

## CONTROVERSIAS

# ¿Está justificado el uso sistemático de *stents* con fármacos? Argumentos en contra

Carlos Macaya

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Los *stents* cubiertos de fármacos antiproliferativos (ST-F) están marcando un hito en el progreso de la cardiología intervencionista. Existe suficiente evidencia científica de calidad para poder asegurar que estos nuevos *stents* son muy efectivos para reducir la proliferación de la neointima y, por tanto, el proceso reestenótico. Su impacto clínico será relevante, tanto en la expansión de las indicaciones de angioplastia como en su grado de utilización. No obstante, en el momento actual, no consideramos que el uso sistemático de los *stents* cubiertos de fármacos esté justificado en todos los pacientes por su limitada disponibilidad, porque su seguridad todavía no se conoce bien y porque el beneficio clínico, que no se cuestiona, está magnificado, especialmente al sobredimensionar el problema clínico de la reestenosis. Por último, el coste económico actual de estos *stents* es muy elevado y la relación coste/beneficio en algunos pacientes no parece favorable. Por todo ello, y en el momento actual, creemos que es más razonable un uso selectivo de estos nuevos *stents*, implantándolos en los pacientes que en términos absolutos vayan a obtener un mayor beneficio clínico.

**Palabras clave:** Stents. Stents *liberadores de fármacos*. *Sirolimus*. *Paclitaxel*. Reestenosis.

## Is Systematic Use of Drug-Eluting Stents Justified? Arguments Against

Antiproliferative drug-eluting stents represent a milestone in advances in interventional cardiology. The amount and quality of the scientific evidence now show these new stents to be highly effective in reducing neointimal proliferation, and hence the process of restenosis. Their clinical impact can be expected to become relevant in terms of both increased indications for angioplasty and the extent of stent usage. However, at this time the systematic use of drug-eluting stents for all patients is not considered justified, because of their limited availability, gaps in our knowledge of their safety, and because their unquestioned clinical benefits have been magnified by exaggerated reports of the clinical problem restenosis represents. Currently, the cost of these stents remains high, and the cost/benefit ratio for certain patients is unfavorable. For these reasons selective use of these new stents is considered more reasonable: they should be used only for those patients who will obtain, in absolute terms, the greatest clinical benefit.

**Key words:** Stents. Drug-eluting stent. *Sirolimus*. *Paclitaxel*. Restenosis.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## LOS HITOS

En la historia de la cardiología podemos identificar con facilidad acontecimientos relevantes que han tenido un gran impacto y han marcado etapas en su desarrollo; estos hechos recibirán justamente el nombre de hitos. Cuando Andreas Grüntzing, aquel 16 de septiembre de 1977, se atrevió a dilatar con un balón una

estenosis coronaria en un paciente joven con angina, no podía entonces ser consciente de que la proeza que estaba realizando conduciría al desarrollo de la cardiología intervencionista. Otro hito importante de la cardiología lo había realizado anteriormente René Favaloro, cuando realizó el primer puente aortocoronario de safena.

## EL STENT CORONARIO Y EL PROBLEMA DE LA REESTENOSIS

La historia, más corta, de la cardiología intervencionista también ha estado marcada por hechos relevan-

Correspondencia: Dr. C. Macaya.  
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos.  
Doctor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: [cmacaya.hcsc@salud.madrid.org](mailto:cmacaya.hcsc@salud.madrid.org)

tes. Uno de ellos fue el desarrollo y la introducción del *stent* coronario, especialmente cuando se conocieron sus buenos resultados en los estudios clínicos BENES-TENT y STRESS<sup>1,2</sup>.

Entonces, después de más de 10 años ensayando sin éxito diferentes tratamientos para reducir el problema de la reestenosis, una estrategia mecánica disminuía en no menos de 10 puntos porcentuales la tasa de reestenosis. Ello condujo a que, en pocos años, el *stent* fuera el tratamiento estándar en los procedimientos de angioplastia coronaria<sup>3</sup>. Lamentablemente, el *stent* evita sólo uno de los componentes de la reestenosis, el retroceso elástico de la pared arterial después de su dilatación con balón, pero no puede evitar, incluso en algunos casos lo exacerbaba, otro importante mecanismo de reestenosis, la proliferación de la neointima. De hecho, en algunos pacientes, como los diabéticos o en los que tienen una anatomía más desfavorable, con lesiones largas, ubicadas en la arteria descendente anterior, en vasos de pequeño calibre o en puentes de safena, etc., la tasa de reestenosis con *stent* alcanza cifras cercanas al 30% e incluso al 40%, lo que hace poco atractiva la oferta terapéutica del intervencionismo percutáneo.

