

Stents recubiertos y otros dispositivos antirreestenosis

Raúl Moreno

Unidad de Cardiología Intervencionista. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

La reestenosis ha continuado siendo el problema más importante del intervencionismo coronario incluso en la era del *stent*. Recientemente se ha demostrado que los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos reducen de forma clara la reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en comparación con los *stents* convencionales. Por el momento, este beneficio se ha obtenido fundamentalmente con los *stents* Cypher (Cordis Corp) y Taxus (Boston Sci) y se mantiene al menos hasta 3 años después de su implantación. Aunque aún están pendientes los resultados de algunos estudios en escenarios angiográficos complejos, todo parece apuntar a que estos *stents* se convertirán en el estándar de tratamiento de los procedimientos de intervencionismo coronario percutáneo. En cuanto al resto de los dispositivos, la braquiterapia intracoronaria sólo había sido útil en el tratamiento de la reestenosis intra-*stent*, y la reciente retirada del mercado de los catéteres de braquiterapia ha hecho que, desde el punto de vista práctico, hayan desaparecido del arsenal terapéutico del cardiólogo intervencionista, al menos en nuestro medio. Otros dispositivos, especialmente la aterectomía rotacional y el balón de corte, sobrevivirán en la era de los *stents* recubiertos al facilitar la implantación de éstos en lesiones con una especial complejidad.

Palabras clave: Stent recubierto. Sirolimus. Paclitaxel. Reestenosis. Braquiterapia intracoronaria. Aterectomía.

Drug-Eluting Stents and Other Anti-Restenosis Devices

Restenosis remains as the main limitation of percutaneous coronary intervention, even in the era of coronary stents. Recently, drug-eluting stents have been shown to reduce significantly both the rate of in-stent restenosis and the need for subsequent revascularization procedures compared with bare-metal stents. At present, these beneficial effects have been demonstrated mainly with Cypher (Cordis Corporation) and Taxus (Boston Scientific) stents. They persist for at least 3 years after implantation. Although the results of some complex clinical angiographic studies are still awaited, all the indications suggest that use of this type of stent will become standard in percutaneous coronary interventions in the future. With regard to other techniques, intracoronary brachytherapy is effective only for the treatment of in-stent restenosis. The recent withdrawal from the market of brachytherapy catheters means that the technique has effectively disappeared from the interventional cardiologist's armamentarium, at least in our setting. Other devices, especially rotational atherectomy catheters and cutting balloons, will survive in the era of drug-eluting stents as they facilitate stent implantation in particularly complex lesions.

Key words: Drug-eluting stent. Sirolimus. Paclitaxel. Restenosis. Intracoronary brachytherapy. Atherectomy.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La limitación más importante del intervencionismo coronario percutáneo (ICP) es la reestenosis, habitualmente definida como la documentación angiográfica

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. R. Moreno.
Unidad de Cardiología Intervencionista. Hospital Clínico San Carlos.
Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: raulmorenog@terra.es

en el seguimiento de una estenosis > 50% en el segmento tratado y/o en los 5 mm adyacentes. Ocurre al menos en el 30% de los casos tras la dilatación con balón (\approx 20% con *stent* convencional) y en más de la mitad se precisan nuevos procedimientos de revascularización.

La fisiopatología de la reestenosis tras la angioplastia con balón incluye 3 fenómenos: a) retroceso elástico precoz; b) remodelado negativo, por el que disminuye el área total del vaso por estrechamiento en las semanas posteriores a la angioplastia, y c) proliferación neointimal, fundamentalmente en los 3-5 meses posteriores al ICP. En comparación con el balón, el

stent disminuye el riesgo de complicaciones graves y, por tanto, la necesidad de revascularización quirúrgica de urgencia¹, y reduce la reestenosis². Inicialmente se demostró una reducción de la reestenosis en pacientes con retroceso elástico precoz³ o resultado subóptimo⁴ tras la dilatación con balón. Con posterioridad, los estudios BENESTENT, STRESS y START mostraron que el *stent* implantado de forma electiva también reduce la reestenosis⁵⁻⁷. Las lesiones de estos estudios eran favorables y se hallaban en pacientes con cardiopatía isquémica estable. Sin embargo, en estudios posteriores se demostró que el *stent* también reduce la reestenosis en otros contextos (tabla 1). Con respecto a los vasos pequeños (< 3 mm), los estudios no han sido concluyentes, pero en un metaanálisis de 11 estudios

TABLA 1. Estudios que se han realizado para evaluar la eficacia del *stent* coronario en diversos contextos clínicos y angiográficos desfavorables

