

Stents recubiertos de fármacos para el tratamiento de lesiones complejas: enfoque sobre las lesiones largas y los pequeños vasos

Eugenia Nikolsky y Gregg W. Stone

Cardiovascular Research Foundation. New York. Estados Unidos.

Los *stents* recubiertos de fármacos (SRF) permiten el aporte intravascular local de elevadas concentraciones de un agente antiproliferativo en el lugar de la lesión, para inhibir la neoproliferación excesiva de la íntima, al mismo tiempo que se minimizan los efectos secundarios sistémicos del fármaco. Los ensayos fundamentales SIRIUS y TAXUS IV, multicéntricos, prospectivos, de distribución aleatoria y a gran escala, aportaron pruebas convincentes de que los SRF disminuyen de manera significativa la reestenosis y los fenómenos clínicos que la acompañan, en comparación con los *stents* de metal desnudo (SMD), después del implante en lesiones relativamente simples y moderadamente complejas en las arterias coronarias nativas. Otros estudios posteriores se han centrado en valorar la seguridad y la eficacia de los SRF en lesiones más complejas, incluidas las lesiones en los vasos de pequeño calibre y las lesiones largas, ambas con unas tasas de reestenosis más elevadas que las lesiones no complejas cuando se tratan mediante angioplastia con balón o SMD. En la presente revisión se resumen las pruebas actuales, obtenidas en ensayos de distribución aleatoria, registros prospectivos y estudios de observación, sobre la seguridad y la eficacia de los *stents* recubiertos de paclitaxel o sirolimus en las lesiones complejas, excluidas o poco representativas en los principales ensayos anteriores, y se enfoca sobre el tratamiento de las lesiones largas (incluidas las que requieren *stents* múltiples) y las localizadas en los vasos de pequeño calibre.

Palabras clave: Stent. Lesión. Coronariopatía. Reestenosis. Pronóstico.

Drug-Eluting Stents in the Treatment of Complex Lesions: Focus on Long Lesions and Small Vessels

Drug-eluting stents enable high concentrations of antiproliferative agents to be delivered intravascularly close to the lesion site, thereby inhibiting excessive neointimal proliferation while simultaneously minimizing the systemic side effects of the drug. The groundbreaking SIRIUS and TAXUS IV trials were large-scale, prospective, multicenter randomized studies which provided convincing evidence that drug-eluting stents significantly reduce the rates of both restenosis and associated clinical events compared with bare metal stents when they are implanted into relatively simple or moderately complex lesions in native coronary arteries. Subsequent studies have been designed to assess the safety and efficacy of drug-eluting stents in more complex lesions, such as those in small-caliber vessels and long lesions, both of which are known to have higher restenosis rates than uncomplicated lesions when treated with either balloon angioplasty or bare metal stents. This review summarizes current findings from randomized trials, prospective registries, and observational studies on the safety and efficacy of paclitaxel-eluting and sirolimus-eluting stents in complex lesions, which were either excluded from or underrepresented in previous large trials, and focuses on the treatment of long lesions (including those that require multiple stents) and on lesions located in small-caliber vessels.

Key words: Stent. Lesion. Coronary disease. Restenosis. Prognosis.

INTRODUCCIÓN

Desde la realización de la primera angioplastia transluminal percutánea con balón, en 1977, la intervención

coronaria ha sido la modalidad de tratamiento que se ha empleado con más frecuencia para la arteriopatía coronaria obstructiva¹. Cada año se realizan aproximadamente 1,1 millones de procedimientos percutáneos de revascularización coronaria². Los *stents* se han convertido en un componente indispensable de la intervención coronaria percutánea (ICP) y permiten mejorar de manera significativa los resultados en la fase aguda y a largo plazo, en comparación con la angioplastia con balón³. Sin embargo, los *stents* de metal desnudo (SMD) dan

Correspondencia: Dr. G.W. Stone, MD.
The Cardiovascular Research Foundation.
111 E. 59th St., 11th Floor.
New York, NY 10022. Estados Unidos.
Correo electrónico: gstone@crf.org

ABREVIATURAS

ACC: angiografía coronaria cuantitativa.
 DLM: diámetro luminal mínimo.
 DVR: diámetro vascular de referencia.
 FACI: fenómenos adversos cardíacos importantes.
 IBC: injerto de *bypass* coronario.
 ICP: intervención coronaria percutánea.
 IM: infarto de miocardio.
 IVD: insuficiencia del vaso diana.
 RLD: revascularización de la lesión diana.
 RVD: revascularización del vaso diana.
 SMD: *stents* de metal desnudo.
 SRF: *stents* recubiertos de fármacos.
 SRP: *stent* recubierto de paclitaxel.
 SRS: *stent* recubierto de sirolimus.
 TIMI: trombólisis en el infarto de miocardio.

lugar a reestenosis angiográficas hasta en un 30-40% de los pacientes (según el paciente y la complejidad de la lesión), causadas principalmente por una proliferación excesiva de la neointima.

Los *stents* recubiertos de fármacos (SRF) se introdujeron para permitir la liberación intravascular local de altas concentraciones de un agente antiproliferativo en el lugar de la lesión, con el fin de inhibir la proliferación excesiva de la neointima y, al mismo tiempo, minimizar los efectos sistémicos del fármaco. Después de los esperanzadores resultados obtenidos en los ensayos piloto RAVEL y TAXUS-II^{4,5}, los ensayos SIRIUS y TAXUS IV a gran escala, prospectivos, multicéntricos y con distribución aleatoria aportaron pruebas convincentes de que, en comparación con los SMD, los SRF disminuyen de manera significativa la reestenosis y los fenómenos clínicos asociados a ella tras su implantación para lesiones relativamente simples en las arterias coronarias nativas^{6,7}. A consecuencia de ello, en abril de 2002, el *stent* recubierto de sirolimus (SRS) CYPHER® (Cordis Corporation, Warren, NJ) recibió la aprobación de marca de la Comunidad Europea (CE Mark), y en abril de 2003, la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos para el tratamiento de lesiones nuevas circunscritas ≤ 30 mm de longitud en las arterias coronarias nativas con un diámetro vascular de referencia $\geq 2,5$ y $\leq 3,5$ mm en pacientes con arteriopatía coronaria sintomática. Poco después, en febrero de 2003, la Boston Scientific Corporation (Natick, MA) recibió la autorización de CE Mark para el uso en Europa de la formulación de liberación lenta TAXUS™ Express2™ Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System (PES) (*stent* recubierto de paclitaxel, SRP), y en marzo de 2004 se aprobó en Estados Unidos el uso de Taxus PES para el tratamiento de las lesiones nuevas < 28 mm de longitud en las arterias coronarias nativas $\geq 2,5$ y $\leq 3,5$ mm de diámetro. Sin embargo, más de la mi-

tad de las lesiones se tratan actualmente con *stents* no autorizados para esa indicación⁸. Por lo tanto, los estudios posteriores se han dirigido a valorar la seguridad y la eficacia de los SRF en lesiones más complejas. En esta revisión resumimos las pruebas actuales sobre el uso de los SRF en lesiones complejas excluidas o poco representadas en los ensayos principales, con inclusión de datos de los ensayos de distribución aleatoria, registros prospectivos y estudios de observación. El presente artículo centra la atención en el tratamiento de las lesiones largas (incluidas las que requieren múltiples *stents*) y las localizadas en los vasos de pequeño calibre. En otros capítulos de este suplemento se revisará el implante de los SRF en pacientes con diabetes, oclusión del tronco coronario izquierdo no protegido, lesiones de la bifurcación y afectación multivascular.

STENTS RECUBIERTOS DE FÁRMACOS EN LOS VASOS DE PEQUEÑO CALIBRE

El diámetro vascular de referencia (DVR) en los vasos de pequeño calibre es uno de los factores clave determinantes de la reestenosis después de una ICP^{9,10}. En diversos ensayos, para comparar los SMD y la angioplastia con balón en el *stenting* provisional en los vasos de pequeño calibre, no se observaron diferencias en las tasas de reestenosis y revascularización entre los dos tipos de tratamiento¹¹⁻¹³. A pesar de un mayor aumento inicial en el diámetro luminal con los SMD, en comparación con la angioplastia con balón, la reestenosis angiográfica tras el implante de los SMD sigue ocurriendo todavía en cerca de una tercera parte de los vasos tratados, debido a las pequeñas áreas lumbales que han de recibir la neointima hiperplásica¹¹⁻¹³.

En diversos estudios recientes (resumidos en la tabla 1) se ha observado que, en comparación con los SMD, los SRF mejoran significativamente las tasas de ausencia de reestenosis clínica y angiográfica después de su implantación en vasos de pequeño calibre.

