar datos que confirmen que no tiene mucho sentido pensar que la inhibición de la proliferación neointimal será diferente para cada lesión.

Aunque no hay estudios realizados exclusivamente en diabéticos, al analizar los estudios SIRIUS y TAXUS IV, con un 25% de diabéticos, se observa que, aunque las tasas de reestenosis y RLT son claramente superiores a los no diabéticos, las diferencias con los controles siguen siendo espectaculares a favor de los ST-F, tanto en los tratados con medicación oral como con insulina (fig. 5). Sorprendentemente, los resultados en diabéticos tratados con insulina son mejores con paclitaxel que con sirolimus, así como la reestenosis con medicación oral, lo que puede deberse al limitado nú-

mero de pacientes tratados con insulina o a efectos adicionales del paclitaxel poco conocidos hasta el momento. Otro grupo con una alta capacidad proliferativa es el de reestenosis intra-*stent*. Sin embargo, aunque no hay ningún estudio aleatorizado finalizado, disponemos de 4 registros, un estudio comparativo⁶⁷ y numerosos estudios observacionales. En todos ellos, los resultados siguen siendo positivos, con grandes diferencias a favor de los ST-F frente a los resultados con los *stents* convencionales, cifras de RLT del 0% en la serie de São Paulo y del 10-20% en las restantes, y valores de reestenosis del 4% en la de São Paulo y del 12,5 y el 16% en el resto, muy por debajo de la obtenida con *stents* convencionales, que se sitúan entre el 40 y el 60%.

Con respecto al seguimiento corto con la posible aparición de una reestenosis más tardía, fenómeno del *catch-up*, los datos de que disponemos tampoco apoyan esta teoría. En el estudio FIM, de Sousa et al^{68,69}, en el seguimiento a 1 y 2 años, la luz intra-*stent* permaneció prácticamente igual y no hubo reestenosis tardías. En el seguimiento del TAXUS I, a los 24 meses, los eventos cardíacos mayores siguieron igual que a los 9 meses, con el 3,3 frente al 10% de los *stents* convencionales; la RLT fue del 0% y el volumen de hiperplasia neointimal no cambió (8,3 a los 6 meses y 9,7 a los 12 meses). Estos resultados son muy parecidos a los obtenidos en el TAXUS II y IV al año, con una supervivencia libre de eventos semejante y con diferencias con los *stents* convencionales que en vez de disminuir se amplían (del 8,8% a los 6 meses al 10,5% a los 12 en el TAXUS II y del 9,3 al 10,7% en el TAXUS IV), en el SIRIUS al año (una reducción de la RLT del 12,5% a los 9 meses y del 15,1% al año) y en el RAVEL, donde la supervivencia libre de RLT es, a los 2 años, del 97,5%, frente al 86,4% de los *stents* convencionales. Por tanto, ninguno de los estudios parece indicar que el efecto beneficioso se pierda con el tiempo, sino que, por el contrario, se mantiene y amplía.

Con respecto a unas guías de práctica, hay que recordar que son guías elaboradas tan sólo por 2 autores, O'Neill y Leon⁷⁰, no las guías consensuadas de una sociedad cardiológica, y que se han publicado hace más de 6 meses, por lo tanto, se han escrito hace casi 8 meses y los mismos autores, antes de la conclusión final, escriben: «debido a que muchos estudios están completos aunque no publicados, estos criterios pueden cambiar drásticamente en el próximo año». Claramente, en el año 2003 hemos asistido a las presentaciones del C-SIRIUS, E-SIRIUS, TAXUS IV, registro RESEARCH, así como a más de 100 comunicaciones que han cambiado la evidencia que teníamos hace un año.

Todavía tiene menos valor que se esgrima como argumento lo que se hace en Europa, España o Estados Unidos. Una cosa es la base científica de la evidencia y otra totalmente diferente lo que uno en cada lugar, y

en muchas ocasiones por circunstancias ajenas, acabe teniendo que hacer o dejar de hacer. La evidencia de los ST-F es clara y consistente, y no se modifica porque, por situaciones coyunturales, las más de las veces económicas y temporales, no puedan utilizarse *stents* convencionales con la frecuencia que sería deseable.