Para evitar o minimizar el problema de la reestenosis, se han ensayado 2 estrategias: la braquiterapia intracoronaria y los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos (ST-F). Aunque ambas estrategias son muy diferentes, su objeto es el mismo: inhibir la proliferación de la neointima tras angioplastia coronaria, que es el sustrato fisiopatológico común de la reestenosis intra-*stent*. La braquiterapia intracoronaria<sup>4</sup> ha mostrado su eficacia, pero su complejo proceso regulatorio y operativo limita extraordinariamente su uso.

### **STENT CUBIERTO DE FÁRMACOS: ESTUDIOS CLÍNICOS**

No está ocurriendo lo mismo con la segunda de las estrategias, los ST-F. Con la tecnología actual es posible incorporar a los *stents* convencionales (de acero inoxidable) sustancias, como los polímeros y fármacos. Una vez implantado el *stent*, la pared vascular se irá impregnando de fármaco, cuya farmacocinética –velocidad de liberación y concentración de fármaco– estará modulada por el polímero. Después de obtener resultados favorables en los estudios de experimentación animal, tanto en lo referente a la biodisponibilidad del fármaco como a su efecto antiproliferativo, se procedió a los estudios clínicos. Inicialmente fueron estudios observacionales (*first in man* [FIM]), que resultaron positivos cuando se utilizaron rapamicina<sup>5</sup> y paclitaxel. Posteriormente se procedió al desarrollo de estudios aleatorizados con estos fármacos: los estudios RAVEL, SIRIUS, ASPECT y TAXUS.

El estudio RAVEL<sup>6</sup> fue el primero aleatorizado con ST-F e incluyó a 238 pacientes con lesiones *de novo*,

no complejas. A los 9 meses de seguimiento no se observó ningún caso de reestenosis angiográfica binaria (estenosis > 50%) en el grupo de los 120 pacientes que recibieron un *stent* de rapamicina; sin embargo, hubo 32 (27%) pacientes del grupo control que sí desarrollaron reestenosis. Durante un breve período se llegó a pensar que se había ganado de manera definitiva la última «batalla» contra la reestenosis; el entusiasmo de la comunidad cardiológica, especialmente la intervencionista, era grande; se publicaron varios editoriales, uno de ellos<sup>7</sup> en nuestra Revista, en los que se hablaba de la reestenosis como una «pesadilla del pasado», pero pronto se clarificó cuál era la auténtica realidad: la reestenosis se reducía mucho, pero no desaparecía. Algo más tarde se conocieron los resultados del estudio SIRIUS americano<sup>8</sup>, también con rapamicina, que incluyó a más de 1.000 pacientes, pero las lesiones eran ya complejas. El grupo control tuvo una incidencia elevada de reestenosis, del 36%, frente a un 9% en el grupo de ST-F. En algún subgrupo de pacientes, como los diabéticos, la tasa de reestenosis, a pesar de la rapamicina, era relativamente elevada, casi de un 18%. El último de los estudios aleatorizados con rapamicina ha sido el SIRIUS europeo<sup>9</sup>, con 350 pacientes y lesiones también complejas, y de nuevo la reducción de reestenosis fue muy significativa: del 43% en el grupo control y del 6% en el grupo de rapamicina. Con paclitaxel tenemos también varios estudios aleatorizados: el TAXUS II<sup>10</sup>, con 558 pacientes con lesiones *de novo*, no complejas, obtuvo unas cifras de reestenosis del 20% en el grupo control y del 7% en el grupo de paclitaxel. El ASPECT<sup>11</sup>, con 177 pacientes, obtuvo un 4% de reestenosis frente a un 27% en el grupo control. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio TAXUS IV<sup>12</sup>, muy parecido al SIRIUS americano, tanto en el tamaño del estudio como en el perfil de los pacientes y tipo de lesiones tratadas, con unos resultados también muy favorables al *stent* cubierto de paclitaxel: el 8 frente al 27%<sup>12</sup>.