Estudio	Reestenosis (%)		Revascularización (%)	
	<i>Stent</i>	Balón	<i>Stent</i>	Balón
Oclusiones crónicas				
GISSOC	32	68 ^a	5	22 ^a
TOSCA	55	70 ^a	8	15 ^a
MAJIC	57	55	29	46 ^a
SARECCO	26	62 ^a	24	55
SICCO	32	74 ^a	22	42 ^a
SPACTO	32	74 ^a	28	45
STOP	42	71 ^a	19	39 ^a
Puentes de safena				
SAVED	37	46 ^a	17	26
VENESTENT	22	36	12	25 ^a
Infarto agudo				
PASTA	17	38 ^a	19	38 ^a
GRAMI FRESCO	17	43 ^a	6	20 ^a
Zoolle			4	17 ^a
STENTIM-2	25	40 ^a	17	26
STENT-PAMI	20	34 ^a	6	16 ^a
CADILLAC	22	41 ^a	7	16 ^a
Reestenosis				
REST	18	36 ^a	10	27 ^a
DA proximal				
Versaci	19	40 ^a	7	23 ^a
Lesiones largas				
ADVANCE	27	42 ^a	18	15
Vasos pequeños				
Park et al ²⁸	31	36	5	3
Isar-Smart	37	36	17	20
SISCA	19	10	23	10 ^a
Besmart	47	21 ^a	27	15 ^a
SISA	33	28	20	18
COAST	32	27	14	11
RAP	37	27 ^a	22	12 ^a
LASMAL-I	29	19	20	15
SVS	25	21	6	6
CHIVAS	44	31 ^a	16	11
COMPASS	18	25		

^ap < 0,05.

aleatorizados se observó que la reestenosis fue significativamente menor con *stent* (el 25,8 frente al 34,2%)⁸. Una vez demostrados estos beneficios, la utilización de presiones de implantación elevadas⁹ y la administración de tienopiridinas en asociación con la aspirina¹⁰ han permitido disminuir el riesgo de trombosis del *stent* a \approx 1%, generalizándose así su utilización.

A pesar de sus ventajas, la tasa de reestenosis tras la implantación de *stents* convencionales supera el 20%, y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización, el 10%¹¹. En lesiones complejas y largas, vasos pequeños y pacientes diabéticos, la tasa de reestenosis es incluso > 50%, hecho importante si tenemos en cuenta que estas lesiones son la mayor parte de las que actualmente se abordan mediante ICP.

La menor tasa de reestenosis del *stent* se debe fundamentalmente a una mayor ganancia luminal aguda, puesto que la pérdida tardía (disminución del diámetro luminal mínimo desde la implantación hasta los 6 meses posteriores) es incluso superior a la obtenida con balón. Ello se debe a que, aunque el *stent* elimina virtualmente el retroceso elástico precoz y el remodelado negativo, la proliferación neointimal es incluso más importante que con balón¹². Además, hay otros factores relacionados realmente con un procedimiento inicial subóptimo («seudorreestenosis»), como una inadecuada expansión del *stent*, la protrusión precoz de material a través de éste y la implantación de *stents* con un diámetro inadecuado¹³.

La mayor parte de los agentes farmacológicos administrados por vía sistémica (antiplaquetarios, anticoagulantes, antiinflamatorios, hipolipemiantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del calcio, antioxidantes, etc.)^{14,15} y diferentes dispositivos mecánicos han fracasado en el objetivo de reducir la reestenosis. Debido al paralelismo entre el crecimiento tumoral y el neointimal intra-*stent* se decidió utilizar agentes antiproliferativos con objeto de reducir la reestenosis intra-*stent* (RIS). Algunos fármacos fracasaron inicialmente, probablemente por una escasa eficacia, por el uso de dosis insuficientes o por formas de liberación inapropiadas. Sin embargo, el convencimiento de que la administración local de estos fármacos es más eficaz que su utilización sistémica, al conseguir concentraciones locales mucho mayores con efectos sistémicos virtualmente nulos, abrió el paso al desarrollo de los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos (SLFA).

STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS ANTIPROLIFERATIVOS

Los SLFA constan de 3 componentes: el *stent*, el fármaco y la forma de liberación del fármaco.

1. El *stent*. Es la plataforma en la cual se une el fármaco y permite que éste llegue a la pared vascular.

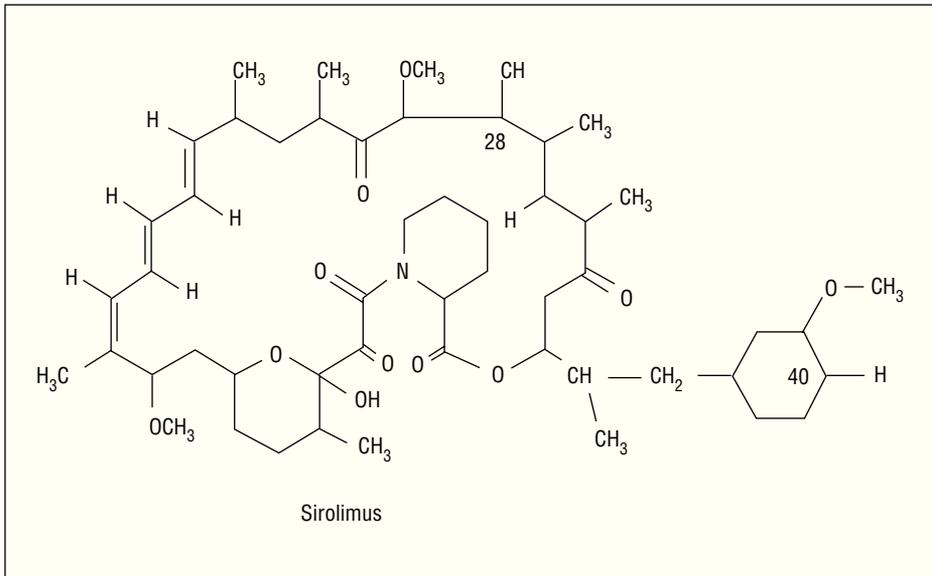


Fig. 1. Estructura química de la rapamicina.