Ensayos de distribución aleatoria sobre la implantación de *stents* liberadores de fármacos o *stents* de metal desnudo en vasos de pequeño calibre

En el ensayo europeo multicéntrico, doble ciego y de distribución aleatoria SIRolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions (E-SIRIUS), realizado en 352 pacientes con lesiones relativamente largas (15-32 mm por estimación visual) en arterias coronarias de calibre moderadamente pequeño (2,5-3,0 mm), que se distribuyeron de manera aleatoria para el implante de SRF o SMD, el diámetro luminal mínimo (DLM) en el *stent* a los 8 meses (el parámetro principal en la evolución) era notablemente mayor en el grupo SRF que en el de control (media, 2,22 frente a 1,33 mm; $p < 0,0001$)¹⁴.

TABLA 1. Estudios para valorar la evolución después de implantar *stents* recubiertos de fármacos en vasos de pequeño calibre

| Estudio y referencia bibliográfica | Tipo de SRF | N.º de pacientes en el grupo SRF | Longitud de la lesión (media ± DE) (mm) | DVR (media ± DE) (mm) | Diabetes (%) | Pérdida tardía (media ± DE) (mm) | | Reestenosis binaria (%) | |
|------------------------------------|-------------|----------------------------------|---|-----------------------|--------------|----------------------------------|-------------|-------------------------|-------------------|
| | | | | | | Intra- <i>stent</i> | Intralesión | Intra- <i>stent</i> | Intra-segmentaria |
| SIRIUS 2,25 mm ²⁰ | SRS | 100 | 12,1 ± 7,0 | 2,04 ± 0,29 | 40% | 0,35 ± 0,51 | 0,23 ± 0,43 | 11,8% | 16,5% |
| E-SIRIUS ¹⁴ | SRS | 175 | 14,9 ± 5,4 | 2,60 ± 0,37 | 19% | 0,20 ± 0,38 | 0,19 ± 0,38 | 3,9% | 5,9% |
| C-SIRIUS ¹⁵ | SRS | 50 | 14,5 ± 6,3 | 2,65 ± 0,30 | 24% | 0,12 ± 0,37 | 0,12 ± 0,35 | 0% | 2,3% |
| SVELTE ¹⁹ | SRS | 101 | 14,5 ± ND | 2,36 ± ND | 27% | 0,22 ± ND | 0,20 ± ND | 3,2% | 6,3% |
| SES-SMART ¹⁶ | SRS | 129 | 13,0 ± 6,5 | 2,2 ± 0,3 | 19% | 0,16 ± 0,38 | 0,16 ± 0,46 | 4,9% | 9,8% |
| ISAR-SMART 3 ³⁰ | SRS | 180 | 12,9 ± 9,8 | 2,44 ± 0,34 | 0% | 0,25 ± 0,55 | 0,13 ± 0,56 | 8,0% | 11,4% |
| ISAR-SMART 3 ³⁰ | SRP | 180 | 11,7 ± 6,7 | 2,40 ± 0,38 | 0% | 0,56 ± 0,59 | 0,34 ± 0,57 | 14,9% | 19,0% |
| TAXUS V ¹⁷ | SRP | 105 | 16,6 ± 9,7 | 2,07 ± 0,31 | 47,2% | 0,49 ± 0,61 | 0,36 ± 0,53 | 24,7% | 31,2% |
| REALITY ³¹ | SRP | 684 | 17 ± 10 | 2,40 ± 0,48 | 27% | 0,09 ± 0,43 | 0,04 ± 0,38 | 7,0% | 9,6% |
| REALITY ³¹ | SRP | 669 | 17 ± 10 | 2,40 ± 0,48 | 29% | 0,31 ± 0,44 | 0,16 ± 0,40 | 8,3% | 11,1% |

DE: desviación estándar; DVR: diámetro vascular de referencia; ND: no disponible; SRF: *stents* recubiertos de fármacos; SRP: *stent* recubierto de paclitaxel; SRS: *stent* recubierto de sirolimus.

La disminución posterior de diámetro era también mucho menor en el grupo SRF (0,20 frente a 1,05 mm; $p < 0,0001$), lo que originó una notable reducción de la reestenosis binaria, tanto intra-*stent* (el 3,9 frente al 41,7%) como intrasegmentaria (el 5,9 frente al 42,3%) (ambos, $p < 0,001$). A los 9 meses de seguimiento, los fenómenos adversos cardiacos importantes (FACI) habían ocurrido con una frecuencia significativamente menor en el grupo SRF que en el SMD (el 8,0 frente al 22,6%; $p = 0,0002$), debido principalmente a unas tasas más bajas de revascularización de la lesión diana (RLD) en los pacientes con SRF (el 4,0 frente al 20,9%; $p < 0,0001$). Los resultados fueron prácticamente idénticos en un estudio con diseño similar, Canadian Study of the Sirolimus-Eluting Stent in the Treatment of Patients With Long De Novo Lesions in Small Native Coronary Arteries (C-SIRIUS), en el que participaron 100 pacientes que se distribuyeron aleatoriamente para recibir SRF o SMD¹⁵. La trombosis del *stent* se produjo en el 1,1 y el 2,0% de los pacientes con SRF que participaron en los ensayos E-SIRIUS Y C-SIRIUS, respectivamente.

Para ampliar los resultados favorables de E-SIRIUS y C-SIRIUS se llevó a cabo el ensayo multicéntrico, prospectivo y de distribución aleatoria, Sirolimus-Eluting and an Uncoated Stent in the Prevention of Restenosis in Small Coronary Arteries (SES-SMART), en vasos $\leq 2,75$ mm de diámetro en 257 pacientes¹⁶. El parámetro primario de reestenosis binaria, valorado a los 8 meses de seguimiento, fue significativamente inferior en el grupo SRS, en comparación con los controles SMD (el 9,8 frente al 53,1%, respectivamente; $p < 0,001$), lo que dio

lugar a unas tasas más bajas de revascularización en el vaso diana (RVD) (el 7 frente al 21%; $p = 0,002$), infarto de miocardio (IM) (el 1,6 frente al 7,8%; $p = 0,04$) y FACI (el 9,3 frente al 31,3%; $p < 0,001$). La trombosis del *stent* ocurrió en el 0,8% de los pacientes.

La seguridad y la eficacia del SRP en los pequeños vasos se valoraron específicamente en el ensayo multicéntrico, doble ciego y de distribución aleatoria, TAXUS V¹⁷. En 1.172 pacientes en 66 centros de Estados Unidos que se distribuyeron aleatoriamente para recibir SRP o SMD se utilizaron *stents* de 2,25 mm de diámetro en 203 (18%) lesiones. La longitud media de la lesión fue de 16,6 mm, y el DVR medio fue de 2,07 mm, es decir, los vasos de calibre más reducido que se han estudiado jamás en un ensayo de distribución aleatoria. Aunque la diabetes mellitus fue más frecuente en los pacientes con SRP que en el grupo SMD (el 47,2 frente al 31,6%; $p = 0,03$), en el control a los 9 meses, los pacientes con SRP presentaron unas tasas comparativamente inferiores de reestenosis segmentaria (el 31,2 frente al 49,4%; $p = 0,01$) y de RLD (el 10,4 frente al 21,5%; $p = 0,03$). Debe señalarse que la RVD en lugares distantes de la lesión diana fue necesaria aproximadamente en el 9% de los pacientes con *stents* de 2,25 mm (en comparación con sólo un 1,4% en la cohorte con lesiones más simples en TAXUS IV⁷), lo cual refleja la naturaleza difusa de la aterosclerosis coronaria en los vasos de pequeño calibre. A consecuencia de ello, sólo se observaron unas ligeras tendencias hacia unas tasas más reducidas de RVD (el 16,0 frente al 24,7%; $p = 0,16$) y FACI (el 18,9 frente al 26,9%; $p = 0,23$) con SRP. La trombosis del *stent*

ocurrió con una frecuencia similar con SRP y SMD (el 1,0 frente al 1,1%; $p = 0,99$).

Estudios sin distribución aleatoria sobre *stents* recubiertos de fármacos en los vasos de pequeño calibre

En el ensayo prospectivo sin distribución aleatoria Study in Patients with De Novo Coronary Artery Lesions in Small Vessels Treated with the Cypher Stent (SVELTE) se obtuvieron unos resultados similares a los hallados en E-SIRIUS y C-SIRIUS. En este estudio, las pérdidas tardías intra-*stent* e intrasegmentarias, en el control angiográfico efectuado a los 8 meses en 101 pacientes con lesiones de novo en vasos de 2,25 a 2,75 mm de diámetro, fueron de 0,22 y 0,20 mm, respectivamente¹⁸. Los fenómenos cardíacos adversos importantes a los 8 meses ocurrieron sólo en el 5% de los pacientes.

