

Situación actual de los *stents* liberadores de fármacos: nuevos desafíos y nuevas dudas. Introducción

Juan Luis Delcán-Domínguez^a y Santiago Jiménez-Valero^b

^aServicio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Hospital de Madrid Montepríncipe. Madrid. España.

^bSección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

«Sin dudas no hay progreso.»

CHARLES DARWIN

En apenas 25 años de historia, la angioplastia coronaria percutánea ha experimentado una rápida evolución; su aplicación se ha generalizado, convirtiéndose en la técnica de revascularización coronaria más utilizada¹, y permanece en constante expansión, tanto en el número de procedimientos realizados como en la innovación técnica y farmacológica.

Tras las primeras técnicas de angioplastia con balón², la aparición de los *stents* convencionales (SC) supuso un gran avance que mejoró la seguridad del procedimiento y redujo la tasa de reestenosis^{3,4}, al actuar sobre el retroceso elástico y el remodelado negativo⁵. Sin embargo, inicialmente su utilización se acompañó de una alta incidencia de trombosis del *stent*⁶ (TS), que generó dudas acerca de su seguridad hasta que se aplicó la doble antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico y una tienopiridina⁷ y se redujo la incidencia de TS a cifras cercanas al 1%. Además, la proliferación neointimal persistió a pesar de la utilización del *stent*, con lo que la tasa de reestenosis, que varía entre el 5-10% y más del 50% de los casos según las características del paciente y la lesión tratada⁸, se convirtió en el «talón de Aquiles» de la angioplastia coronaria. Por ejemplo, en estudios comparativos con la cirugía de revascularización^{9,10}, ésta ofrecía mejores resultados gracias a la reducción de la necesidad de nueva revascularización con respecto a la angioplastia, sin diferencias en la incidencia de mortalidad o infarto de miocardio. Se aplicaron múltiples técnicas, como la angioplastia con láser, la atrectomía, el *cutting-balloon* o la utilización de un nuevo *stent*, con el objetivo de tratar efectivamente la reestenosis, pero no consiguieron solventar el problema¹¹. La braquiterapia se mostró eficaz en la reducción de la pro-

liferación neointimal, pero diversos problemas asociados (reestenosis en los bordes, fenómeno *catch-up*, trombosis tardías, etc.) limitaron sus resultados clínicos¹².

La aparición de los *stents* liberadores de fármacos (SLF) en los primeros años del nuevo siglo supuso una nueva revolución en la cardiología intervencionista. Estos *stents*, mediante la liberación controlada in situ de potentes fármacos capaces de inhibir la proliferación neointimal, han demostrado ampliamente que reducen la reestenosis angiográfica y la tasa de revascularización de la lesión tratada (RLT) con respecto a los SC¹³. Tras los estudios iniciales¹⁴⁻¹⁶, realizados en pacientes y lesiones muy seleccionados, se generó un gran entusiasmo, con la expectativa de vencer al fin el obstáculo de la reestenosis¹⁷. En estudios posteriores con un número mayor de pacientes y lesiones más complejas¹⁸⁻²³ también se obtuvieron buenos resultados, a expensas de la reducción de la reestenosis y la tasa de nueva revascularización, sin que se observara un aumento de los efectos adversos. Tras la comercialización de los *stents* liberadores de sirolimus (Cordis, Johnson & Johnson) y paclitaxel (Boston Scientific), la utilización de estos *stents* creció de forma exponencial en todo el mundo y pronto aparecieron datos sobre su aplicación en el «mundo real», es decir, en situaciones clínicas y anatomías coronarias con una complejidad mayor que en los estudios iniciales²⁴⁻²⁶. Aunque los resultados clínicos y angiográficos, como era previsible, fueron peores que en dichos estudios, continuaron siendo favorables y las tasas de RLT se mantuvieron en «un dígito» en la mayoría de los estudios.