2. Fármacos antiproliferativos (tabla 2). La rapamicina (sirolimus) y el paclitaxel son los fármacos más utilizados y con los que se han obtenido mayores beneficios.

La rapamicina es un antibiótico macrólido producto natural de la fermentación producida por *Streptomyces hygroscopicus* (fig. 1). Fue inicialmente empleado como antifúngico, pero al conocerse sus propiedades inmunodepresoras, antiinflamatorias y antiproliferativas se propuso su empleo en otras áreas de la medicina, como la prevención de la enfermedad vascular del injerto y la reestenosis en trasplantados cardíacos y el tratamiento del rechazo del trasplante renal¹⁶. La rapamicina se une a la proteína intracelular FKBP12, inactiva la proteína TOR (*Target Of Rapamycin*) y, finalmente, inhibe el paso desde la fase G1 a la fase S (fig. 2). A través de estos mecanismos ejerce un efecto antimigratorio y antiproliferativo sobre las células musculares lisas¹⁷. Al actuar en una fase tan precoz del ciclo celular, bloquea la proliferación sin inducir muerte ce-

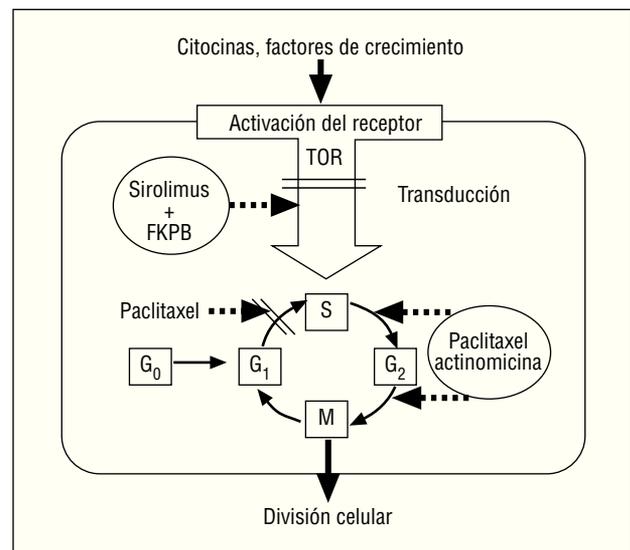


Fig. 2. Mecanismo de acción de la rapamicina.

TABLA 2. Fármacos antiproliferativos que han sido estudiados o se encuentran en fase de evaluación para su utilización con *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos

Antineoplásicos	Inmunodepresores	Inhibidores de la migración	Cicatrizantes
Paclitaxel	Sirolimus	Halofuginona	VEGF
Taxano QP-2	Tacrolimus	Inhibidores C-proteínasa	17-β-estradiol
Actinomicina D	Everolimus	Inhibidores metaloproteínasa	BCP 671
Vincristina	ABT-578	Batimastat	Inhibidores HMGCoA reductasa
Metotrexato	Biolimus A9	Inhibidores propilhidroxilasa	
Anglopeptina	Tranilast		
Mitomicina	Dexametasona		
BCP 678	Metilprednisolona		
Antisense c-myc	Interferón		
	Leflunomide		
	Ciclosporina		

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

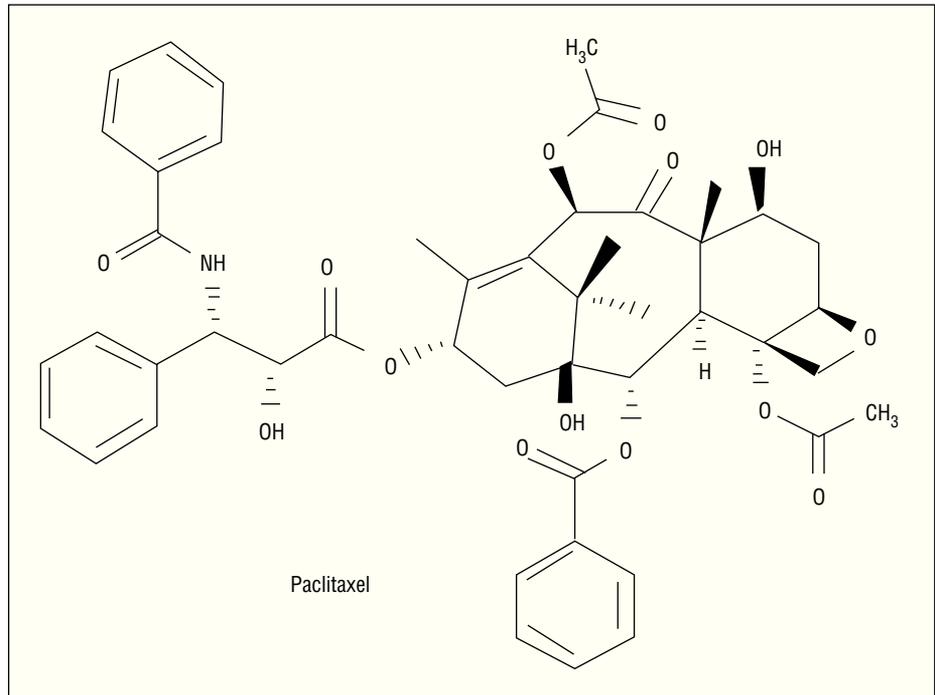


Fig. 3. Estructura química del paclitaxel.

lular, con lo que se minimizan las posibles secuelas vasculares.