La seguridad y la eficacia de un SRS de 2,25 mm de diámetro se valoró en un estudio prospectivo, sin distribución aleatoria, realizado en 100 pacientes consecutivos con lesiones de longitud < 20 mm en vasos de 2,0-2,5 mm de diámetro¹⁹. Con una media de 2,04 mm, el DVR de esta serie fue menor que en cualquier otro estudio sobre los SRS. Las lesiones eran principalmente focales, con una longitud media de 12,1 mm. Hubo 2 casos de trombosis del *stent*: uno a los 4 días de la implantación que dio lugar a un IM sin ondas Q, y uno a los 65 días, que produjo un IM con ondas Q. Las pérdidas tardías intra-*stent* e intrasegmentaria en el control angiográfico a los 6 meses fueron de 0,35 y 0,23 mm, respectivamente, con unas tasas de reestenosis binaria del 11,8 y el 16,5%, respectivamente. A los 6 meses, las tasas de RLD, RVD e insuficiencia del vaso diana (IVD) fueron del 4,3, el 7,0 y el 8,0%, respectivamente.

Las tasas de RLD a los 6 meses (4,3%) fueron significativamente más bajas en comparación con las tasas

de RLD a los 6 meses en cada uno de los controles históricos (grupo de angioplastia con balón y grupo SMD Palmaz-Schatz, en los ensayos STRESS/BENESTENT I/II y el grupo Bx Velocity™ SMD, en los ensayos RAVEL y SIRIUS, con DVR < 3 mm, emparejados según el sexo, la presencia de diabetes mellitus, el vaso diana en la arteria descendente anterior izquierda, la longitud de la lesión y DVR) (15% en cada uno de los grupos de control; valores de $p = 0,01$ a $< 0,001$).

Sin embargo, en el tercil de lesiones más largas (longitud media de $19,5 \pm 7,2$ mm), la pérdida tardía intra-*stent* con el SRS de 2,25 mm fue de $0,51 \pm 0,65$ mm, y ocurrió reestenosis binaria en el 27,6% de los pacientes. En los análisis con variables múltiples, la implantación de *stents* múltiples permitió predecir la reestenosis binaria intralesión a los 6 meses (*odds ratio* [OR] = 5,46; $p = 0,01$)¹⁹.

En las figuras 1 y 2 se resume la incidencia de la reestenosis binaria en los ensayos publicados de SRS y SRP, respectivamente, para el tratamiento de las lesiones en las arterias coronarias de pequeño calibre en relación con el DVR, la longitud de la lesión y la presencia de diabetes. Los datos indican claramente que las tasas de reestenosis angiográfica son más elevadas en los pacientes con el DVR más reducido y en los diabéticos. A consecuencia de ello, los pacientes con *stents* de 2,25 mm en los ensayos SIRIUS y TAXUS IV presentaron las tasas más elevadas de reestenosis binaria.

STENTS RECUBIERTOS DE FÁRMACOS EN LAS LESIONES LARGAS

Las lesiones que requieren *stents* múltiples planificados o de rescate constituyen un problema peculiar, con un aumento de las complicaciones en torno al procedimiento y una menor eficacia, con tasas elevadas de complicaciones durante el procedimiento y de recurrencias

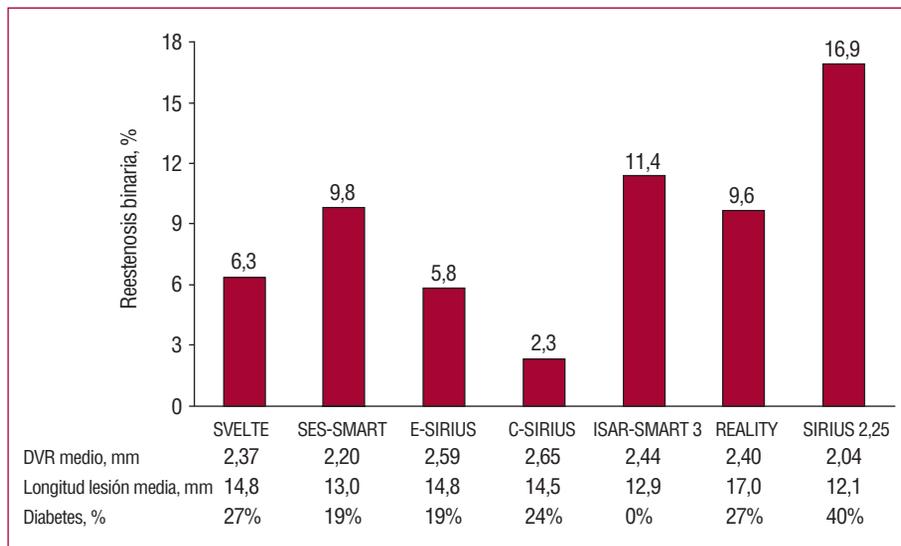
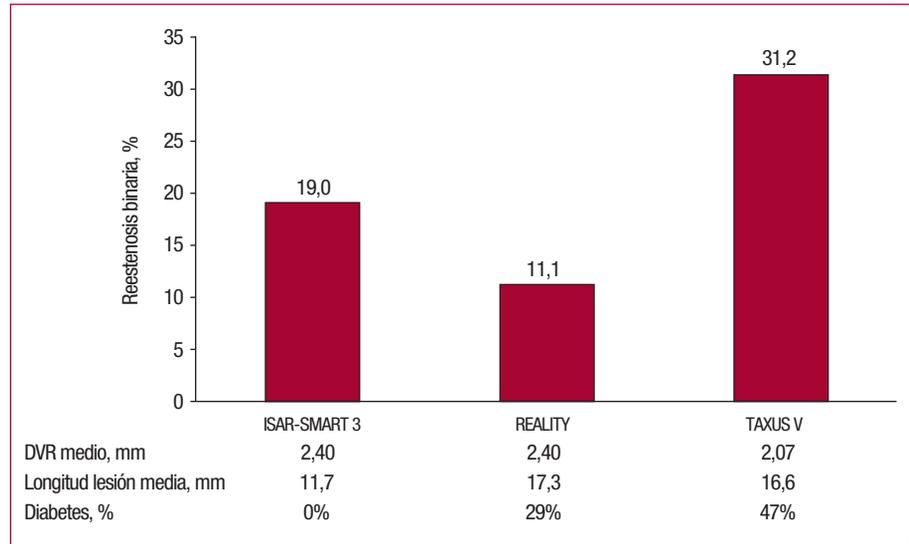


Fig. 1. Incidencia de la reestenosis angiográfica binaria en diferentes ensayos realizados en pacientes con lesiones localizadas en vasos de pequeño calibre tratadas con *stents* recubiertos de sirolimus. DVR: diámetro vascular de referencia.

Fig. 2. Incidencia de la reestenosis angiográfica binaria en diferentes ensayos realizados en pacientes con lesiones localizadas en vasos de pequeño calibre tratadas con *stents* recubiertos de paclitaxel.
DVR: diámetro vascular de referencia.



tardías, en comparación con las lesiones focales. Se halló que la longitud de una lesión coronaria era un factor significativo para predecir la reestenosis después de la angioplastia sólo con balón²⁰ o la implantación de un SMD²¹. En una serie de 2.736 pacientes consecutivos en los que se colocó un SMD, la incidencia de reestenosis binaria fue mayor en los pacientes con lesiones ≥ 15 mm, frente a aquellos otros con lesiones < 15 mm (el 36,9 frente al 27,9%; $p < 0,001$)²¹. Además, se ha observado que los SMD múltiples e imbricados constituyen unos factores de riesgo independientes para la reestenosis²². En un estudio, la tasa de reestenosis fue casi 3 veces mayor en las lesiones complejas largas tratadas con *stents* múltiples, en comparación con las lesiones simples que requirieron sólo un *stent* (el 41 frente al 15%, respectivamente)²².

Ensayos de distribución aleatoria de *stents* recubiertos de fármacos frente a *stents* de metal desnudo en las lesiones largas

La seguridad relativa y la eficacia de los SRF frente a los SMD en las lesiones largas que requieren *stents* múltiples planificados o de rescate se han valorado muy ampliamente con SRP en los ensayos TAXUS-V y TAXUS-VI (tabla 2)^{17,23}. En TAXUS-V, 379 pacientes distribuidos aleatoriamente para recibir SRP o SMD presentaban lesiones > 26 mm que requirieron múltiples *stents* imbricados, con unas longitudes medias de la lesión y del *stent* de 25,3 y 43,9 mm, respectivamente¹⁷. En esta cohorte, el uso de los SRP comerciales de liberación prolongada, en comparación con los SMD, dio lugar a un aumento de la incidencia del IM a los 30 días (el 8,3 frente al 3,3%; $p = 0,047$), la mayoría de los cuales fueron infartos sin ondas Q, debido a la mayor frecuencia del compromiso de la circulación colateral con los SRP y a la reducción subsiguiente en el flujo sanguíneo cola-

teral. Sin embargo, en el control a los 9 meses, la implantación del SRP se asoció con una importante reducción de la reestenosis angiográfica intrasegmentaria (el 27,2 frente al 57,8%; $p < 0,001$), la RLD (el 12,6 frente al 28,2%; $p < 0,001$) y los FACI (el 20,4 frente al 32%, $p = 0,01$), sin diferencias estadísticamente significativas entre SRP y SMD en cuanto a las tasas de mortalidad (el 0,5 frente al 0,6%), IM (el 8,4 frente al 3,9%; $p = 0,09$) o trombosis del *stent* (el 1,0 frente al 0,6%).