### **STENT CUBIERTO DE FÁRMACOS EN EL «MUNDO REAL»: ESTUDIOS OBSERVACIONALES Y REGISTROS**

A pesar de que los ST-F no han podido abolir el problema de la reestenosis, la evidencia científica de que disponemos actualmente nos permite afirmar que estos nuevos dispositivos son muy efectivos para reducir la proliferación de la neointima y, por tanto, el proceso reestenótico, al menos en el tipo de lesiones estudiadas, que son lesiones de bajo y medio riesgo de reestenosis. Por ello, estos nuevos *stents* han recibido la aprobación oficial para su uso clínico en prácticamente todo el mundo y su consecuencia son algunos estudios no aleatorizados, como los dos que se publican en este número de la REVISTA ESPAÑOLA DE

CARDIOLOGÍA<sup>13,14</sup> y el registro RESEARCH<sup>15</sup>, también publicado este año 2004 en la revista *Circulation*.

Los 2 trabajos que se publican en este número de la Revista tienen el mismo objetivo: pretenden llenar el vacío de un aspecto que los estudios aleatorizados y multicéntricos no han demostrado todavía, es decir, conocer el beneficio del *stent* de rapamicina en pacientes con lesiones complejas. Los estudios se han desarrollado únicamente en sus respectivos centros, con diseño de ensayo observacional y sin grupo control; ambos han tratado a pacientes consecutivos con lesiones de muy alto riesgo de reestenosis, y los resultados clínicos, así como las conclusiones, son también similares. No obstante, hay algunas diferencias que conviene matizar.

El estudio de De la Torre<sup>13</sup> incluyó a 100 pacientes en un período de 6 meses, lo que representa un 28% del total de pacientes tratados. El seguimiento adolece de precariedad –consulta telefónica para un estudio que se limita a la valoración clínica–, se extiende una media de  $8,5 \pm 2$  meses y con una cifra muy elevada (94%) de supervivencia libre de eventos clínicos mayores (muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularizar), lo que es más relevante si tenemos en cuenta las características de los pacientes y las lesiones tratadas.

El estudio de Ruiz-Nodar<sup>14</sup>, aunque con un número inferior de pacientes, sólo 57, es más selectivo, al incluir a pacientes de alto riesgo; de hecho, un 47% era diabético. Metodológicamente también es superior, al incluir un control angiográfico. La tasa de reestenosis angiográfica para esta cohorte especial de pacientes fue baja, del 8%, y la de eventos clínicos mayores con un seguimiento medio de  $8,7 \pm 3,1$  meses fue igual al estudio anterior, un 7%.

El estudio RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital)<sup>15</sup> es un registro que incluyó a todos los pacientes en los que se trataron lesiones *de novo*, de forma no restrictiva, con el *stent* de rapamicina durante un período de 6 meses en el Thoraxcenter (Rotterdam, Holanda). Las características de los 508 pacientes incluidos, de las lesiones tratadas, así como el resultado clínico a un año de seguimiento, fueron comparados con una cohorte «histórica» de 450 pacientes tratados con *stent* convencional el período inmediatamente anterior al inicio del registro. Los pacientes del RESEARCH tenían una mayor incidencia de enfermedad multivasa y mayor complejidad de lesiones tratadas respecto a los tratados con *stent* convencional. Al año de seguimiento, la cifra acumulada de eventos clínicos mayores fue del 9,7% en el grupo de rapamicina frente al 14,8% en el grupo de *stent* convencional ( $p = 0,008$ ). Este beneficio fue debido exclusivamente a una menor necesidad de repetir la revascularización por reestenosis (3,7 frente a 10,9%, respectivamente;  $p < 0,001$ ).

## IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS NUEVOS STENTS CON FÁRMACOS: SU UTILIZACIÓN

Afortunadamente, nos volvemos a encontrar ante un hecho que está marcando un hito en la cardiología intervencionista. La baja tasa de reestenosis que se logra con estos *stents* está teniendo implicaciones clínicas relevantes; quizá, la más importante sea la expansión de las indicaciones de angioplastia a pacientes con mayor extensión y severidad de su enfermedad coronaria. El otro aspecto, y es el tema central que nos ocupa, es si ya se debe generalizar el uso de estos *stents* a todos los pacientes. Es curioso que la pregunta ya se haya hecho de manera afirmativa: ¿está justificado el uso sistemático de ST-F?, pero como nos queda el interrogante y se nos solicita que nos posicionemos en contra de la generalización de su uso, al menos en el momento actual, tendremos que exponer nuestros argumentos.

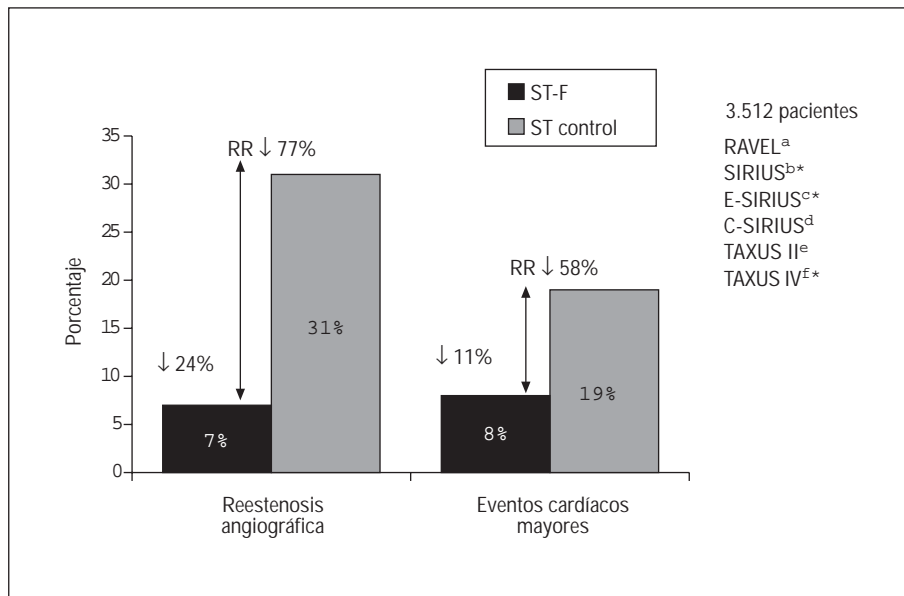
El uso sistemático de los ST-F no está justificado por razones de disponibilidad y de seguridad; el beneficio debe ser matizado y el coste económico es muy elevado. De hecho, en algunos pacientes la relación coste/beneficio no parece favorable.

### Disponibilidad

Los *stents* coronarios no se pueden implantar en el 100% de las lesiones que dilatamos. Esto es debido, generalmente, a la presencia de una anatomía coronaria de difícil acceso para transportar estas mallas metálicas, por ejemplo, los vasos calcificados o tortuosos. Por fortuna, el diseño de los *stents* ha mejorado mucho y, a pesar de su estructura metálica, hoy día se puede acceder a casi el 90% de las lesiones que dilatamos.

En la actualidad sólo disponemos para su uso clínico de dos ST-F. El *stent* Cypher (Johnson & Johnson, Cordis) con rapamicina, cuya plataforma es el *stent* «Velocity», y el *stent* Taxus (Boston Scientific) con paclitaxel, cuya plataforma es el *stent* «Express». Los diseños de la estructura metálica de estos *stents*-plataformas tienen limitaciones, ya que en el momento actual ni son los de menor perfil ni los más flexibles, por lo que su uso se encuentra limitado a determinadas anatomías coronarias. En algunos estudios, incluido uno de los publicados en este número de la Revista<sup>14</sup>, se fracasó al intentar la implantación con el *stent* Cypher y, sin embargo, se pudo implantar otro *stent* sin fármaco pero más flexible.