El paclitaxel se extrajo inicialmente del árbol *Taxus brevifolia* (fig. 3). Inhibe la proliferación y migración celular mediante la supresión de la dinámica de los microtúbulos¹⁸. En dosis bajas actúa en la transición entre G₀ y G₁ y entre G₁ y S, produciendo citostasis; sin embargo, en dosis altas bloquea la transición entre G₂ y M y entre M y G₁, produciendo muerte celular. Por tanto, uno de los aspectos más importantes de paclitaxel ha sido encontrar la menor dosis capaz de bloquear la respuesta celular, pero evitando producir daño vascular. El taxol está formado por 7,0 mmol/l de paclitaxel disuelto en un vehículo lipóide.

3. Polímero. Hay 2 formas de liberar el fármaco: modificando la superficie del *stent* o utilizando un polímero desde el cual se libera el fármaco. La modificación de la superficie del *stent* es más barata y sencilla, pero ofrece una liberación del fármaco menos unifor-

me y controlada; además, durante la expansión del *stent* puede perderse parte del fármaco. La utilización de polímero es más cara y puede, en teoría, asociarse con reacciones de inflamación y/o hipersensibilidad local, pero permite una dosificación más uniforme y una liberación más sostenida y controlada del fármaco.

En la actualidad se dispone de varios SLFA comercializados o a punto de comercializarse (tabla 3). Sin embargo, sólo se dispone de evidencias sólidas de la eficacia del Cypher y el Taxus; son los *stents* BX Velocity (*Cordis Corp.*) y Express (*Boston Scientific*), con liberación polimérica de rapamicina y taxol, respectivamente.

Stents liberadores de fármacos antiproliferativos de rapamicina

El *stent* Cypher está recubierto de un polímero que libera rapamicina (140 µg/mm²) de forma gradual y

TABLA 3. Fabricante y componentes (plataforma, polímero y fármaco) de los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos que están o estarán disponibles en el año 2005

SLFA	Fabricante	Plataforma	Polímero	Fármaco
Cypher	Cordis Corp	BX Velocity	PEVA & PBMA	Sirolimus
Taxus	Boston Sci.	Express	Translute	Paclitaxel
Janus	Sorin	Tecnic	-	Tacrolimus
Xcience V	Guidant	Vision	Ácido poliláctico	Everolimus
Endeavor	Medtronic	Driver	Fosforilcolina	ABT-578

SLFA: *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos; PEVA: *polyethylene-co-vinyl acetate*; PBMA: *poly n-butyl methacrylate*; Translute: *poly (styrene-b-isobutylene-b-styrene)*.

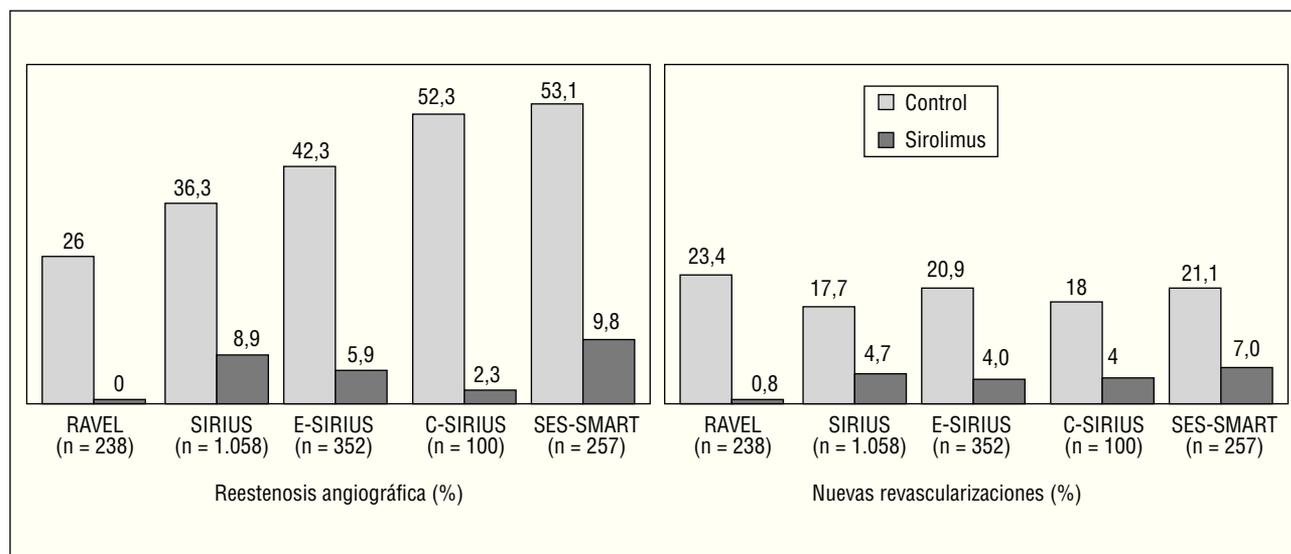


Fig. 4. Beneficio del stent Cypher en comparación con los stents convencionales en estudios aleatorizados publicados.