En el ensayo TAXUS-VI se incluyeron las lesiones más largas estudiadas hasta la fecha en el estudio comparativo entre SRF y SMD²³. En este ensayo europeo multicéntrico, de carácter prospectivo y doble ciego, 488 pacientes con lesiones de 18-40 mm por valoración visual se distribuyeron aleatoriamente para recibir SRP de liberación a ritmo moderado frente a SMD, por lo demás idénticos a los anteriores. La formulación de polímeros con ritmo de liberación moderado aporta aproximadamente 3 veces más paclitaxel que la formulación de liberación lenta, aunque no se han observado diferencias importantes entre ambos en cuanto a su seguridad o eficacia²⁴. En la angiografía coronaria cuantitativa se observó que la longitud media de la lesión era de 20,6 mm, y el 55,6% de las lesiones era del tipo C, según la clasificación de American College of Cardiology/American Heart Association. El parámetro primario en la evolución, la RLD a los 9 meses, disminuyó significativamente con SRP en comparación con SMD (el 6,8 frente al 18,9%; $p = 0,0001$). El beneficio en cuanto a la RLD observado con SRP frente a SMD fue evidente en los vasos de pequeño calibre ($< 2,5$ mm de diámetro) (el 5,0 frente al 29,7%; $p = 0,0003$), en las lesiones largas (≥ 26 mm) (el 4,4 frente al 26,3%; $p = 0,01$), en los pacientes diabéticos (el 2,6 frente al 22,0%; $p = 0,01$) y en los pacientes con *stents* imbricados (el 1,6 frente al 23,0%; $p = 0,0002$). No hubo diferencias entre ambos grupos en las tasas a los 9 meses en cuan-

TABLA 2. Estudios para valorar la evolución después de implantar *stents* recubiertos de fármacos en lesiones largas

| Estudio y referencia bibliográfica | Tipo de SRF | N.º de pacientes en el grupo SRF | Longitud de la lesión (media ± DE) (mm) | DVR (media ± DE) (mm) | Diabetes (%) | Pérdida tardía (media ± DE) (mm) | | Reestenosis binaria (%) | |
|--|-------------|----------------------------------|---|-----------------------|--------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | | | | | | Intra- <i>stent</i> | Intralesión | Intra- <i>stent</i> | Intra-segmentaria |
| TAXUS V ¹⁷ | SRP | 195 | 25,0 ± 9,6 | 2,65 ± 0,55 | 34,9% | 0,60 ± 0,67 | 0,45 ± 0,61 | 17,9% | 27,2% |
| TAXUS VI ²³ | SRP | 446 | 20,9 ± 7,2 | 2,81 ± 0,49 | 17,8% | 0,39 ± 0,56 | 0,24 ± 0,57 | 9,1% | 12,4% |
| Long-DES II ⁴¹ | SRP | 250 | 34,5 ± 12,6 | 2,82 ± 0,46 | 33,6% | 0,45 ± 0,55 | 0,61 ± 0,54 | 11,7% | 14,6% |
| Long-DES II ⁴¹ | SRS | 250 | 33,9 ± 11,6 | 2,84 ± 0,48 | 32,8% | 0,09 ± 0,37 | 0,24 ± 0,38 | 2,9% | 3,3% |
| RESEARCH ²⁷ | SRS | 96 | 61,2 ± 21,4 | | | | | | 11,9% |
| WHC Registry ²⁸ | SRS | 55 | ND | ND | 43,6% | ND | ND | ND | ND |
| Milan Registry ²⁶ | SRS o SRP | 66 | 84 ± 22 | 2,43 ± 0,6 | 29% | ND | 0,44 ± 0,77 | ND | 19,6% |
| WHC Registry ²⁹ | SRS o SRP | 114 | ND | ND | 43,8% | ND | ND | ND | ND |
| Asan Medical Center Registry ³² | SRS o SRP | 347 | 55,8 ± 12,9 | 2,82 ± 0,40 | 36,3% | ND | 0,45 ± 0,68 (SRS); 0,78 ± 0,52 (SRP) | ND | 11,1% (SRS); 22,2% (SRP) |
| Erasmus Medical Center ³³ | SRS o SRP | 122 | ND | 2,61 ± 0,55 | 19% | ND | 0,12 ± 0,58 | ND | 5,3% |

DE: desviación estándar; DVR: diámetro vascular de referencia; ND: no disponible; SRF: *stents* recubiertos de fármacos; SRP: *stent* recubierto de paclitaxel; SRS: *stent* recubierto de sirolimus.

to a los fallecimientos de causa cardíaca (el 0 frente al 0,9%), IM (el 8,2 frente al 6,2%) o trombosis del *stent* (el 0,5 frente al 1,3%). La reestenosis angiográfica binaria a los 9 meses se redujo notablemente con SRP en comparación con SMD (el 9,1 frente al 32,9%; $p < 0,0001$)²³.

En el ensayo de distribución aleatoria Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease (SCAND-STENT), que se llevó a cabo en 4 centros de Dinamarca, se valoraron los resultados clínicos y angiográficos de 322 pacientes a quienes se implantaron SRS o SMD para el tratamiento de lesiones coronarias complejas, como oclusiones totales crónicas (36%), lesiones de la bifurcación (34%), del ostium (22%) o con angulación grave ($> 45^\circ$) (8%). La longitud media de la lesión fue de 18,0 mm. El parámetro primario en la evolución, el DLM intralesional en el control angiográfico por el ACC a los 6 meses, fue significativamente mayor en el grupo SRS que en el SMD (2,48 frente a 1,62 mm, respectivamente; $p < 0,001$). El tratamiento con SRS se asoció con una magnitud significativamente menor de pérdida intrasegmentaria tardía (0,04 frente a 0,94 mm) y reestenosis angiográfica binaria (el 2,0 frente al 31,9%) (ambos, $p < 0,001$), lo que dio lugar a una reducción relativa del 90% en la tasa de reestenosis. En el control clínico a los 7 meses, los pacientes tratados con SRS, frente a SMD, presentaban unas tasas similares de fallecimientos (el 0,6% en ambos grupos; $p = 1,0$), IM (el 1,2 frente al 3,1%; $p = 0,28$) y trombosis del *stent* (el 0,6 frente al 3,1%; $p = 0,12$), pero unas tasas significativamente me-

nores de RLD (el 2,5 frente al 29,3%) y FACI (el 4,3 frente al 29,9%) (ambos, $p < 0,001$). En los análisis de subgrupos había una diferencia significativa a favor de SRS en todas las subseries analizadas de pacientes, como las lesiones en vasos de pequeño calibre (diámetro vascular de referencia $< 2,9$ mm) y las lesiones más largas (≥ 18 mm). A los 6 meses, la revascularización de la lesión diana fue necesaria en el 4,3%, frente al 32,9% de los pacientes con lesiones en vasos de pequeño calibre tratadas con SRS frente a SMD, y en el 1,6 frente al 37,7% de los pacientes con lesiones largas, respectivamente²⁵.

Series de observación y análisis agrupados de *stents* recubiertos de fármacos e imbricados en lesiones largas

Tras la creciente preocupación acerca del aumento de las tasas de IM perioperatorias después de la implantación de SRP imbricados en las lesiones largas se ha investigado en varios estudios si hay un exceso de fenómenos clínicos adversos en los pacientes tratados con SRF imbricados.

En un archivo prospectivo de Milán, 66 pacientes recibieron *stents* imbricados SRS (39 pacientes) o SRP (27 pacientes) por lesión difusa de la arteria coronaria descendente anterior izquierda²⁶. La longitud media de la lesión diana era de 84 mm en el grupo SRS y de 74 mm en el grupo SRP. El número medio de *stents* implantados por paciente fue de 2,8, y la longitud media del segmen-

to en que se colocó el *stent* fue de 80 mm. Se administraron inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa en el 47% de los pacientes. Se produjeron FACI intrahospitalarios en el 18,1% de los pacientes, principalmente por IM sin ondas Q, que aparecieron en el 16,6% de los pacientes, independientemente del tipo de SRF. En el control angiográfico a los 6 meses había reestenosis binaria en el 19,6% de los pacientes, aunque en la mayoría (70%) de los casos era focal. En el control clínico a los $13,6 \pm 6,5$ meses no hubo fallecimientos, trombosis del *stent* o IM sin ondas Q. La supervivencia sin incidencias a los 6 meses era del 71,2%.