Por otro lado, las longitudes y diámetros que se disponen de estos ST-F son limitados. Por ejemplo, no se disponen de tamaños superiores a 3,0 o 3,5 mm de diámetro, lo que desaconseja su uso en vasos de calibre superior a 3,5 mm de diámetro. Tampoco se dispone de *stents* de 2 mm para vasos de pequeño calibre. El problema de las medidas desaconseja su uso en no menos del 20% de las lesiones tratadas. En el registro RESEARCH no se trató con *stent* de rapamicina a un



**Fig. 1.** Análisis de los 3.512 pacientes incluidos en los 6 estudios aleatorizados de *stents* con fármacos. Rapamicina: RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS y C-SIRIUS. Paclitaxel: TAXUS II y TAXUS IV. ST-F: grupo de *stent* cubierto de fármaco. ST control: grupo de *stent* convencional; RR: riesgo relativo. \*Objetivo principal del estudio: clínico. <sup>a</sup>NEJM, 2002; <sup>b</sup>Lancet, 2003; <sup>c</sup>Circulation, 2003; <sup>d</sup>ACC, 2003; <sup>e</sup>Circulation, 2003; <sup>f</sup>NEJM, 2004.

28% de los pacientes, la mayoría de ellos por anatomía inapropiada para el uso del ST-F Cypher.

### Seguridad

Los resultados a largo plazo de estos nuevos *stents* no son conocidos. El más largo de los seguimientos comunicados es de 2 años<sup>5</sup> y no parece que se sumen nuevos eventos clínicos debidos al ST-F. Aunque se ha postulado que la aposición incompleta del *stent* en la pared vascular y los aneurismas pueden ser problemas asociados a estos *stents*, no parece que sean relevantes desde un punto de vista clínico. No obstante, deberíamos hacer mención al problema de las oclusiones tardías que pueden ocurrir con estos nuevos *stents*<sup>16</sup>. Los pacientes tratados con braquiterapia intracoronaria tienen un riesgo elevado, hasta de un 10%, de oclusiones trombóticas tardías<sup>4</sup>. Esto se ha atribuido a un retraso en el proceso de neoendotelización postangioplastia y a la aposición incompleta vascular del *stent*. Ambos procesos son debidos a una eficaz inhibición de la proliferación de la neointima que induce la radiación. Por otro lado, un tratamiento más prolongado (mínimo un año) con clopidogrel ha minimizado esta complicación tardía de la braquiterapia<sup>4</sup>.

El mecanismo de acción de los ST-F tiene cierta similitud con el de la braquiterapia. Por dicha razón, desde el inicio de los estudios clínicos con estos nuevos *stents* se recomendó extender el tratamiento con clopidogrel más allá del mes que habitualmente reciben los pacientes tratados con *stent* convencional. Se trata de un razonamiento empírico, un tratamiento no basado en evidencia científica, ya que no existe. No sabemos por cuánto tiempo estos pacientes deben tomar clopidogrel; las pautas actuales oscilan entre 3 meses e indefinidamente. En cualquier caso, el pro-

blema parece existir. Los pacientes que reciben un ST-F están expuestos a un riesgo mayor de oclusión trombótica tardía. En el estudio de De la Torre<sup>13</sup> hubo dos oclusiones en el primer mes del seguimiento, y en el estudio de Ruiz-Nodar<sup>14</sup> hubo otras dos oclusiones tardías a los 3 y 7 meses del procedimiento. Otros grupos<sup>16</sup> también han comunicado el mismo problema.

### Beneficio

El beneficio de estos nuevos *stents* se debe valorar en el contexto adecuado, o sea, en el clínico. Cuando se quiera evaluar la eficacia de un *stent* cubierto con un determinado fármaco antiproliferativo se deberán utilizar los parámetros de eficacia más adecuados. Por ejemplo, el grado de proliferación de la neointima en el seguimiento se deberá medir mediante angiografía cuantitativa o, mejor aún, con ecografía intravascular. El beneficio clínico, cuando realmente se quiera conocer lo eficientes que son estos nuevos *stents* respecto a los convencionales, se valorará utilizando los eventos clínicos como objetivo principal del estudio.