NUEVOS DESAFÍOS

En estos últimos años, en numerosos trabajos y reuniones científicas se ha analizado la utilización de los SLF en escenarios no evaluados en los estudios iniciales: enfermedad multivaso, síndromes coronarios agudos, lesiones difusas o en vasos pequeños, oclusiones crónicas, injertos de vena safena, tronco común izquierdo, etc. En este suplemento de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA se recogen interesantes y completas revisiones sobre algunos de estos campos.

Correspondencia: Dr. J.L. Delcán-Domínguez.
Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.
Hospital de Madrid Montepríncipe.
Avda. Montepríncipe, 25. 28660 Boadilla del Monte. Madrid. España.
Correo electrónico: juanluisdelcan@yahoo.es

Los Dres. Antonio Serra, Faustino Miranda y Reinaldo Venegas realizan una exhaustiva revisión de los SLF disponibles en la actualidad, tanto de sus aspectos técnicos (plataformas, polímeros, fármacos) como de sus resultados clínicos. Además, analizan algunos aspectos sobre futuros desarrollos en este campo, como nuevas plataformas, polímeros biodegradables, *stents* reabsorbibles, *stents* dedicados al tratamiento de lesiones en bifurcación, etc.

Los Dres. Eugenia Nikolsky y Gregg W. Stone, este último promotor y director de numerosos e importantes estudios en el campo de la cardiología intervencionista, analizan los resultados del tratamiento con SLF de vasos pequeños y lesiones largas. Nos proporcionan una completa revisión de los estudios clínicos, que muestran la reducción de la RLT en comparación con los SC, aunque confirman que el calibre del vaso y la longitud de la lesión continúan siendo predictores de reestenosis tras el tratamiento con SLF. Analizan el aumento de incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) sin onda Q periprocedimiento al utilizar SLF «solapados» con respecto a SC, y señalan que parece atribuible a una reducción más marcada del flujo colateral y que no parece tener un efecto negativo en la evolución clínica posterior. Comentan finalmente que es preciso comparar los resultados de la angioplastia y la cirugía en las lesiones complejas y determinar la seguridad a largo plazo de los SLF.

En su capítulo, los Dres. Pilar Jiménez-Quevedo y Manel Sabaté revisan el tema de revascularización coronaria en los pacientes diabéticos. Los autores, grandes conocedores del tema («padres», entre otras contribuciones, del estudio DIABETES), describen las características diferenciales de la aterosclerosis coronaria en el diabético, los resultados de la revascularización percutánea y quirúrgica, así como las complicaciones de éstas típicamente asociadas con la diabetes. Nos recuerdan la importancia del control metabólico y el tratamiento antiagregante en la evolución de estos pacientes. En cuanto al papel de los SLF, aportan datos sobre su eficacia en la reducción de la reestenosis y la trombosis tardía, y señalan que en esta última podría intervenir la aposición anómala tardía del *stent*.

El Dr. Manuel Pan y su grupo, con una amplia e internacionalmente reconocida experiencia en el tratamiento percutáneo de lesiones coronarias en bifurcación, analizan los resultados con SLF en este tipo de lesiones, con especial atención al papel de la ecografía intracoronaria (IVUS) en la evaluación de la hiperplasia intimal y la posible deformación del *stent* de la rama principal al dilatar el origen de la rama lateral. Aportan interesantes observaciones, como la pérdida de área luminal del *stent* de la rama principal inmediatamente distal al origen de la rama lateral cuando se dilata el origen de ésta, o los efectos que puede ocasionar el inflado simultáneo (*kissing balloon*) sobre el segmento proximal del *stent* implantado.

El tratamiento percutáneo del tronco no protegido es un tema que ha generado controversia y que constituye un claro ejemplo de la discrepancia entre la realidad clínica y las recomendaciones de práctica clínica. Los Dres. Eulogio García y Fernando Sarnago, con acreditada experiencia en el tema, revisan los resultados de la angioplastia del tronco, clásicamente y en la era de los SLF, y aportan datos propios. Analizan factores predictores de la evolución clínica y angiográfica, como la edad, la presencia de disfunción ventricular, la afectación de la bifurcación del tronco y la técnica empleada (fundamentalmente, uno o 2 *stents*). Recalcan la importancia de la experiencia del equipo, la utilización de la IVUS y la conveniencia de disponer de cirugía cardiaca. Concluyen que, a la espera de los datos de estudios comparativos aleatorizados entre cirugía y el tratamiento percutáneo, este último es una alternativa real, sobre todo en casos seleccionados, y que los riesgos y los beneficios deben individualizarse en cada caso.