En el archivo RESEARCH, la incidencia de FACI entre 96 pacientes con 102 lesiones largas (> 36 mm de longitud), con implante de al menos 2 SRS imbricados (número medio de SRS $2,7 \pm 0,9$, con una longitud media de la lesión de $61,2 \pm 21,4$ mm), fue sólo de 8,3% en el control realizado tras un intervalo medio de 320 días, con una tasa de un 2,1% de fallecimientos, un 1,0% de IM no fatal, un 4,2% de RLD y un 6,2% de RVD²⁷. La reestenosis binaria en el control angiográfico (realizado en el 71% de los pacientes) se observó en el 11,9% de las lesiones y tuvo carácter focal en todos los casos.

En un estudio retrospectivo efectuado por Chu et al²⁸ en el Washington Hospital Center, la evolución de 55 pacientes tratados con SRS imbricados se comparó con la de 39 pacientes que recibieron SRS no imbricados. A los 30 días, el grupo de SRS imbricados presentó una tasa más elevada de IM sin ondas Q post-ICP (el 23,6 frente al 7,7%; $p = 0,04$)²⁸. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al fenómeno de ausencia de reflujo, cierre brusco, disección o embolia distal en el vaso principal, mientras que el grupo de SRS imbricados presentó una mayor reducción del TIMI del flujo colateral después de colocar un segundo *stent* (el 35,1 frente al 20,3%; $p = 0,03$). A pesar de las tasas más elevadas de mionecrosis asociadas con el uso de SRS imbricados, en el control efectuado a los 6 meses las evoluciones clínicas eran similares en ambos grupos y no hubo episodios de trombosis tardías del *stent* en ninguno de los dos.

En otro estudio retrospectivo efectuado en la misma institución se comparó la evolución de 55 pacientes tratados con SRS imbricados y 59 pacientes que recibieron SRP imbricados. Las características clínicas y angiográficas basales eran similares entre ambos grupos. En el control efectuado a los 30 días, en ambos grupos hubo una frecuencia similar de fallecimientos, IM y FACI²⁹. Lo mismo ocurrió en la evolución clínica a los 6 meses, con tasas similares de FACI en los dos grupos (el 9,1 frente al 7,1%; $p = 0,71$). No hubo diferencias significativas en las tasas de fallecimientos (el 3,6% en ambos grupos), IM con ondas Q (el 1,8% en ambos grupos), IM sin ondas Q (el 5,5 frente a 3,6%; $p = 0,63$), RLD (el 5,5 frente al 1,8%; $p = 0,30$) y RVD (el 5,5 frente al 3,6%; $p = 0,63$). No hubo trombosis del *stent*.

Las consecuencias perioperatorias y tardías de los SRS imbricados se valoraron en el análisis agrupado de

5 ensayos clínicos sobre los SRS: SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, DIRECT y SVELTE^{6,14,15,18,30,31}. Todas las evoluciones clínicas y angiográficas de los pacientes tratados con *stents* imbricados se compararon según los tipos de *stents* y en los pacientes que recibieron un solo *stent*. En este análisis, los SRS imbricados múltiples fueron seguros en comparación con los SRS únicos, con una incidencia similar de complicaciones precoces (30 días), como la muerte (el 0,3 frente al 0%; $p = 0,33$), el IM (el 2,1 frente al 1,6%; $p = 0,61$), la trombosis del *stent* (el 0,3 frente al 0,1%; $p = 0,55$) y los FACI acumulados (el 2,4 frente al 1,6%; $p = 0,46$). En el control angiográfico a los 8 meses, en comparación con los SRS únicos, los SRS imbricados se asociaron con una mayor pérdida luminal tardía en el *stent* ($0,24 \pm 0,48$ frente a $0,14 \pm 0,39$ mm; $p < 0,01$) y con una mayor frecuencia angiográfica de reestenosis intra-*stent* (el 6,2 frente al 1,7%; $p < 0,01$) e intrasegmentaria (el 8,9 frente al 5,8%; $p = 0,13$). Sin embargo, el uso de SRS imbricados fue beneficioso, en comparación con los SMD imbricados, por lo que respecta a la disminución de las tasas de reestenosis binaria intra-*stent* (el 6,2 frente al 50,6%; $p < 0,01$) e intralesional (el 8,9 frente al 50,6%; $p < 0,01$), lo que supone un beneficio similar, en cuanto a la magnitud relativa de la reestenosis, en comparación con los pacientes tratados con SRS únicos. En los análisis con variables múltiples se halló que la longitud total del *stent*, la longitud de la lesión diana y el uso de *stents* imbricados eran factores independientes para predecir la reestenosis binaria en el grupo SMD, pero no en el grupo SRS. En el control clínico realizado al cabo de un año y en comparación con los SRS únicos, los SRS imbricados no se asociaron con una mayor incidencia de muerte (el 7,4 frente al 6,7%; $p = 0,57$), IM (el 2,7 frente al 2,6%; $p = 1,0$), trombosis tardía del *stent* (el 0 frente al 0,1%; $p = 1,0$), RLD (el 4,7 frente al 3,3%; $p = 0,30$) o FACI (el 7,4 frente al 6,7%; $p = 0,70$), aunque las tasas de RVD al cabo de un año eran significativamente mayores en el grupo imbricado (el 9,5 frente al 5,0%; $p = 0,01$). Así pues, en este análisis agrupado se demostró que las tasas de reestenosis angiográfica y clínica eran mayores en los pacientes con SRS imbricados. Sin embargo, los SRS redujeron eficazmente la frecuencia de la reestenosis y de los fenómenos clínicos asociados, en comparación con los pacientes que recibieron SMD imbricados. Diversos autores han descrito las evoluciones clínicas y angiográficas de los llamados *stents* con «chaqueta metálica completa» (longitud del *stent* ≥ 60 mm) para tratar lesiones ateroscleróticas difusas. En la serie de Lee et al³², del Asan Medical Center, en 347 pacientes consecutivos con 352 lesiones coronarias de novo muy largas (longitud media del segmento con *stent*, $71,9 \pm 3,7$ mm), ocurrieron complicaciones intrahospitalarias importantes en 3 pacientes (una muerte, 2 casos de trombosis aguda del *stent*, incidencia total del 0,7%). En el control angiográfico a los 6 meses (realizado en el 70,1% de los pacientes), la tasa de reestenosis

fue del 13,7%. Cuando se produjo una reestenosis, ésta fue focal en el 65,6% de los casos. Los pacientes tratados con SRP presentaron una mayor incidencia de reestenosis, en comparación con los que recibieron SRS (el 22,2 frente al 11,1%; $p = 0,04$). En los análisis de variables múltiples, el menor tamaño del DVR y el uso de SRP fueron factores significativos para predecir la reestenosis. En el control efectuado al cabo de un plazo medio de $16,6 \pm 6,9$ meses, hubo 9 muertes (6 cardíacas y 3 no cardíacas), un IM no fatal y 13 casos de RLD. Las probabilidades acumuladas de supervivencia libre de FACI (muerte cardíaca, IM con ondas Q o RLD) fueron del 95,4 y el 91,4% al cabo de uno y 2 años, respectivamente.

Aoki et al³³, del Erasmus Medical Center, valoraron la evolución de los pacientes tratados con *stents* cuyas lesiones tenían una longitud ≥ 64 mm, en una serie retrospectiva de 122 pacientes consecutivos con lesiones coronarias de novo³³. El número medio de *stents* por lesión fue de 3,3, y la longitud mediana con aplicación del *stent* fue de 79 mm. En total se trató a 81 pacientes con SRS y 41 con SRP. Las tasas de FACI a los 30 días no difirieron significativamente entre los pacientes que recibieron SRS o SRP (el 8,6 frente al 7,3%; $p = 0,79$), incluidos la muerte (el 1,2 frente al 2,4%, $p = 0,63$) y el IM (el 6,2 frente al 4,9%; $p = 0,77$). En un paciente apareció trombosis subaguda del *stent* (0,8%). En el control realizado al cabo de un año, la tasa de FACI en toda la población estudiada fue de 18,0%, sin diferencias significativas entre los pacientes tratados con SRS o SRP en cuanto a los FACI o a los resultados clínicos individuales. En 38 pacientes consecutivos programados para el control angiográfico en los 6 primeros meses de participación, la pérdida tardía media fue de $0,12 \pm 0,58$ mm, y la tasa de reestenosis binaria, del 5,3%.

EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON LESIONES COMPLEJAS EN ARCHIVOS «DEL MUNDO REAL» PATROCINADOS POR LA INDUSTRIA

La información recogida en los archivos clínicos patrocinados por la industria se ha utilizado para determinar si los resultados favorables obtenidos en los ensayos de distribución aleatoria patrocinados por la industria para la autorización de los dispositivos pueden extrapolarse al «mundo real», en el que más de la mitad de las lesiones se tratan sin indicaciones aprobadas. En el e-Cypher SES Registry, el 59% de los 15.157 pacientes incluidos no habría reunido los criterios de participación en el ensayo principal SIRIUS, por las características excluyentes del paciente y/o la lesión³⁴. De modo similar, aproximadamente el 40% de los 778 pacientes incluidos en el WISDOM PES Registry, y el 75% de los 3.688 del MILESTONE II PES Registry habrían sido excluidos del ensayo principal TAXUS-IV^{35,36}. En la tabla 3 se resume la evolución de los pacientes incluidos en los archivos actuales más extensos sobre SRF. Como se observa en esta tabla, la proporción de lesiones localizadas en los vasos de pequeño calibre osciló entre el 3 y el 20%, y las lesiones largas entre el 9 y el 20%.