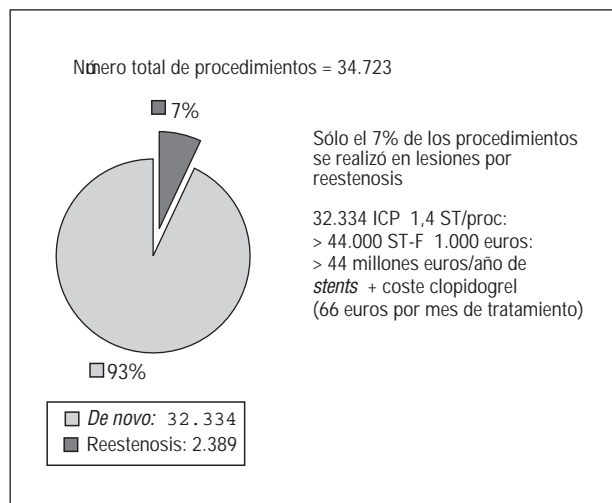
En este sentido, cuando se analizan los estudios aleatorizados<sup>6,8-11</sup> en su conjunto, que suman 3.512 pacientes (fig. 1), y se presentan los resultados en forma de «tasa de reestenosis binaria», se puede observar una drástica reducción de la reestenosis a favor del ST-F, del 31 al 7%, con reducciones absolutas del 24% y relativas del 77%. Sin embargo, cuando ese problema anatómico se traslada al terreno clínico y los resultados se presentan en eventos cardíacos, el beneficio sigue existiendo, pero es mucho más moderado; la reducción pasa del 19 al 8% y en términos absolutos es de un 11% y en relativos, de un 58%. Por

otro lado, en el grupo control existe poca correlación entre el 31% de reestenosis angiográfica y sólo un 19% de eventos clínicos; esta diferencia, que no sorprende, obedece fundamentalmente a pacientes con reestenosis asintomática. Sin embargo, llama la atención en el grupo tratado con ST-F la estrecha correlación entre reestenosis angiográfica y eventos clínicos. Ello puede sugerir que nos encontramos ante un proceso reestenótico diferente del del *stent* convencional. Debemos recordar que estos 6 estudios son doble ciego y, por tanto, no debe existir un sesgo capaz de explicar estas diferencias.

En los estudios aleatorizados se sigue un protocolo de inclusión selectiva de pacientes y se suele realizar una angiografía en el seguimiento —es bien sabido que este control angiográfico se acompaña de una mayor tasa de reintervenciones—, todo lo cual explicaría la relativamente elevada cifra de reintervenciones en el grupo control.

Cuando se analiza lo que entendemos como el «mundo real», el porcentaje de reintervenciones es mucho menor. En los registros anuales<sup>3</sup> de la Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología, la cifra de reintervenciones por reestenosis en los laboratorios de hemodinámica no alcanza el 8% del volumen total de angioplastias (fig. 2). Es cierto que esta cifra subestima el problema, ya que no se incluye a los pacientes con reestenosis que son remitidos a cirugía u otros en los que no se recomienda la reintervención pero, en cualquier caso, el impacto clínico de la reestenosis aparecerá en el 10-12% de los pacientes en los que se realiza una angioplastia con *stent* convencional. En el registro RESEARCH<sup>15</sup>, que refleja con bastante aproximación el problema del «mundo real», las reintervenciones por reestenosis, tanto las percutáneas como las quirúrgicas, fueron del 10,9% en el grupo de *stent* convencional frente a un 3,7% en el grupo de *stent* con rapamicina. Esto significa que por cada 100 pacientes tratados con *stents* de rapamicina, en 7 pacientes se evitará una reintervención y 93 pacientes recibirán el nuevo *stent* sin ningún beneficio aparente.

El análisis de subgrupos, tanto en los estudios aleatorizados como en el registro RESEARCH, muestra que el beneficio es universal, en especial cuando se presenta la reducción del problema en forma relativa. Evidentemente, la reducción en términos absolutos es mayor en aquellos subgrupos de pacientes con una mayor tasa de reestenosis, como los diabéticos, las lesiones largas o las ubicadas en la arteria descendente anterior. Es precisamente en estos subgrupos donde se obtiene la mayor rentabilidad de los ST-F. Aunque es previsible que estos nuevos ST-F sean también efectivos en otros contextos clínicos y anatómicos no estudiados, la información de que disponemos de su uso en pacientes con síndrome coronario agudo, en injertos de safena, tronco coronario, etc., es limitada.