El Dr. Mariano Valdés, director de un centro con amplia experiencia en angioplastia primaria, analiza el papel de los SLF en el IAM. Su utilización en este contexto, de gran carga trombótica, ha suscitado dudas acerca del riesgo de trombosis del *stent*. El Dr. Valdés revisa las pruebas científicas de los estudios clínicos, en los que hay discrepancias acerca de la mejora de los resultados obtenidos con el SC y la incidencia de reestenosis y trombosis del *stent*. Analiza las diferencias en el diseño de los estudios, que deben considerarse al interpretar los resultados, y concluye que los datos disponibles no permiten recomendar el empleo sistemático de SLF en el IAM.

NUEVAS DUDAS

En los últimos meses se ha generado cierta preocupación, tanto en el ámbito médico como en el social, en cuanto a la seguridad a largo plazo de los SLF. Tras la comunicación de varios trabajos en los que, tras un período de seguimiento prolongado, se detecta un aumento de la incidencia de TS en los pacientes tratados con SLF respecto a los tratados con SC^{27,28}, se ha «disparado» la cantidad de información sobre este tema²⁹⁻³¹ y se ha abierto un importante debate sobre los beneficios y los potenciales riesgos de los SLF. En este número de la Revista, el Dr. Zueco et al revisan este tema en profundidad y analizan la incidencia, la clínica, la etiología y los factores predictores de TS, con la aportación de interesantes datos del registro español ESTROFA.

En un reciente trabajo en el que se analiza la TS documentada angiográficamente en un grupo de más de 8.000 pacientes consecutivos tratados con SLF (sirolimus y paclitaxel) se observa un incremento del 0,6% anual en la incidencia de TS tardía, con una incidencia acumulada a los 3 años del 2,9%³². Además, en algunos metaanálisis se ha detectado una mayor incidencia de muerte e infarto de miocardio en el grupo tratado con SLF^{33,34}

que podría estar en relación con el incremento de las trombosis tardías, aunque en este aspecto los datos son contradictorios³⁵. Especial atención ha merecido el estudio BASKET-LATE²⁷, en el que pacientes no seleccionados fueron aleatorizados para recibir un SLF (Cypher o Taxus) o un SC de cromo-cobalto (Vision, Abbott Vascular). Tras la suspensión del clopidogrel a los 6 meses del procedimiento, los pacientes fueron seguidos clínicamente y se observó que la incidencia de la variable combinada de muerte o infarto de miocardio entre los meses 7 y 18, así como la de TS tardía, fue superior en los pacientes tratados con SLF. La necesidad de nueva revascularización fue inferior con los SLF y la incidencia total de muerte o infarto no fue diferente entre los dos grupos al considerar el período total de 18 meses del estudio.

La TS es un evento grave³⁶ que condiciona una alta mortalidad (20-45%) y un infarto de miocardio en la mayoría de los casos (60-80%), cuya trascendencia ya era conocida con los SC³⁷ y también se ha demostrado con los SLF^{38,39}. Con la presentación de los datos anteriormente citados surgió la preocupación de que pudiésemos estar cambiando un problema clínico «benigno» (la reestenosis) por otro potencialmente letal (la trombosis)⁴⁰.