E-Cypher fue un archivo de control poscomercialización, basado en Internet, realizado en 279 centros de 41 países, excluido Estados Unidos³⁴. El objetivo principal consistió en valorar la seguridad de los SRS en la práctica clínica diaria en 15.157 pacientes tratados entre abril de 2002 y septiembre de 2005. Los objetivos secundarios fueron valorar los patrones de uso mundial de los SRS e identificar los factores predictivos de FACI. En el control realizado al cabo de un año (disponible en el 88% de los pacientes), las tasas de trombosis del SRS agudas (< 24 h), subagudas (24 h-30 días) y tardías (> 30

TABLA 3. Características clínicas y angiográficas de los pacientes en los registros de *stents* recubiertos de fármacos

| Registro y referencia bibliográfica | Número de pacientes en el registro | Infarto agudo de miocardio | Injerto de la vena safena | Lesión reestenótica intra- <i>stent</i> | Lesión no protegida en el tronco común de la arteria coronaria izquierda | Oclusión total crónica | Bifurcación | Vasos pequeño calibre* | <i>Stents</i> múltiples | Lesiones largas |
|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|---------------------------|---|--|------------------------|-------------|------------------------|-------------------------|-----------------|
| e-Cypher ³⁴ | 15.157 | 7,0% | 2% | 12% | 1% | 9% | 11% | 8% | 26% | 12% |
| ARRIVE 1 ³⁷ | 2.585 | 10% | 5% | 6% | 3% | 2% | 8% | 3% | 8% | 11% |
| ARRIVE 2 ⁴⁰ | 5.007 | 14% | 7% | 6% | 2% | 2% | 7% | 3% | 8% | 9% |
| WISDOM ³⁵ | 778 | 8% | 2% | 7% | 1% | 8% | ND | 10% | 9% | 15% |
| MILESTONE 2 ³⁶ | 3.688 | 4% | 1% | 8% | 2% | 6% | ND | 20% | 27% | 20% |

ND: no disponible.

*Diámetro vascular de referencia < 2,5 mm.

días) fueron del 0,13, el 0,56 y el 0,19%, respectivamente, similares a las descritas en pacientes tratados con SMD. En el análisis de variables múltiples, la trombosis del *stent* se predijo por los siguientes factores: diabetes insulino dependiente, síndrome coronario agudo en el momento de la presentación, edad avanzada, flujo TIMI de grado < 3 después del procedimiento índice, tratamiento de lesiones múltiples, lesión diana gravemente calcificada o totalmente ocluida, y afectación de múltiples vasos. A los 12 meses, los bajos porcentajes de muertes (2,2%), IM (1,3%), RLD (3,1%) y FACI (5,8%) fueron muy alentadores y señalaban la seguridad y la eficacia de los SRS en una amplia gama de pacientes y lesiones que se hallan en la práctica diaria.

El TAXUS Intercontinental Observational Data Transitional Registry Program (WISDOM), basado en páginas web, fue el primer archivo de observación prospectivo, multicéntrico y multinacional destinado a valorar las evoluciones clínicas a largo plazo al aplicar un SRP con un polímero de liberación lenta, en la práctica clínica real a escala mundial³⁵. Se incluyó en el archivo a 778 pacientes de 22 lugares en 9 países, portadores de una lesión de novo en una arteria coronaria nativa (excluido el tronco común de la arteria coronaria izquierda), con un diámetro del vaso diana entre 2,5 y 3,5 mm. El parámetro principal valorado en la evolución fue la RLD. En el 92% de los pacientes pudo disponerse del control clínico a los 12 meses. Entre un total de 78 pacientes con vasos de pequeño calibre (diámetro del vaso de referencia < 2,5 mm, que constituía el 10% de toda la población del registro), sólo se realizó la RLD en el 2,3% de los casos. Las tasas de FACI en los pacientes con vasos de pequeño calibre fueron similares a las observadas en los pacientes con vasos mayores (el 5,6 frente al 5,1%; $p = \text{NS}$). En 118 pacientes con lesiones largas (> 20 mm) (que constituían el 15% de la población estudiada), sólo el 3,6% había requerido la RCL en el control de los 12 meses. A pesar de que los pacientes con lesiones largas, en comparación con los portadores de lesiones cortas, presentaban una mayor incidencia de diabetes (el 42 frente al 32%; $p = 0,04$), un mayor número de *stents* implantados en cada lesión y una mayor longitud total e individual de los *stents* (todos con $p < 0,0001$), las tasas de FACI a los 12 meses eran similares (el 3,7% con SRP en las lesiones cortas frente al 5,4% con SRP en las lesiones largas; $p = \text{NS}$). De modo similar, las tasas de FACI a los 12 meses en 72 pacientes con SRP múltiples (que comprendían el 10% de la población del archivo) para tratar lesiones largas (número medio de *stents* 1,8; longitud media de los *stents* 26,0 mm) no diferían significativamente de las halladas en los pacientes que recibieron un solo SRP (el 3,0 frente al 5,3%, respectivamente, $p = \text{NS}$). La tasa global de trombosis del *stent* fue del 0,6% en el archivo WISDOM, aunque no hubo casos en los pacientes con vasos de pequeño calibre, lesiones largas o *stents* múltiples.

ARRIVE 1 fue el archivo de control en Estados Unidos para comprobar la seguridad de los SRP en torno a

su aprobación; participaron 2.585 pacientes de 50 centros. La tasa de FACI al año fue del 6,9% en todos los pacientes, y del 8,5% en los que recibieron SRP por lesiones largas (> 20 mm)³⁷. En el archivo ARRIVE 2, establecido en Estados Unidos para controlar la seguridad después de la aprobación, se ampliaron los resultados de ARRIVE 1 al estudiar a 5.007 pacientes consecutivos en 53 centros, incluidos los casos con lesiones complejas (65%), *stents* múltiples (38%) y diabetes (32%). Los hallazgos a los 6 meses mostraron una tasa global de FACI del 3,6%, con unas tasas bajas de muerte cardíaca (0,7%), IM (1,2%) y RLD (2,5%)³⁷. En el archivo prospectivo MILESTONE 2, multicéntrico y multinacional, en el que se incluyó a 3.688 pacientes que recibieron SRP en 164 centros de 31 países, la tasa de FACI al año (muerte cardíaca, IM o RVD) fue de 7,5% en toda la cohorte, del 10,3% en los pacientes con vasos de pequeño calibre ($\text{DVR} \leq 2,5 \text{ mm}$) y del 7,3% en los pacientes con lesiones largas ($\geq 20 \text{ mm}$)³⁶. En los archivos ARRIVE 1, ARRIVE 2 y MILESTONE 2 se observaron unas tasas de trombosis del *stent* del 2,1, el 1,1 y el 1,3%, respectivamente)³⁶⁻³⁸.

Estos registros a gran escala han sido útiles para examinar los patrones de uso de los SRF en la realidad, aunque debemos señalar que, en general, las tasas de control son más bajas que en los ensayos de distribución aleatoria, que se basan más en los informes del investigador sobre los fenómenos adversos. A consecuencia de ello, es posible que se subestimen las tasas verdaderas de dichos fenómenos en los archivos de observación aunque, dada su cuantía, estos estudios son útiles para comparar la evolución de las lesiones simples y las complejas.

ESTUDIOS COMPARATIVOS DE STENTS RECUBIERTOS DE SIROLIMUS FRENTE A STENTS RECUBIERTOS DE PACLITAXEL EN LAS LESIONES COMPLEJAS

En el ensayo abierto Intracoronary Drug-Eluting Stenting to Abrogate Restenosis in Small Arteries (ISAR-SMART 3) Study, 360 pacientes de 2 centros alemanes en los que se realizó una ICP para 402 lesiones de novo en vasos coronarios nativos con un diámetro < 2,80 mm se distribuyeron aleatoriamente para recibir SRS o SRP³⁹. La pérdida angiográfica tardía a los 6 meses fue significativamente mayor con SRP que con SRS, tanto intra-*stent* ($0,56 \pm 0,59$ frente a $0,25 \pm 0,55 \text{ mm}$; $p < 0,0001$) como intrasegmentaria ($0,34 \pm 0,57$ frente a $0,13 \pm 0,36 \text{ mm}$; $p < 0,0001$). La reestenosis angiográfica binaria fue también significativamente mayor en el grupo SRP, tanto intra-*stent* (el 14,9 frente al 8,0%; $p = 0,04$) como intrasegmentaria (el 19,0 frente al 11,4%; $p = 0,05$). En toda la población se realizó una RLD en el 14,7% de las lesiones en el grupo SRP, frente al 6,6% de las lesiones en el grupo SRS ($p = 0,008$). Al cabo de un año, las tasas de muerte o IM eran similares con SRP y SRS (el 5,6 frente al 5,0%, respectivamente; $p = 0,81$).