Antes de concluir, se hace necesario, aunque sea brevemente, mencionar el aspecto económico y la valoración de la relación coste/eficacia. Debemos reconocer que, hoy día, en España como en todo el mundo, el coste es el verdadero factor limitante de la utilización de estos *stents*. Si el coste del *stent* recubierto fuera igual al del no recubierto, esta controversia carecería de sentido y el implante de *stents* recubiertos sería universal y exclusivo. Si recordamos los costes de hace una década del material que empleamos hoy día podemos constatar que los precios de balones y *stents* se han reducido un 50-60%. Nada hace pensar que los ST-F sean una excepción. Esto dependerá primordialmente de su expansión y competencia, que obligará a la industria, como ya lo ha hecho, a replantearse sus precios con la aparición de nuevos *stents*. Por otra parte, nuestro sistema sanitario tendrá que plantearse, si fuera necesario, otras medidas de financiación acordes con el objetivo de garantizar una adecuada salud médica y teniendo en cuenta que el progreso de la medicina es tan rápido que una década actual corresponde a muchos siglos anteriores, por lo que los ST-F son sólo un peldaño más que dentro de pocos años habrá dejado paso a otros no menos costosos para la sociedad. Aunque los estudios realizados sobre coste/eficacia por Cohen et al en Estados Unidos⁷¹ y por Serruys del Torax Center en Rotterdam no son totalmente aplicables a nuestro medio, un primer análisis del RAVEL realizado por Lemos et al⁷² hallaba un incremento de tan sólo 166 euros en el tratamiento de estas lesiones, con una baja tasa de reestenosis con ST-F, lo que hace pensar que en otras lesiones con mayor incidencia de reestenosis, el coste/beneficio sería favorable para los ST-F. A pesar de estos estudios iniciales, se hace cada vez más necesario un análisis de coste/eficacia propio en nuestro sistema sanitario, no sólo de los ST-F, sino de muchos otros procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Mantener que, debido a los costes, sólo deberían implantarse en las lesiones de mayor riesgo, no tiene demasiado sentido, ya que precisamente en las lesiones más fáciles es donde se ha demostrado una reestenosis cero; por otra parte, no disponemos, a nivel individual, de ningún método fiable de cálculo de la incidencia de reestenosis de una determinada lesión.

CONCLUSIONES

En conclusión, creemos que los datos existentes en la bibliografía apoyan de forma evidente el uso de ST-F en cualquier paciente al que se ha decidido implantar un *stent*, con una seguridad al menos comparable a

la de los *stents* convencionales. El uso de los ST-F nos llevará indefectiblemente a ampliar sus indicaciones y a que lesiones previamente no subsidiarias de procedimientos percutáneos lo sean dentro de unos pocos años. Si con la introducción de los primeros *stents* metálicos se produjo una primera revolución comparable a la revascularización quirúrgica con safenas, sería lícito admitir que con la aparición de los ST-F se ha producido la segunda, sólo comparable con la revascularización quirúrgica arterial. La colaboración estrecha entre los políticos y profesionales sanitarios y la industria ha de hacer posible que los ST-F puedan ser implantados de modo universal a todos los pacientes con arteriosclerosis coronaria subsidiarios de revascularización percutánea.