Los metaanálisis citados^{33,34} en los que se detecta un aumento de la mortalidad durante el seguimiento a largo plazo de los estudios iniciales con SLF han recibido importantes críticas. Por ejemplo, se trata de análisis de estudios publicados o presentados y no de las bases de datos de pacientes de los estudios originales. Además, la definición de TS ha sido diferente en los distintos estudios, lo que dificulta su análisis. Otro aspecto importante es que en los estudios iniciales no se contabilizaron las TS ocurridas tras una RLT (TS «secundarias»), que muy probablemente son más frecuentes con SC, ya que su incidencia de reestenosis es mayor. De manera reciente se han realizado nuevos análisis de los estudios originales (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS Y C-SIRIUS con *stent* Cypher y TAXUS I, II, IV, V y VI con *stent* Taxus) en los que se han tenido en cuenta estos factores y con un seguimiento de hasta 4 años. Tras analizar las bases de datos originales y considerar las TS «secundarias», no se han observado diferencias significativas en la tasa de mortalidad e infarto de miocardio entre pacientes tratados con SLF o SC, manteniéndose el beneficio en cuanto a nuevas revascularizaciones⁴¹⁻⁴³. Se confirma un pequeño aumento de la incidencia de TS a partir del primer año, aunque sin diferencias en la de TS global. Sin embargo, este incremento de TS tardías no parece acompañarse de un aumento de la mortalidad (aunque se precisan más estudios, de gran tamaño y con seguimiento prolongado), lo que podría estar en relación con una reducción de eventos graves relacionados con la reestenosis en los pacientes tratados con SLF. No olvidemos que la reestenosis no es un proceso totalmente «benigno»: más de un tercio de los casos se presenta con

un síndrome coronario agudo y casi un 10% en forma de IAM⁴⁴⁻⁴⁵. Se ha confirmado que este modo de presentación condiciona un peor pronóstico que si la reestenosis se inicia con una angina estable⁴⁶. Además, su tratamiento expone al paciente a nuevos procedimientos, percutáneos o quirúrgicos, que conllevan un incremento de la morbimortalidad.

En cuanto a la definición de TS, se han propuesto unos nuevos criterios (desarrollados por el Academic Research Consortium [ARC]), con el objetivo de homogeneizar futuros análisis y estudios, en los que la TS se clasifica en confirmada, probable o posible (tabla 1). En un reciente nuevo análisis de los estudios iniciales, en el que se aplicó la definición del ARC y se incluyeron los casos de TS tras RLT, no se han demostrado diferencias significativas en la incidencia de trombosis entre SC y SLF a los 4 años de seguimiento⁴⁷.

Debido a su mecanismo de acción, desde las primeras etapas de su aplicación se consideró que los SLF podrían retrasar el proceso de endotelización, que aísla el *stent* de la luz vascular y reduce su trombogenicidad, y que por ello su utilización podría aumentar la incidencia de TS. En los estudios iniciales se aplicó una pauta de doble antiagregación más prolongada que la utilizada con SC (3 meses con el *stent* Cypher y 6 con el *stent* Taxus). Los primeros análisis de los resultados no mostraron un incremento de la trombosis subaguda y tardía, aunque el período de seguimiento era limitado⁴⁸. Datos más recientes, con seguimientos más prolongados de los estudios iniciales y procedentes de otros estudios, han demostrado un pequeño pero significativo aumento de la incidencia de TS con respecto a la obtenida con los SC^{28,32,41-43}. Además, este incremento se produce a expensas de la trombosis muy tardía (más de un año después de la implantación), a diferencia de la trombosis

TABLA 1. Definición de trombosis de *stent* coronario según los criterios del Academic Research Consortium (ARC)

-
1. Precoz
 - Aguda: dentro de las primeras 24 h postimplantación
 - Subaguda: entre las 24 h y los primeros 30 días postimplantación
 2. Tardía: entre 30 días y un año postimplantación
 3. Muy tardía: después de un año postimplantación
- A. Trombosis confirmada/definitiva
 - Síndrome coronario agudo y cualquiera de las siguientes:
 - Confirmación angiográfica de trombosis u oclusión del vaso
 - Confirmación anatomopatológica de trombosis
 - B. Trombosis probable
 - Muerte sin causa evidente en los primeros 30 días postimplantación
 - Infarto de miocardio en el área del vaso tratado sin confirmación angiográfica de trombosis del *stent*
 - C. Trombosis posible
 - Muerte sin causa evidente, al menos, 30 días después de la implantación
-

del SC, que suele aparecer de forma más precoz. Los mecanismos relacionados con la trombosis del *stent* son múltiples, y son tanto clínicos, entre los que destaca la suspensión prematura de la doble antiagregación, como relacionados con el propio procedimiento^{30,36-39} (tabla 2). En cuanto a los factores relacionados con el procedimiento, conviene recalcar la importancia de optimizar el resultado de la implantación del *stent* (evitar «pérdida geográfica» y disecciones peri-*stent*, asegurar la correcta expansión y aposición, etc.), sobre todo en los casos más complejos, para lo que resulta primordial la aplicación de la IVUS.