Al estratificar a la población del estudio en terciles por tamaños de los vasos se observó que a los 6 meses sólo había una diferencia en la tasa de reestenosis en el tercil de menor tamaño vascular (< 2,24 mm) (el 10,4% en el grupo SRS frente al 28,3% en el grupo SRP; $p = 0,02$)³⁹. No hubo diferencias en las tasas de reestenosis en el tercil de tamaño vascular medio (2,24-2,57 mm) (el 12,1 frente al 14,8%, respectivamente; $p = 0,66$) ni en el tercil de tamaño vascular mayor (> 2,57 mm) (el 11,3 frente al 13,2%; $p = 0,75$). Así pues, la mayor reducción en la pérdida tardía con SRS, en comparación con SRP, puede traducirse en una menor reestenosis en los vasos muy pequeños, aunque es necesario realizar un ensayo multicéntrico a mayor escala para confirmar estos resultados.

El Prospective, Randomized, Multicenter Head-to-Head Comparison of Cypher and Taxus Stent Systems (REALITY) fue un ensayo multicéntrico a gran escala para comparar SRS con SRP en pacientes con lesiones relativamente largas y vasos de pequeño calibre⁴⁰. En este estudio prospectivo de distribución aleatoria participaron 1.353 pacientes de 90 centros de Europa, Latinoamérica y Asia, con 1.911 lesiones de novo en una arteria coronaria nativa con un diámetro $\geq 2,25$ y $\leq 3,0$ mm. Los grupos estaban bien equilibrados con respecto a sus características basales, entre ellas, la proporción de pacientes diabéticos (el 27 y el 29% en los grupos SRS y SRP, respectivamente), la longitud media de la lesión (17,0 mm con SRS y 17,3 mm con SRP) y el diámetro vascular de referencia (2,40 mm en ambos grupos). Aunque hubo menos pérdida tardía con SRS que con SRP, el parámetro primario de reestenosis binaria intralesión a los 8 meses no difería significativamente entre los dos grupos (el 9,6% con SRS frente al 11,1% con SRP; $p = 0,31$). Hubo una tendencia a que la tasa de trombosis del *stent* fuera mayor en el grupo SRP (el 0,6 frente al 1,6%; $p = 0,07$), aunque no hubo diferencias significativas a los 8 meses en las tasas de FACI (el 9,2 frente al 10,6%, respectivamente), incluidos la muerte (el 1,8 frente al 1,2%), el IM (el 4,8 frente al 5,5%), la RLD (el 5,0 frente al 5,4%) y la RVD (el 1,6 frente al 1,2%)⁴⁰.

En el ensayo prospectivo multicéntrico LONG-DES II, de distribución aleatoria, participaron 500 pacientes con lesiones coronarias de longitud ≥ 25 mm (longitud media del segmento con *stent*, 41 mm en ambos grupos) en 5 centros de Corea del Sur (tabla 2)⁴¹. En el control angiográfico a los 6 meses, los pacientes distribuidos aleatoriamente al grupo SRS presentaron una tasa del 3,3% de reestenosis intrasegmentaria binaria (parámetro primario), en comparación con el 14,6% en el grupo SRP (reducción del 77,2%; $p < 0,0001$). La pérdida tardía fue también significativamente menor con SRS que con SRP ($0,09 \pm 0,37$ frente a $0,45 \pm 0,55$ mm; $p < 0,001$), y cuando ocurrió la reestenosis hubo más probabilidades de que fuera focal con SRS (el 100 frente al 53,3%; $p = 0,03$). En contraste con el ensayo REALITY,

las evoluciones clínicas en el ensayo LONG-DES II también fueron más favorables en el grupo SRS. En el control efectuado a los 9 meses, RLD y RVD fueron significativamente menores en el grupo SRS (el 2,4 frente al 7,2%; $p = 0,01$, y el 3,2 frente al 7,6%; $p = 0,03$, respectivamente), aunque no hubo diferencias significativas en las tasas de muerte o IM. El efecto del tratamiento fue independiente de la presencia de diabetes mellitus o del uso de *stents* múltiples⁴¹.

Se obtuvieron resultados similares a los de este ensayo de distribución aleatoria en una serie retrospectiva del Asan Medical Center, donde 197 pacientes consecutivos con 245 lesiones de novo en arterias coronarias de pequeño calibre ($\leq 2,75$ mm) fueron tratados sin distribución aleatoria con SRS (156 lesiones) o SRP (89 lesiones)⁴². El tratamiento con SRS se asoció con un DLM mayor en el control a los 6 meses ($2,32 \pm 0,56$ frente a $1,77 \pm 0,77$ mm; $p < 0,01$), una menor pérdida luminal tardía ($0,29 \pm 0,42$ frente a $0,69 \pm 0,63$ mm; $p < 0,01$) y una tasa inferior de reestenosis angiográfica (6,7 frente a 27,7%; $p < 0,01$). En el control a los 9 meses hubo, además, unos porcentajes más bajos de RLD (el 3,3 frente al 14,4%; $p < 0,01$) y FACI (el 15,7 frente al 27,6%; $p < 0,01$) en los pacientes tratados con SRS, en comparación con el grupo SRP, sin que hubiera diferencias significativas en las tasas de muerte o IM⁴².

En otra serie de la misma institución se incluyó a 527 pacientes consecutivos con lesiones coronarias de novo ≥ 24 mm de longitud, tratadas con *stents* largos (≥ 28 mm) SRS (223 lesiones), SRP (194 lesiones) o SMD (201 lesiones)⁴³. A pesar de que la longitud de las lesiones era mayor en los grupos SRS ($36,0 \pm 14,9$ mm; $p < 0,001$) y SRP ($36,3 \pm 14,5$ mm; $p < 0,001$) que en el grupo SMD ($32,0 \pm 12,3$ mm), a los 6 meses se observó que la reestenosis binaria era significativamente menos frecuente en los pacientes tratados con SRS (9,3 frente a 21,3 frente a 42,5%; $p < 0,001$). La pérdida tardía intrasegmentaria era menor en el grupo SRS que en el grupo SRP ($0,14 \pm 0,53$ frente a $0,56 \pm 0,62$; $p < 0,05$). En el control clínico a los 9 meses, los pacientes tratados con SRS o SRP, en comparación con SMD, presentaban unas tasas significativamente menores de RLD (3,8 frente a 6,0 frente a 19,2%; $p < 0,001$) y FACI (13,0 frente a 15,7 frente a 26,6%; $p < 0,001$), sin diferencias significativas en la evolución clínica entre los grupos SRS y SRP⁴³.

En los archivos RESEARCH y T-SEARCH se valoraron las evoluciones clínicas después de implantar SRS y SRP de 2,25 mm de diámetro en 90 y 107 pacientes consecutivos, respectivamente⁴⁴. Hubo 2 (2,2%) casos de trombosis subaguda del *stent* en el grupo SRP y ninguno en el grupo SRS. Después de un período de seguimiento de 12 meses, fallecieron un paciente (0,9%) en el grupo SRS y 4 (4,4%) en el grupo SRP ($p = 0,11$). En el control clínico al año no hubo diferencias significativas en las tasas de IM (el 2,1 frente al 5,0%; $p = 0,18$) o RLD (el 1,4 frente al 5,0%; $p = 0,08$). Sin embargo, en dicho control, la incidencia acumulada de FACI (muer-

te, IM no mortal o RLD) fue significativamente mayor en el grupo SRP (el 18,8 frente al 5,6%; $p = 0,007$), con una tasa de supervivencia exenta de FACI del 82 y el 94% (rango logarítmico, $p = 0,005$) en los grupos SRP y SRS, respectivamente. Después de ajustar las covariables múltiples se observó que la presentación con un síndrome coronario agudo (OR = 5,2; $p = 0,002$) y la utilización de SRP (OR = 3,7; $p = 0,01$) fueron unos factores independientes predictivos de FACI al año⁴⁴.

CONCLUSIONES

Tanto el SRP como el SRS han demostrado incuestionablemente en numerosos ensayos de distribución aleatoria que mejoran de un modo significativo la evolución clínica y angiográfica en las lesiones simples o moderadamente complejas. Sin embargo, se sabe que las lesiones complejas, excluidas de los ensayos de distribución aleatoria, como las lesiones largas o en vasos de pequeño calibre, presentan unas tasas más elevadas de reestenosis que las lesiones no complejas, al tratarlas mediante angioplastia con balón o SMD, además de presentar un grado similar o mayor de complicaciones perioperatorias y tardías, como IM y trombosis del *stent*. Con raras excepciones, estas lesiones complejas no se han sometido a ensayos de distribución aleatoria con SMD frente a SRF, o con SRF frente a injerto de *bypass* coronario (IBC). Los archivos y los ensayos comparativos de distribución aleatoria de SRP y SRS en lesiones largas y en vasos de pequeño calibre han demostrado, en general, la seguridad y la eficacia de los SRF en comparación con los controles históricos de ICP, con unas tasas aceptables de trombosis del *stent*, IM y muerte, y unas tasas notablemente reducidas de RLD y RVD. Aunque la colocación de SRF para el tratamiento de las lesiones largas en las arterias coronarias nativas se asocia con una tasa más elevada de mionecrosis perioperatoria, no se ha relacionado con evoluciones clínicas adversas tardías.