**Fig. 2.** Datos del Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del año 2002<sup>3</sup>. Del volumen total de intervenciones percutáneas realizadas durante el año 2002, sólo el 7% se realizó en lesiones por reestenosis. Una estimación aproximada del coste adicional que conllevaría la utilización sistemática de *stents* con fármacos en España sería del orden de 44 millones de euros más el coste del tratamiento prolongado con clopidogrel. ICP: intervenciones coronarias percutáneas; ST-F: *stents* con fármacos; ST/proc: *stent* por procedimiento.

## Coste

Los ST-F fueron aprobados para su uso clínico en Europa en mayo del año 2003, con un precio medio por unidad de algo más de 2.000 euros. En España, el precio del *stent* convencional es de aproximadamente 1.000 euros y el número de *stents* que se utiliza por intervención oscila entre 1,4 y 1,8<sup>3,13-15</sup>. Por tanto, el coste de una angioplastia coronaria en el caso de utilizar ST-F se vería considerablemente aumentado (fig. 2).

En otros países, como Francia o Alemania, donde el *stent* convencional tiene un coste inferior al de España (500-600 frente a 1.000 euros), el ST-F ha supuesto un mayor incremento económico del procedimiento. Si a ello se le añade el coste adicional de extender el tratamiento con clopidogrel, fármaco cuyo precio es también considerable, la intervención percutánea aún se encarece más. Es evidente que razones estrictamente económicas no nos deben disuadir de la utilización de una determinada tecnología o tratamiento, especialmente si su beneficio no se cuestiona —aunque sí debe ser matizado—. En este sentido, el Plan Integral de Cardiopatía Isquémica (PICI), elaborado recientemente por el Ministerio de Sanidad y Consumo<sup>17</sup> y aprobado por todas las comunidades autónomas, contempla el uso de estos *stents* como un «objetivo» en los siguientes términos: «disponibilidad en todos los centros que realicen intervenciones percutáneas de ST-F para su aplicación en los pacientes que más se benefician de ellos».

No obstante, tampoco los profesionales sanitarios podemos ser frívolos ante los problemas del coste sa-

nitario, especialmente en los países de Europa donde el Sistema Sanitario Público sustenta la mayor parte de la asistencia sanitaria. En Alemania y Francia, países donde la cardiología intervencionista tiene un gran prestigio, el uso de los ST-F no ha superado la cifra del 10% respecto al total de *stents* utilizados durante el año 2003. En España, el uso de estos *stents* varía en función de la comunidad autónoma y el porcentaje aproximado de su utilización durante el año 2003 fue del 20%.

Los estudios de coste-beneficio de diferentes tratamientos o estrategias terapéuticas se deben adaptar al sistema social y sanitario al que van dirigidos; por ello, no sólo es difícil su realización, sino también su aplicabilidad. De acuerdo con los datos del estudio RESEARCH<sup>15</sup>, para que 7 pacientes obtengan el beneficio clínico que otorgan estos ST-F, esto es, evitar una reintervención (no eventos irreversibles como el fallecimiento o el infarto de miocardio), debemos tratar a 100 pacientes. De estos 100 enfermos, 97 recibirán un *stent* con rapamicina y tomarán clopidogrel durante un período prolongado sin obtener beneficio alguno. Es obvio que el muy elevado coste adicional de estas 100 intervenciones, con *stent* de rapamicina + clopidogrel, debería imputarse a los 7 pacientes beneficiados. Sólo el gasto que ocasiona evitar estas 7 reintervenciones sufragaría el coste de al menos otras 100 intervenciones percutáneas con *stent* convencional. Por otro lado, cuando tratamos a pacientes con enfermedad multivascular, donde se van a utilizar tres o más *stents* con fármacos, una «buena» cirugía coronaria, sin bomba y con injertos arteriales, puede ser una dura competidora del intervencionismo percutáneo desde el punto de vista coste/beneficio.