En el caso de la trombosis de SLF, parecen intervenir factores específicos, como la endotelización retrasada o incompleta debida al fármaco antiproliferativo⁴⁹, la hipersensibilidad al polímero que vehicula el fármaco⁵⁰, las fracturas de *struts*⁵¹ o la aposición anómala tardía del *stent*⁵², en relación con remodelado positivo del vaso. En cuanto al retraso de la endotelización, se ha confirmado en estudios de anatomía patológica⁵³, angioscopia⁵⁴⁻⁵⁵ y tomografía de coherencia óptica⁵⁶, y es un fenómeno relativamente frecuente, aunque sólo disponemos de datos obtenidos a los 6 meses de la implantación. Sin embargo, la trombosis tardía es muy poco frecuente, lo que indica que es preciso que coexistan otros factores asociados para su aparición.

La interrupción prematura de la doble antiagregación ha aparecido como un factor de capital importancia en el desarrollo de TS (se ha descrito que más de un 25% de los pacientes que dejan de recibir este tratamiento prematuramente puede experimentar una TS^{38,57}). En la actualidad se recomienda mantener la doble antiagregación durante un año tras recibir un SLF en los pacientes sin alto riesgo hemorrágico⁵⁸. Se ha descrito que el mantenimiento prolongado de la doble antiagregación reduce la incidencia de muerte o infarto a los 2 años en pacientes tratados con SLF⁵⁹. Sin embargo, persisten importantes dudas en cuanto a la utilización de esta terapia; el Dr. López de Sá et al abordan este tema y realizan interesantes reflexiones en su trabajo publicado en este número. Por ejemplo, ¿cuánto tiempo debe mantenerse?, ¿acaso indefinidamente en pacientes de alto riesgo? Por otra parte, la doble antiagregación no está exenta de riesgos, sobre todo hemorrágicos, y no es la

solución definitiva, puesto que algunos pacientes desarrollan TS tardías incluso en tratamiento con ácido acetilsalicílico (ASS) y clopidogrel, o mucho tiempo después de la suspensión programada del clopidogrel. Aún quedan por responder numerosas cuestiones como, por ejemplo, la utilidad clínica de la medición de la resistencia a los antiagregantes (en espera del estudio STENT Thrombosis) o el papel de nuevos antiagregantes como el prasugrel o el cangrelor.

Recientes recomendaciones^{30,60} aconsejan sopesar los beneficios y los riesgos de los SLF en cada caso e individualizar la decisión de su implantación, informando al paciente de dichos beneficios y riesgos, así como de la importancia del cumplimiento estricto del tratamiento con doble antiagregación. Se recomienda evitar la utilización de SLF en pacientes en los que sea previsible una mala adhesión al tratamiento con doble antiagregación o la necesidad de intervenciones quirúrgicas en los siguientes 12 meses. Esta decisión resulta a menudo difícil, al no disponer de información que nos permita predecir la evolución en el futuro de cada paciente. En caso de que sea necesario realizar procedimientos invasivos o intervenciones quirúrgicas que no puedan ser diferidas y que precisen la interrupción de la tienopiridina, se recomienda mantener el tratamiento con AAS durante el período perioperatorio y reanudar la tienopiridina lo antes posible. El posible valor de otros antiagregantes de semivida corta en la fase perioperatoria es desconocido, pero parece una alternativa interesante en pacientes de alto riesgo.

Además de la información clara y detallada al paciente, resulta necesario informar también a los médicos de atención primaria, así como a otros especialistas y profesionales relacionados con la medicina (odontólogos, etc.), acerca de la importancia del mantenimiento de la doble antiagregación y los potenciales riesgos de su interrupción prematura.