sostenida (un 80% durante 28 días) y ha reducido drásticamente la reestenosis en lesiones *de novo* en comparación con el stent convencional, según se ha constatado en varios estudios aleatorizados (fig. 4)¹⁹⁻²²: RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS y C-SIRIUS.

En el RAVEL, 238 pacientes con lesiones de ≤ 18 mm en vasos de 2,5-3,5 mm fueron aleatorizados a recibir Cypher o un stent convencional¹⁹, con una tasa de reestenosis del 0 y del 26,6%, respectivamente. Esto se tradujo en una disminución de la tasa de eventos al año (el 15,8 frente al 28,8%), sobre todo en nuevos procedimientos de revascularización. En el SIRIUS se incluyó a 1.058 pacientes con una situación más desfavorable que los del RAVEL (vasos de 2,5-3,5 mm, lesiones de 15-30 mm y mayor proporción de diabéticos)²⁰. El Cypher disminuyó significativamente la tasa de reestenosis (el 8,9 frente al 36,3%) y de nuevos procedimientos de revascularización (el 4,1 frente al 16,6%). En el E-SIRIUS, con 352 pacientes con lesiones de 15-32 mm en vasos pequeños (2,5-3,0 mm) también se observó una reducción significativa de la reestenosis (el 5,9 frente al 42,3%) y de la tasa de nuevos procedimientos (el 4,0 frente al 20,9%)²¹. En el C-SIRIUS, con 100 pacientes similares a los del E-SIRIUS, también se redujeron la reestenosis (el 2,3 frente al 52,3%) y la necesidad de nuevos procedimientos (el 4 frente al 18%)²².

Globalmente, en estos 4 estudios se incluyó a 1.748 pacientes. La tasa de reestenosis fue del 6,3% con Cypher y del 37,2% con el stent convencional, lo que significa una reducción absoluta y relativa del 30,9 y del 83,1%, respectivamente (habría que tratar a 3-4 pacientes con Cypher para evitar 1 reestenosis). La necesidad de nuevos procedimientos de revascularización se redujo del 18,5 al 3,6%, lo que supone una reducción absoluta y relativa del 14,9 y del 80,5%, respecti-

vamente (sería necesario tratar a 6-7 pacientes con Cypher para evitar un nuevo procedimiento). Un hecho clave es que estos beneficios han sido consistentes en todos los subgrupos de pacientes incluidos tras estratificarlos por el diámetro del vaso, la longitud de la lesión, la presencia de diabetes, etc.

Hay otros estudios, algunos no publicados o incluso todavía en marcha. En el SVELTE y el SES-SMART se ha evaluado el Cypher en vasos pequeños. En el SES-SMART, 257 pacientes con vasos de $\leq 2,75$ mm fueron aleatorizados para recibir Cypher o stent convencional, con una tasa respectiva de reestenosis del 9,8 y del 53,1%²³. Recientemente se han comunicado los resultados del estudio SCANDSTENT, en el que 322 pacientes con lesiones complejas fueron aleatorizados para recibir Cypher o stent convencional y en el que se observó una reducción significativa en la tasa de reestenosis (el 2,0 frente al 31,1) y de nuevos procedimientos de revascularización de la lesión (el 2,4 frente al 29,6%). En el registro TROPICAL y en los estudios aleatorizados RIBS-II e ISAR-DESIRE se ha evaluado el Cypher en la RIS y se comentarán más adelante^{24,25}. El ARTS-II es un registro de 607 pacientes con enfermedad multivaso tratados con Cypher. En comparación con el grupo quirúrgico del ARTS-I, los pacientes del ARTS-II tuvieron más reintervenciones (el 8,5 frente al 4,1%; $p = 0,003$), menos mortalidad (el 1,0 frente al 2,7%; $p = 0,03$) y una incidencia de eventos similar (el 10,4 frente al 11,6%). En el FREEDOM se aleatorizará a una población de diabéticos con enfermedad multivaso para recibir stent Cypher o cirugía coronaria. En el DIABETES, coordinado en nuestro centro, se ha demostrado que el stent Cypher reduce la reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos²⁶.

Actualmente se encuentran en marcha varios registros con stent Cypher –RESEARCH, e-CYPHER,

RECIPE, SECURE y otros— en los que se analizan situaciones clínicas y características angiográficas muy variadas, por lo que responden a los resultados del *stent* Cypher en el «mundo real».

Stents liberadores de fármacos antiproliferativos de paclitaxel

El paclitaxel también reduce la hiperplasia intrastent²⁷. Se han desarrollado SLFA con paclitaxel tanto sin polímero como con polímero. Sin embargo, sólo el SLFA de liberación polimérica Taxus ha sido beneficioso en comparación con el *stent* convencional.