Por todo lo anterior, parece que un uso más selectivo y no generalizado de estos ST-F es lo más razonable. Es agradable comprobar que los trabajos publicados por estos dos grupos españoles coinciden con esta forma de proceder. A pesar de que la mejor evidencia científica disponible (estudios aleatorizados) avala el uso de estos *stents* en lesiones de bajo-mediano riesgo de reestenosis, estos estudios del «mundo real» se han dirigido directamente a los pacientes que en teoría más se deben beneficiar, que son los de alto riesgo. La medicina basada en la evidencia, muy actual y muy referenciada, tiene por objetivo aplicar el método científico a la práctica médica y consiste en la integración de la experiencia clínica individual con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica<sup>18</sup>. Varias agencias de evaluación tecnológica (Cataluña, País Vasco y Madrid) han analizado la evidencia científica disponible sobre el ST-F y han elaborado sus respectivos informes; en alguno de ellos se contempla cuál sería el uso más apropiado. Se trataría de identificar a los grupos de pacientes que obtendrán mayor beneficio clínico, es decir, los que en valores absolutos reducen más el evento que se quiere evitar —la reesteno-

sis—; de nuevo se coincide con el uso selectivo de estos *stents* para los pacientes con mayor riesgo de reestenosis. Los grupos que obtendrían el mayor beneficio son los diabéticos, los pacientes con enfermedad severa en la arteria descendente anterior proximal, lesiones largas (> 20 mm), reestenosis intra-*stent*, oclusiones totales crónicas, etc.

## CONCLUSIONES

Independientemente de que en un futuro los ST-F sean el estándar en el intervencionismo percutáneo, en el momento actual su uso generalizado no está justificado por varias razones: su disponibilidad está limitada en el tipo y tamaño de *stents*, la seguridad está amenazada por el problema de la trombosis tardía del *stent*, el beneficio clínico se ha magnificado sobrestimando el problema clínico de la reestenosis y, finalmente, el coste de estos *stents* y el tratamiento médico adicional que conllevan multiplica casi por tres el coste de la intervención percutánea.

Por todo lo anterior, y en una época en la que el médico asume un protagonismo creciente en la toma de decisiones clínicas, parece más que razonable ser selectivo en el uso de estos nuevos *stents* y dirigirlos a los pacientes que en términos absolutos vayan a obtener el mayor beneficio clínico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
2. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz R, Savage M, 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.
3. Hernández JM, Goicolea J, Durán JM, Augé JM. Registro español de hemodinámica y cardiología intervencionista. XII Informe oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2002). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:1105-18.
4. Sabaté M. Estado actual de la braquiterapia intracoronaria. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1197-209.
5. Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation* 2003;107:381-3.
6. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayasi E, Perin M, et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
7. 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.
8. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus eluting stent versus standard

- stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
9. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, García 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, randomized controlled study (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093-9.
  10. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al, TAXUS II Study Group. Randomised study to assess the effectiveness of slow and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-94.
  11. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park, SWW, Hong MK, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003;348:1537-45.
  12. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy CH, Menn JT, et al. A polymer based paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
  13. De la Torre JM, Burgos V, González-Enríquez S, Cobo M, Zueco J, Figueroa A, et al. *Stent* liberador de rapamicina en el tratamiento de lesiones coronarias con alto riesgo de reestenosis. Seguimiento clínico a 6 meses de los primeros 100 pacientes. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:116-22.
  14. Ruiz-Nodar JM, Frutos A, Carrillo P, Morillas P, Valero R, Rodríguez JA, et al. Utilización del *stent* recubierto de rapamicina en la revascularización de lesiones complejas: estudio con seguimiento clínico y angiográfico. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:123-9.
  15. Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT, Saia F, Aramptzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the «real world». The Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Circulation* 2004;109 [Epub].
  16. Kerner A, Gruberg L, Kapeliovich M, Grenadier E. Late stent thrombosis after implantation of a sirolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:505-8.
  17. Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Madrid: Secretaria General de Sanidad Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003.
  18. Sackett DL, Rosenberg W, Muir JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. It is about integrating individual expertise and the best external evidence. *BMJ* 1996;312:71-2.