BIBLIOGRAFÍA

- Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al, for the Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz R, Savage MP, Penn I, et al, for the Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- De la Torre JM, Burgos V, González-Enríquez S, Cobo M, Zueco J, Figueroa A, et al. *Stent* liberador de rapamicina en el tratamiento de lesiones coronarias con alto riesgo de reestenosis. Seguimiento clínico a 6 meses de los primeros 100 pacientes. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:116-22.
- Ruiz-Nodar JM, Frutos A, Carrillo P, Morillas P, Valero R, Rodríguez JA, et al. Utilización del *stent* recubierto de rapamicina en la revascularización de lesiones complejas: estudio con seguimiento clínico y angiográfico. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:123-9.
- Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part I. *Circulation* 2002;106:2734-40.
- Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part II. *Circulation* 2002;106:2859-66.
- Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology. Drug-eluting stents: Part I. *Circulation* 2003;107:2274-9.
- Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology. Drug-eluting stents: Part II. *Circulation* 2003;107:2383-9.
- Sousa EJ, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IMF, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries. A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103:192-5.
- Degertekin M, Serruys PW, Foley D, Tanabe K, Regar E, Vos J, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation. Long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2002;106:1610-3.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Hazashi EB, Perin M, et al, for the RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
- Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa E, Colombo A, et al, for the RAVEL Study Group. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (Randomized study with the sirolimus-eluting Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation* 2002;106:798-803.
- Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsh C, Guermontprey JL, Wijns W, et al, on behalf of the RAVEL Study Group. Angiographic findings of the multicenter randomized study with the sirolimus-eluting bx velocity balloon-expandable stent (RAVEL). *Circulation* 2002;106:1949-56.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald P, Holmes DR, O'Shaughnessy, et al, for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
- Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, García E, Schampaert E, et al, for the E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093-9.
- Lemos PA, Lee C-H, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis CA, et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2093-9.
- Saia F, Lemos PA, Lee CH, Arampatzis CA, Hoyer A, Degertekin M, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction. A clinical and angiographic study. *Circulation* 2003;108:1927-9.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Sousa AGMR, Feres F, Mattos LA, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis. A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;107:24-7.
- Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Smits PC, Van der Giesen WJ, Carlier SG, et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis. The first clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:184-9.
- Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerkens U, et al. TAXUS I. Six-and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38-42.
- Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al, for the TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-94.
- Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, Van der Giesen WJ, et al. TAXUS III Trial. In-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003;107:559-64.
- Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizer AE, Park S-W, Hong M-K, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003;348:1537-45.
- Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Song J-M, Han K-H, Kang D-H, et al. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries. A serial volumetric ultrasound analysis from the asian paclitaxel-eluting stent clinical trial (ASPECT). *Circulation* 2003;107:517-20.
- Mintz GS, Tinana A, Hong MK, Lee CW, Kim J-J, Feranot NE, et al. Impact of preinterventional arterial remodeling on neointimal hyperplasia after implantation of (non-polymer-encapsulated)paclitaxel-coated stents. A serial volumetric ultrasound analysis from the asian paclitaxel-eluting stent clinical trial (ASPECT). *Circulation* 2003;108:1295-8.
- Schampaert E. The canadian multicenter, randomized, double-blind trial of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo coronary artery disease [abstract]. *Circulation* 2003;108:3193.
- Costa RA, Lansky A, Mehran R, Tsuchiya Y, Cristea E, Negoita M, et al. Everolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions-angiographic follow-up of the FUTURE trial [abs-