Tras recientes reuniones de expertos promovidas por la Food and Drug Administration, hay acuerdo acerca de que la utilización de los SLF en el marco de las indicaciones aprobadas (*on-label*), es decir, pacientes estables con lesiones < 30 mm en vasos de 2,5-3,5 mm para el *stent* Cypher y < 28 mm en vasos de 2,5-3,75 mm para el Taxus, es segura y eficaz⁶¹. Un aspecto impor-

TABLA 2. Factores relacionados con la trombosis del *stent*

Factores clínicos	Factores relacionados con el procedimiento	Factores relacionados con los SLF
Discontinuación de la doble antiagregación	Longitud del <i>stent</i>	Endotelización retrasada o incompleta
Resistencia a antiagregantes	Número de <i>stents</i>	Hipersensibilidad al polímero
Actividad plaquetaria y procoagulante	Lesión en bifurcación	Aposición anómala tardía
Disfunción sistólica de VI	Infraexpansión del <i>stent</i>	
Diabetes	Aposición anómala del <i>stent</i>	
Síndrome coronario agudo	Disección residual	
Insuficiencia renal	Reestenosis intra- <i>stent</i>	

SLF: *stents* liberadores de fármacos; VI: ventrículo izquierdo.

tante desde el punto de vista práctico es que, en la actualidad, los SLF se utilizan con frecuencia en escenarios que no han sido analizados en los primeros estudios (indicaciones *off-label*), tanto por factores clínicos (síndromes coronarios agudos, reestenosis, etc.) como relacionados con el procedimiento (bifurcaciones, oclusiones crónicas, tronco común izquierdo, etc.). Se estima que más del 60% de la utilización actual de estos *stents* se realiza en indicaciones *off-label*⁶¹. En este contexto, la incidencia de trombosis que cabe esperar es mayor y desconocemos si la tendencia observada con SLF en los estudios iniciales puede ser mayor en este tipo de indicaciones. Por ello, es importante analizar también los datos de registros de la práctica diaria habitual (*real-world*), aunque hay que tener en cuenta que, en la práctica, los SLF se usan con mayor frecuencia que los SC en pacientes y lesiones coronarias más complejas, en los que es previsible un mayor riesgo de reestenosis, pero que también conllevan mayor riesgo de trombosis y eventos cardiovasculares durante el seguimiento. Por ello, los resultados clínicos y la tasa de TS pueden ser peores con SLF en una comparación directa entre ambos tipos de *stents*. Por ejemplo, en el registro sueco SCAAR⁶², con más de 19.000 pacientes incluidos, la mortalidad a los 3 años fue superior en los pacientes tratados con SLF. Sin embargo, este grupo tenía una mayor prevalencia de factores clínicos (diabetes, insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria previa, etc.) y relacionados con el procedimiento (mayor afectación multivascular, implantación de *stents* más largos y de menor diámetro, etc.) que podrían haber influido en una peor evolución posterior.

La contribución de los SLF a la práctica de la cardiología intervencionista actual es innegable. Aunque su utilización sistemática no parece obligada desde el punto de vista clínico y no tiene una buena relación coste-efectividad^{63,64}, estos *stents* han facilitado un nuevo enfoque en el tratamiento de los pacientes con características clínicas o lesiones coronarias que conllevan tasas muy altas de reestenosis y que constituyen un reto para el intervencionismo coronario. Pacientes que sólo hace unos años debían recibir nuevos procedimientos percutáneos por reestenosis, precisaban cirugía o incluso eran considerados «no revascularizables», hoy día pueden tener una alternativa eficaz al ser tratados con SLF. Por ello, ¿debemos atenernos a las indicaciones aprobadas? Probablemente, el beneficio de un SLF en este tipo de lesiones («poco complejas») en cuanto a reducción de la reestenosis no sería tan marcado como el obtenido en los estudios iniciales si lo comparásemos con un SC «moderno» (cromo-cobalto, titanio, etc.). Por otra parte, negaríamos esta opción a los pacientes más «complejos», que son los que presentan una incidencia más elevada de reestenosis. No debemos olvidar que la principal «razón de ser» de los SLF son los pacientes y las lesiones coronarias de alto riesgo reestenótico.