SLFA de paclitaxel no polimérico

Los SLFA de paclitaxel no polimérico reducen la proliferación neointimal, pero no mejoran la evolución clínica. Los estudios más importantes han sido el ASPECT, el DELIVER y el ELUTES. En el ASPECT se comparó el *stent* Supra-G *stent* (Cook Inc.) sin paclitaxel con el mismo *stent* pero con 2 dosis diferentes de paclitaxel (1,3 y 3,1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$)²⁸, con una tasa de reestenosis del 27, el 12 y el 4%, respectivamente. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la tasa de revascularización (el 8,6, el 6,9 y el 10%, respectivamente).

En el DELIVER-I, se aleatorizó a 1.043 pacientes para recibir *stent* Achieve (Cook Inc.) recubierto de 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de paclitaxel o *stent* convencional (Multi-Link Penta). Se observó una tendencia hacia una menor tasa de reestenosis con el Achieve (el 14,9 frente al 20,6%; $p = 0,076$), pero no se obtuvieron beneficios clínicos significativos (nuevos procedimientos de revascularización en el 11,9 y el 14,5%, respectivamente; $p = 0,12$)²⁹.

Por último, en el ELUTES se aleatorizó a 190 pacientes para recibir uno de los 5 siguientes tratamientos: *stent* convencional (V-Flex Plus, Cook Inc.) o *stent* recubierto de 0,2, 0,7, 1,2 o 2,7 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de paclitaxel³⁰. Se observó una relación dosis-respuesta con unas tasas de reestenosis del 21, el 20, el 12, el 14 y el 3%, mientras que las tasas de nuevos procedimientos fueron del 16, el 5, el 8, el 10 y el 5%, respectivamente ($p = \text{NS}$).

SLFA de paclitaxel con polímero

El primer SLFA de paclitaxel con polímero no sólo no aportó beneficios clínicos sino que se asoció con una mayor tasa de eventos, fundamentalmente por una incidencia de trombosis del *stent* muy elevada. Se trata del *stent* Quanam QuaDS-QP2, en el que se utilizaron dosis muy elevadas de paclitaxel y que tenía un diseño muy particular, con un polímero dispuesto en forma de «manguitos». En el estudio SCORE, este *stent* redujo la proliferación neointimal y la reestenosis, pero la tasa de trombosis fue $> 10\%$ en el primer año³¹.

El *stent* de paclitaxel polimérico Taxus sí ha demostrado reducir la reestenosis y la tasa de nuevos procedimientos de revascularización (fig. 5), y no se asocia con un incremento del riesgo de trombosis del *stent*, al menos cuando se sigue un tratamiento antiagregante con aspirina y tienopiridinas durante 6 meses. Los beneficios del Taxus han sido demostrados fundamentalmente en los estudios TAXUS-I, II, IV y VI³²⁻³⁴.

En el TAXUS-I, 61 pacientes con lesiones de ≤ 12 mm en vasos de 3,0-3,5 mm fueron aleatorizados para recibir Taxus (1,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de liberación lenta) o *stent* convencional (NIR, Boston Scientific Corp.), con una tasa de reestenosis del 0 y del 10%, respectivamente³².

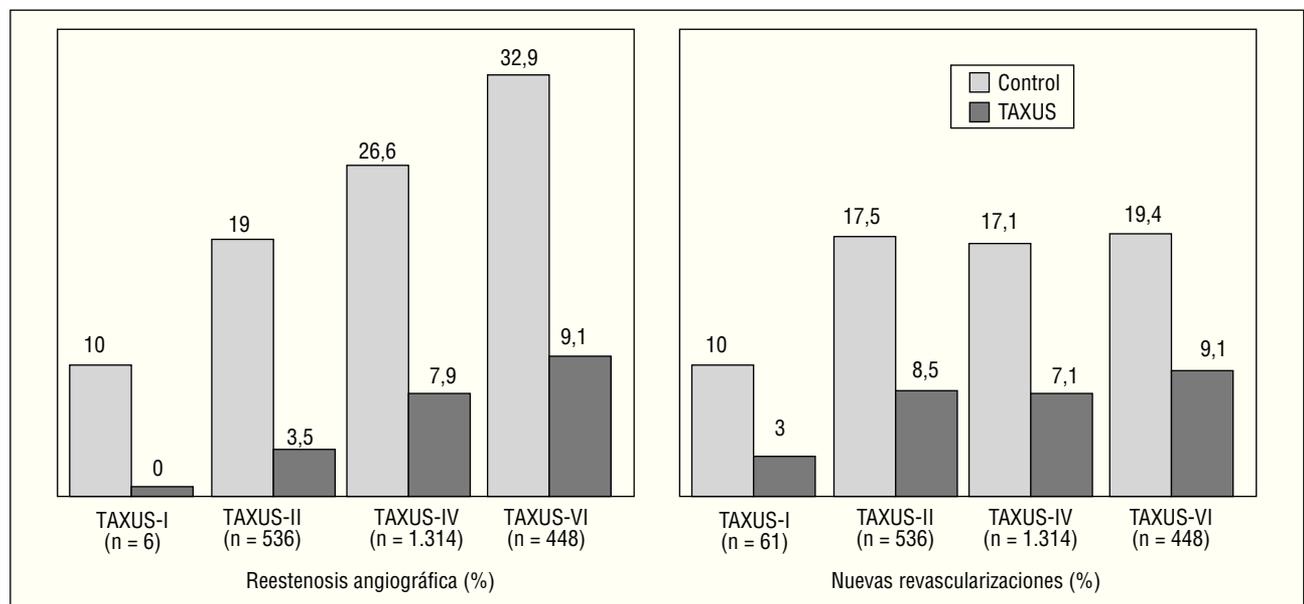


Fig. 5. Beneficio del *stent* Taxus en comparación con los *stents* convencionales.