- tract]. *Circulation* 2003;108:3191.
28. Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, Staberock M, Selbach G, Schmidt T, et al. First human experience using a new everolimus stent coating: procedural and six-month follow-up results of the FUTURE trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):1006-183.
 29. Stone G, Ellis S, Cox D, Hermiller J, O'Shaughnessey C, Mann JT, et al. The pivotal US study of the slow-rate release polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with de novo coronary lesions [abstract]. *Circulation* 2003;108:IV533.
 30. Ellis S, Stone G, Popma J, Weissman N, Hermiller J, Cox DA, et al. The TAXUS IV study: final angiographic results [abstract]. *Circulation* 2003;108:IV532.
 31. Kereiakes D, Moses JW, Leon MB, O'Shaughnessey C, Caputo R, Brown C, et al. Durable clinical benefits following CYPHER coronary stent deployment: SIRIUS study 2-year results [abstract]. *Circulation* 2003;108:IV532.
 32. Ako J, Morino Y, Honda Y, Sonoda S, Terashima M, Hassan A, et al. Effects of sirolimus-eluting stents in diabetics patients: volumetric intravascular ultrasound analysis from the SIRIUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):1198-80.
 33. Moses JW, Kereiakes D, Williams DO, Douglas J, Lambert C, Simonton C, et al. Should sirolimus-eluting stents be the new standard for left anterior descending artery? A SIRIUS substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):1198-279.
 34. Guagliumi G, Hoffman R, Schofer J, Musumeci G, Petronio AS, Reimers B, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double blind e-SIRIUS trial [abstract]. *Circulation* 2003;108:3185.
 35. Schofer J, Breithardt G, Gerslick A, Wijns W, García E, Kuntz R, et al. Nine-month subgroup analysis of the E-SIRIUS trial: direct stenting vs predilatation [abstract]. *Circulation* 2003;108:2431.
 36. Morice MC, Serruys P, Costantini C, Wuelfert E, Wijns W, Fajadet J, et al. on behalf of the RAVEL trial investigators. Two-year follow-up of the RAVEL study: a randomized study with the sirolimus-eluting bx velocity(tm) stent in the treatment of patients with de-novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):805-1.
 37. Guagliumi G, Sousa E, Urban P, Gershlick A, Schofer J, Lotan C, et al. Sirolimus-eluting stent in routine clinical practice: a 6-month follow-up report from the international E-CHYPHER registry [abstract]. *Circulation* 2003;108:2437.
 38. Abizaid A, Chan CH, Kaul U, Patel T, Tan HC, Sutandar Dr, et al. Real world evaluation of slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stents in native coronary arteries: the Wisdom International [abstract]. *Circulation* 2003;108:2436.
 39. Lemos PA, Saia F, Arampatzis CA, Hoyer A, Tanabe K, Degertekin M, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stent implantation in the real world reduces events compared with previous strategies using conventional bare stents. A study of 1200 consecutive patients from the RESEARCH registry [abstract]. *Circulation* 2003;108:2430.
 40. Igual M, Vettiger B, Amann P, Rickli H, Syed R, Vuillomenet A, et al. The Swiss registry for sirolimus eluting stents in complex coronary lesions [abstract]. *Eur Heart J* 2003;24(Suppl):3658.
 41. Hamm CW, Schneider S, Senges J, for the German CYPHER stent registry. Initial results of the german drug-eluting stent registry [abstract]. *Circulation* 2003;108:2434.
 42. Suárez de Lezo J, Medina J, Pan M, Romero M, Segura J, Delgado A, et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of unprotected left-main coronary lesions [abstract]. *Circulation* 2003;108:1885.
 43. Chieffo A, Michev I, Stankovic G, Airolidi F, Montorfano M, Orlic D, et al. Sirolimus-eluting stents in unprotected left main [abstract]. *Eur Heart J* 2003;24(Suppl):2255.
 44. Airolidi F, Spanos V, Stankovic G, Di Mario C, Chieffo A, Briguori C, et al. Bifurcational coronary artery lesion treatment with rapamicin-eluting stents: results from a single center experience. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):839-43.
 45. Tanabe K, Lemos PA, Lee C-H, Degertekin M, Regar E, Arampatzis AC, et al. The impact of sirolimus-eluting stents on the outcome of patients with bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):1030-180.
 46. Costa MA, Moses JW, Leon MB, Teirstein PS, Yakubov S, Carter AJ, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of bypass graft disease: the initial US experience. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):1030-183.
 47. Costa M, Gilmore P, Carter A, Teirstein P, Yakubov S, Sasseen B, et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of bypass graft disease: long-term results of the initial US experience [abstract]. *Circulation* 2003;108:1806.
 48. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M, Hernández E, Romero M, Delgado A, et al. Immediate and late results of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis [abstract]. *Circulation* 2003;108:1884.
 49. Emig U, Wermer GS, Schwarz G, Figulla HR. Sirolimus-eluting stents for the treatment of recurrent in-stent-restenosis: a worst case scenario to prove the effectiveness of drug-eluting stents [abstract]. *Circulation* 2003;108:2692.
 50. Teirstein P, Moses JW, Leon MB, Kao J, Bass T, Costa MA, et al. Use of the sirolimus-eluting bx VELOCITYtm stent for failed brachytherapy in recurrent in-stent restenosis: results from the SECURE registry [abstract]. *Circulation* 2003;108:1889.
 51. Commeau P, Barragan PT, Roquebert PO, Bouvier JL, Comet B, Macaluso G. Treatment of in-stent restenosis using sirolimus-eluting stents: ISR II registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):839-45.
 52. Nakamura S, Muthusumay T, Bae J-H, Cahyadi YH, Pachirat O. Impact of sirolimus-eluting stents on the outcome of patients with chronic total occlusions: multicenter registry in Asia [abstract]. *Circulation* 2003;108:1888.
 53. Tavano D, Airolidi F, Montorfano M, Carlino M, Chieffo A, Michev Y, et al. Immediate-term and midterm clinical results of sirolimus-eluting stents in coronary chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 2003;92(Suppl):449.
 54. Orlic D, DiMario C, Bonizzoni E, Satnkovic G, Corvaja N, Sangiorgi G, et al. Multivessel coronary artery stenting with sirolimus-eluting stent implantation: immediate and midterm results. *Am J Cardiol* 2003;92(Suppl):211.
 55. Lemos PA, Arampatzis AC, Hoyer A, Tanabe K, Van der Giessen WJ, De Feyter P, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in very small coronary-vessels treated in RESEARCH Registry [abstract]. *Eur Heart J* 2003;24(Suppl):521.
 56. Meier B. SVELTE trial: a multicenter, historically controlled study in patients with de novo native coronary artery lesions in small vessels treated with the CYPHER stent. *Am J Cardiol* 2003;92(Suppl):207.
 57. Degertekin M, Saia F, Lemos PA, Lee CH, De Feyter P, Sianos G, et al. Efficacy of sirolimus-eluting stent implantation in long (> 36 mm) stented segments. A RESEARCH substudy [abstract]. *Eur Heart J* 2003;24(Suppl):3654.
 58. Saia F, Lemos PA, Lee C-H, Arampatzis CA, Hoyer A, Tanabe K, et al. Comparison between sirolimus-eluting stents and conventional interventional strategies for patients with acute myocardial infarction. Results of the RESEARCH registry [abstract]. *Circulation* 2003;108:1890.
 59. Weber F, Schneider H, Laubenthal F, Nienaber CA, Sabin GV, on behalf of German CHYPHER (TM) registry. Sirolimus-eluting stent Cypher in patients with acute myocardial infarction [abstract]. *Eur Heart J* 2003;24(Suppl):528.
 60. Safian RD, Zidar J, Hermiller J, Greenbaum J, Goldberg S. Coronary stents. En: *The Manual of Interventional Cardiology*. 3th ed. Michigan: Physicians' Press, 2001; p. 511-615.
 61. Regar E, Serruys PW. El estudio RAVEL. Reestenosis del cerro por ciento: ¡un sueño del cardiólogo hecho realidad! *Rev Esp Cardiol* 2002;55:459-62.
 62. Colombo A, Orlic D, Stankovic G, Corvaja N, Spanos V, Montorfano M, et al. Preliminary observations regarding angiographic pattern of restenosis after rapamicin-eluting stent implantation. *Circulation* 2003;107:2178-80.