En ensayos comparativos de SRS y SRP en vasos de pequeño calibre y lesiones largas se ha observado que los primeros presentan menos pérdida angiográfica tardía; no obstante, hay discrepancias entre los estudios con respecto a si este hallazgo da lugar a diferencias en la reestenosis angiográfica y clínica. El perfil de seguridad de SRP y SRS (trombosis del *stent*, IM y muerte) parece similar.

Sin embargo, las tasas de reestenosis son mayores en las lesiones complejas, en comparación con las simples, tratadas con SRF, y no se ha estudiado un número suficiente de pacientes para excluir unas tasas más elevadas de fenómenos adversos (que podrían razonablemente preverse). El implante de SRF en las arterias de pequeño calibre y en las lesiones largas (especialmente cuando es necesario colocar múltiples *stents*) sigue siendo un importante factor predictivo de la reestenosis angiográfica y la revascularización después de los SRF. En la actualidad de están realizando varios ensayos de distri-

bución aleatoria a gran escala en lesiones complejas tratadas con SMD o IBC. A la espera de los resultados de estos ensayos, y antes de implantar un SRF en lesiones complejas, el médico debe comunicar al paciente que, aunque es probable que los SRF disminuyan la reestenosis en comparación con los SMD, no se han establecido completamente cuáles son los riesgos de trombosis tardía del *stent* y de otras complicaciones, lo que obliga a considerar todas las alternativas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gruentzig AR. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis [letter]. *Lancet*. 1978;1:263.
2. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002.
3. Williams DO, Abbott JD, Kip KE. Outcomes of 6906 Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in the Era of Drug-Eluting Stents. Report of the DEScover Registry. *Circulation*. 2006;114:2154-62.
4. 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. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Rao SV, Shaw RE, Brindis RG, Klein LW, Weintraub WS, Peterson ED, et al. On-versus off-label use of drug-eluting coronary stents in clinical practice (report from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry [NCDRI]). *Am J Cardiol*. 2006;97:1478-81.
9. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation*. 1998;98:1875-80.
10. Schunkert H, Harrell L, Palacios IF. Implications of small reference vessel diameter in patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:40-8.
11. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, Dotzer F, Von Welsch N, et al. ISAR-SMART Study Investigators. A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease: Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries. *Circulation*. 2000;102:2593-8.
12. Park SW, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Cho GY, Nah DY, et al. Randomized comparison of coronary stenting with optimal balloon angioplasty for treatment of lesions in small coronary arteries. *Eur Heart J*. 2000;21:1785-9.
13. Doucet S, Schalij MJ, Vrolix MC, Hilton D, Chenu P, De Bruyne B, et al. Stent placement to prevent restenosis after angioplasty in small coronary arteries. *Circulation*. 2001;104:2029-33.

14. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. 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.
15. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Tittle LM, et al. C-SIRIUS Investigators. 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.
16. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A, et al. SES-SMART Investigators. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292:2727-34.
17. 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.
18. Sousa JE. SVELTE: Study in Patients with De Novo Coronary Artery Lesions in Small Vessels Treated With the Cypher Stent. EuroPCR 2004, the Paris Course on Revascularization.
19. Moses JW, Nikolsky E, Mehran R, Cambier PA, Bachinsky WB, Leya F, et al for the SIRIUS 2.25 Investigators. Safety and Efficacy of the 2.25 mm Sirolimus-Eluting BX Velocity™ Stent in the Treatment of Patients with De Novo Native Coronary Artery Lesions: the SIRIUS 2.25 Trial. *Am J Cardiol*. 2006;98:1455-60.
20. Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, MacDonald RG, Goldberg S, Savage MP, et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:647-56.
21. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schomig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol*. 1999;83:1617-22.
22. Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM, Bolognese L, Trapani M, Cerisano G, et al. Restenosis after coronary stenting in current clinical practice. *Am Heart J*. 1998;135:510-8.
23. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al. 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: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation*. 2005;112:3306-13.
24. Waugh J, Wagstaff AJ. The paclitaxel (TAXUS)-eluting stent: a review of its use in the management of de novo coronary artery lesions. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4:257-68.
25. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S, Klovgaard L, Jorgensen E, Aljabbari S, et al. SCANDSTENT Investigators. The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benest Disease (SCANDSTENT) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:449-55.
26. Tsagalou E, Chieffo A, Iakovou I, Ge L, Sangiorgi GM, Corvaja N, et al. Multiple overlapping drug-eluting stents to treat diffuse disease of the left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1570-3.
27. Degertekin M, Arampatzis CA, Lemos PA, Saia F, Hoye A, Daemen J, et al. Very long sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol*. 2004;93:826-9.
28. Chu WW, Kuchulakanti PK, Torguson R, Wang B, Clavijo LC, Suddath WO, et al. Impact of overlapping drug-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:595-9.
29. Chu WW, Kuchulakanti PK, Torguson R, Wang B, Clavijo LC, Suddath WO, et al. Impact of three or more sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68:62-6.
30. Moses JW. Direct Stenting Using the Sirolimus-Eluting Bx VELOCITY Stent (DIRECT). Presented at American College of Cardiology Annual Scientific Session 2004, New Orleans, LA. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/471804>.
31. Kereiakes DJ, Wang H, Popma JJ, Kuntz RE, Donohoe DJ, Schofer J, et al. Periprocedural and late consequences of overlapping Cypher sirolimus-eluting stents: pooled analysis of five clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:21-31.
32. Lee CW, Park KH, Kim YH, Hong MK, Kim JJ, Park SW, et al. Clinical and angiographic outcomes after placement of multiple overlapping drug-eluting stents in diffuse coronary lesions. *Am J Cardiol*. 2006;98:918-22.
33. Aoki J, Ong AT, Rodríguez Granillo GA, McFadden EP, Van Mieghem CA, Valgimigli M, et al. «Full metal jacket» (stented length \geq 64 mm) using drug-eluting stents for de novo coronary artery lesions. *Am Heart J*. 2005;150:994-9.
34. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, et al. e-Cypher Investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation*. 2006;113:1434-41.
35. Abizaid A, Chan C, Lim YT, Kaul U, Sinha N, Patel T, et al. WISDOM Investigators. Twelve-month outcomes with a paclitaxel-eluting stent transitioning from controlled trials to clinical practice (the WISDOM Registry). *Am J Cardiol*. 2006;98:1028-32.
36. Lasala JM. Novel insight into drug-eluting stent practice: 1-year outcomes for ARRIVE 1, a Prospective, Multicenter US Registry Capturing Consecutive Patients Treated with the TAXUS Paclitaxel-Eluting Stent System. Paper presented at: American Heart Association Scientific Sessions; November 15, 2005; Dallas, Texas.
37. Niemela K, Chevalier B, Stoerger H, Bilodeau L, Brito F, Russell M. Taxus Express stent usage patterns and clinical outcomes: twelve-month results from the European subset of the Global Milestone-II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:50A.
38. Russell ME, Friedman MI, Mascioli SR, Stolz LE. Off-label use: an industry perspective on expanding use beyond approved indications. *J Intervent Cardiol*. 2006;19:432-8.
39. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Dotzer F, Schuhlen H, Dirschinger J, et al. ISAR-SMART Trail investigators. Comparative analysis of stent placement versus balloon angioplasty in small coronary arteries with long narrowings (the Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries [ISAR-SMART] Trial). *Am J Cardiol*. 2002;89:58-60.
40. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, et al. REALITY Trial Investigators. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:895-904.
41. Kim YH, Park SW, Lee SW, Park DW, Yun SC, Lee CW, et al. Sirolimus-Eluting Stent Versus Paclitaxel-Eluting Stent for Patients With Long Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2006;114:2148-53.
42. Park KH, Park SW, Hong MK, Kim YH, Lee BK, Park DW, et al. Comparison of the effectiveness of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for small coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:589-94.
43. Kim YH, Park SW, Lee CW, Hong MK, Gwon HC, Jang Y, et al. Comparison of sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent, and bare metal stent in the treatment of long coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:181-7.
44. Rodríguez-Granillo GA, Valgimigli M, García-García HM, Ong AT, Aoki J, Van Mieghem CA, et al. One-year clinical outcome after coronary stenting of very small vessels using 2.25 mm sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: a comparison between the RESEARCH and T-SEARCH registries. *J Invasive Cardiol*. 2005;17:409-12.