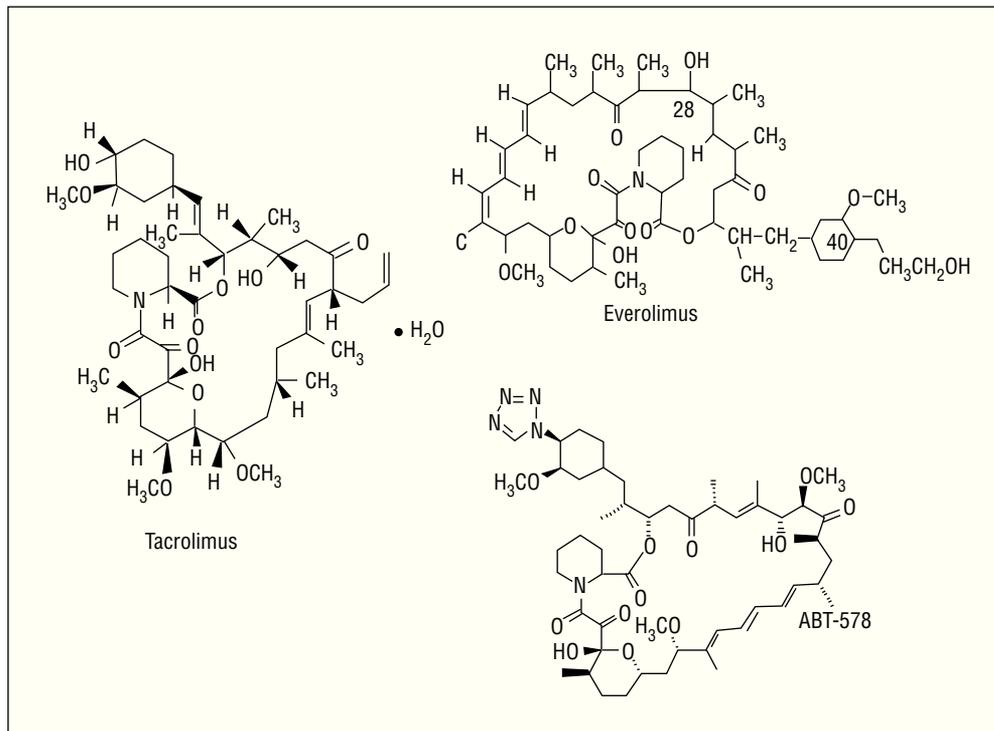


Fig. 6. Estructura química de algunos análogos del sirolimus.

Fue un estudio de seguridad y el parámetro de valoración primario (muerte, infarto con onda Q, nueva revascularización o trombosis del *stent* a los 30 días) ocurrió en el 3 y el 10%, respectivamente ($p = \text{NS}$). Como dato importante, no hubo trombosis del *stent* en ninguno de los 2 grupos durante 12 meses. En el TAXUS II se distribuyó aleatoriamente a 536 pacientes similares a los del TAXUS-I en 3 grupos: *stent* NIR convencional, Taxus de liberación lenta y Taxus de liberación moderada. Las tasas de reestenosis fueron del 19, el 2,3 y el 4,7%, y las de nuevos procedimientos de revascularización del 16, el 7,7 y el 6,2%, respectivamente³³. En el TAXUS-IV se aleatorizó a 1.314 pacientes con lesiones de 10-28 mm en vasos de 2,5-3,75 mm para recibir *stent* convencional (Express, Boston Scientific Corp.) o Taxus (1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de liberación lenta). La tasa de reestenosis se redujo del 26,6 al 7,9%, y la de revascularización del 11,3 al 3,0%³⁴. Teniendo en cuenta los estudios TAXUS-I, II y IV, la tasa de reestenosis se reduce del 23,5 al 6,9% (reducción absoluta y relativa del 16,6 y 70,6%, respectivamente, siendo necesario tratar 6 pacientes para evitar una reestenosis).