63. Kapoor S. The angiographic pattern of restenosis after paclitaxel-eluting stents. *Am J Cardiol* 2003;92(Suppl):124.
64. Regar E, Lemos PA, Lee C-H, Tanabe K, Saia F, Degertekin M, et al. Subacute stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation in daily practice: results from the rapamycin eluting-stent evaluated at Rotterdam hospital (research) registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):1053-202.
65. Degertekin M, Serruys PW, Tanabe K, Lee CH, Sousa JE, Colombo A, et al. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions. An intravascular ultrasound analysis. *Circulation* 2003;108:2747-50.
66. Leon MB, Moses JW, Weisz G, Teirstein PS, Fitzgerald P, Holmes DR, et al. The frequency and consequences of angiographic aneurysms after sirolimus-eluting stents: results from SIRIUS. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):1030-181.
67. Degertekin M, Lemos PA, Lee CH, Tanabe K, Sousa JE, Abizaid A, et al. Intravascular ultrasound evaluation after sirolimus eluting stent implantation for de novo and in-stent restenosis lesions. *Eur Heart J* 2004;25:32-8.
68. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanjura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. One-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:2007-11.
69. Sousa JE, Costa MA, Sousa AGMR, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation* 2003;107:381-3.
70. O'Neill WW, Leon MB. Drug-eluting stents. Costs versus clinical benefit. *Circulation* 2003;107:3008-11.
71. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, Githiora L, Berezin RH, Caputo RP, et al. Cost-effectiveness of sirolimus drug-eluting stents for the treatment of complex coronary stenoses: results from the randomized SIRIUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl A):805-2.
72. Lemos PA, Serruys PW, Sousa JE. Drug-eluting stents. Cost versus clinical benefit. *Circulation* 2003;107:3003-7.