CONCLUSIONES

Sin duda, la seguridad a largo plazo de los SLF es un tema de gran importancia que debe ser analizado con atención. Es preciso continuar la investigación sobre los mecanismos, la incidencia, la trascendencia clínica y la prevención de las trombosis tardías, promover el desarrollo de más estudios con un amplio tamaño muestral, un seguimiento prolongado y objetivos primarios clínicos, así como de registros exhaustivos acerca de los resultados obtenidos en la práctica diaria. La investigación debe proseguir también en otros caminos, con el objetivo de mejorar la tecnología actual, en los que se evalúen la eficacia y la seguridad de nuevos fármacos⁶⁵ (zotarolimus, everolimus, tacrolimus, etc.) o de dosis que permitan mejorar el equilibrio entre una excesiva proliferación neointimal y una deficiente endotelización, nuevos polímeros y plataformas más biocompatibles e incluso reabsorbibles⁶⁶, *stents* con capacidad de promover la endotelización⁶⁷ (Genous, OrbusNeich), etc. Las dudas planteadas sobre la seguridad a largo plazo de los SLF por el fenómeno de las trombosis muy tardías no deben generar miedo ni rechazo a este tipo de *stents*, sino una actitud de prudencia y expectación a la espera de datos definitivos sobre su seguridad, así como una motivación adicional para la investigación de nuevas soluciones que mejoren el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con cardiopatía isquémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Togni M, Balmer F, Pfiffner D, Maier W, Zeiher AM, Meier B. Working Group, Interventional Cardiology and Coronary Pathophysiology, European Society of Cardiology. Percutaneous coronary interventions in Europe 1992-2001. *Eur Heart J*. 2004;25:1208-13.
2. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301:61-8.
3. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. 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.
4. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:489-95.
5. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am J Med*. 2003;115:547-53.
6. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*. 1991;324:13-7.
7. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339:1665-71.
8. Narins CR, Topol EJ. Reestenosis dentro de endoprótesis vasculares. En: Topol EJ, editor. Tratado de cardiología intervencionista. 4.ª ed. Elsevier España; 2004. p. 469-88.

9. Serruys PW, Ong AT, Van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:575-81.
10. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:965-70.
11. Adamian M, Colombo A, Briguori C, Nishida T, Marsico F, Di Mario C, et al. Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:672-9.
12. Sabaté M. Estado actual de la braquiterapia intracoronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1197-209.
13. Moreno R. *Stents* recubiertos y otros dispositivos antireestenosis. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:842-62.
14. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. *N Engl J Med.* 2002;346:1773-80.
15. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gercikens 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.
16. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. 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.
17. Regar E, Serruys PW. El estudio RAVEL. Reestenosis del cero por ciento: ¡un sueño del cardiólogo hecho realidad! *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:459-62.
18. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. 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.
19. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, García E, Schampaert E, et al. 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.
20. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Tittle LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1110-5.
21. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350:221-31.
22. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al. TAXUS V Investigators. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:1215-23.
23. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, TAXUS VI Investigators. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial. *Circulation.* 2005;112:3306-13.
24. Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stent compared with conventional bare stent implantation in the «real-world». *Circulation.* 2004;109:190-5.
25. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, Van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients. *Circulation.* 2004;109:1366-70.
26. Ong AT, Serruys PW, Aoki J, Hoye A, Van Mieghem CA, Rodríguez-Granillo GA, et al. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1135-41.
27. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunzicker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2584-91.
28. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. Late Thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med.* 2006;119:1056-61.
29. Colombo A, Corbett SJ. Drug-eluting stent thrombosis. Increasingly recognized but too frequently overemphasized. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:203-5.
30. Hodgson JM, Stone GW, Lincoff AM, Klein L, Walpole H, Bottner R, et al. Late stent thrombosis: considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents. A report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Drug-Eluting Stent Task Force. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69:327-33.
31. Leon MB. Late thrombosis a concern with drug-eluting stents. *J Intervent Cardiol.* 2007;20:26-9.
32. Daemen J, Wenaweser P, Tschida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet.* 2007;369:667-78.
33. Camenzind E. Safety of drug-eluting stents: Insights from meta-analysis. [accedido 7 Feb 2007]. Disponible en: http://www.escardio.org/knowledge/congresses/CongressReports/hotlinesandcutus/707009_Camenzind
34. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2006;27:2784-814.
35. Holmes DR, Moses JW, Schofer J, Morice MC, Schampaert E, Leon MB. Cause of death with bare metal and sirolimus-eluting stents. *Eur Heart J.* 2006;27:2815-22.
36. Honda Y, Fitzgerald PJ. Stent thrombosis. An issue revisited in a changing world. *Circulation.* 2003;108:2-5.
37. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era. A pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation.* 2001;103:1967-71.
38. Lakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293:2126-30.
39. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation.* 2006;113:1108-13.
40. Shuchman M. Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2006;355:1949-52.
41. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;356:989-97.
42. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2007;356:998-1008.
43. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;356:1030-9.
44. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J.* 2006;151:1260-4.
45. Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, Pomerantsev E, Jang IK. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 2002;89:491-4.
46. Assali AR, Moustapha A, Sdringola S, Denktas AE, Willerson JT, Holmes DR, et al. Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRES-TO trial). *Am J Cardiol.* 2006;98:729-33.

47. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1020-9.
48. Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabaté M, et al. Drug-eluting stent thrombosis. Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:954-9.
49. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Virmani R. Drug-eluting stent and coronary thrombosis. Biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115:1051-8.
50. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Álvarez J, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:175-81.
51. Lee MS, Jurewitz D, Aragon J, Forrester J, Makkar RR, Kar S. Stent fracture associated with drug-eluting stents: clinical characteristics and implications. *Catheter Cardiovasc Inter*. 2007;69:387-94.
52. Ako J, Morino Y, Honda Y, Hassan A, Sonoda S, Yock PG, et al. Late incomplete stent apposition after sirolimus-eluting stent implantation: a serial intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1002-5.
53. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans. Delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:193-202.
54. Kotani J, Awata M, Nanto S, Uematsu M, Oshima F, Minamiguchi H, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents. Angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2108-11.
55. Oyabu J, Ueda Y, Ogasawara N, Okada K, Hirayama A, Kodama K. Angioscopic evaluation of neointima coverage: sirolimus drug-eluting stent versus bare metal stent. *Am Heart J*. 2006;152:1168-74.
56. Matsumoto D, Shite J, Shinhe T, Otake H, Tanino Y, Ogasawara D, et al. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J* [accedido 29 Nov 2006]. Disponible en: 10.1093/eurheartj/ehl413
57. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation*. 2004;109:1930-2.
58. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Kern MJ, King SB III, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention. Disponible en: www.acc.org/clinical/guidelines/percutaneous/update/index_rev.pdf
59. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007;297:159-68.
60. Grines CL, Bonow RO, Casey Jr DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:734-9.
61. Maisel WH. Unanswered questions- Drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med*. 2007;356:981-4.
62. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med*. 2007;356:1009-19.
63. Oliva G. Coste-efectividad de los *stents* liberadores de fármacos: implicaciones para la práctica clínica y el coste sanitario. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:865-8.
64. Ong AT, Daemen J, Van Hoult BA, Lemos PA, Bosch JL, Van Domburg RT, et al. Cost-effectiveness of the unrestricted use of sirolimus-eluting stents vs. bare metal stents at 1 and 2-year follow-up. Results from the RESEARCH registry. *Eur Heart J*. 2006;27:2996-3003.
65. Ong AT, Serruys PW. Technology Insight: an overview of research in drug-eluting stents. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;12:647-58.
66. Waksman R. Update on bioabsorbable stents: from bench to clinical. *J Interv Cardiol*. 2006;19:414-21.
67. Aoki J, Serruys PW, Van Beusekom H, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, et al. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1574-9.