Hay otros estudios aún en marcha o no publicados con el *stent* Taxus. En el TAXUS-VI, 448 pacientes con lesiones largas (18-40 mm) fueron tratados aleatoriamente con Taxus de liberación moderada (liberación inicial del fármaco 8 veces superior a la liberación lenta) o *stent* convencional, asociándose el Taxus a una reducción significativa en la tasa de reestenosis (el 35,7 frente al 12,4%) y de nuevos procedimientos (el 19,4 frente al 9,1%). Recientemente se han comunica-

do los resultados del TAXUS-V, en el que se aleatorizó a 1.172 pacientes con lesiones largas y complejas para recibir Taxus o *stent* convencional. En este estudio, aunque los resultados fueron mejores con Taxus que con *stent* convencional, la reestenosis (el 18,9 frente al 33,9%) y la tasa de nuevos procedimientos de revascularización (el 12,1 frente al 17,3%) fueron elevadas. En el TAXUS-V US Randomized Pivotal ISR Trial se compararán el Taxus y la braquiterapia intracoronaria (BTI) en 488 pacientes con RIS. En el SYRTAX se aleatorizará a un grupo de pacientes con enfermedad multivaso para recibir cirugía o Taxus. También hay registros sobre la utilización del Taxus en el «mundo real», como el WISDOM, el T-RESEARCH, el MILESTONE, el TAXUS-Olympic y otros.

Stents de liberación de otros fármacos antiproliferativos

Actualmente se están evaluando SLFA con otros fármacos, como algunos macrólidos análogos del sirolimus (fig. 6). Algunos incluso han demostrado su seguridad y serán comercializados en los próximos meses en Europa.

El everolimus es un macrólido inmunodepresor desarrollado para prevenir el rechazo del trasplante renal, cardíaco y pulmonar, e inhibe la proliferación de las células musculares lisas. Es absorbido por el tejido local con más rapidez que el sirolimus y permanece más tiempo en las células. Se han realizado varios estudios en los que se ha utilizado everolimus (FUTURE-I,

FUTURE-II, y SPIRIT) y se ha demostrado que es seguro (no hubo trombosis del *stent*) y eficaz, al reducirse significativamente la pérdida tardía, la tasa de reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos. No obstante, en estos 3 estudios se incluyó un número escaso de pacientes y en contextos angiográficos y clínicos favorables, por lo que este beneficio debe ser confirmado en otros estudios.

Los SLFA de tacrolimus (FK-506) fueron evaluados en primer lugar en los estudios EVIDENT y PRESENT I y II, en puentes de safena y en vasos nativos, respectivamente, sin que se observaran beneficios en los pacientes tratados con tacrolimus. El *stent* Janus (Sorin) tiene un diseño particular, con microrreservorios para conseguir un depósito local del tacrolimus que se libera directamente a la pared vascular. En el estudio JUPITER-I se evaluó este *stent* en una pequeña población de pacientes. No se documentaron trombosis del *stent*, pero la pérdida tardía fue elevada, especialmente en los diabéticos. Por ello, el estudio aleatorizado JUPITER-II (*stent* Janus frente a *stent* Tecnic) se ha realizado con una dosis superior de tacrolimus (2,3 µg/mm²); sus resultados se conocerán durante el año 2005.

Aunque son varios los SLFA de ABT-578 que se han desarrollado (Endeavor, TriMaxx, ZoMaxx), el Endeavor es el que por el momento ha sido evaluado en un mayor número de pacientes. Es un *stent* de cromo-cobalto (Driver, Medtronic Inc.) cubierto de un polímero con ABT-578 (10 µg/mm) que libera el 70-80% del fármaco en las primeras 48 h tras su implantación y el resto durante los siguientes 30 días aproximadamente. En el estudio no aleatorizado ENDEAVOR-I se ha evaluado este *stent* con resultados clínicos favorables (trombosis del 0%, reestenosis del 3%, eventos clínicos del 2%), pero con una pérdida tardía relativamente elevada (0,61 mm a los 12 meses). En el estudio aleatorizado ENDEAVOR-II (n = 1.197), los pacientes tratados con Endeavor tuvieron menores tasas de reestenosis (el 9,5 frente al 32,7%) y de nuevos procedimientos (el 5,7 frente al 12,8%) que los tratados con el *stent* Driver. En los estudios ENDEAVOR-III y IV se compararán de forma aleatorizada el Endeavor con el Cypher y el Taxus, respectivamente.

Con biolimus A9, en el estudio STEALTH-I se ha comparado de forma aleatoria (2:1) el *stent* BioMatrix (*Biosensors*) con un *stent* convencional en 120 pacientes, obteniéndose una reducción significativa en la pérdida tardía (de 0,74 a 0,25 mm).

Además de estos análogos del sirolimus, se han evaluado otros fármacos antiproliferativos: dexametasona, 17β-estradiol, batimastat, actinomicina-D, metotrexato, angiopeptina, temsirolimus (CCI-779), vincristina, ciclosporina, etc. (tabla 2). Sin embargo, sus resultados han sido negativos o se encuentran aún en fases muy preliminares de investigación. Por otra parte, habitualmente se considera que los «*stents* recubiertos» son los que liberan sustancias antiproliferativas, dado

que son los que han demostrado reducir la tasa de reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización. No obstante, el concepto de «*stent* recubierto» es más amplio e incluye *stents* recubiertos de otros fármacos. Los *stents* recubiertos de heparina surgieron para intentar reducir la tasa de trombosis, cuya incidencia global fue < 0,5% pero no ha sido significativamente menor que la de los *stents* convencionales, y tampoco se ha demostrado una reducción en la tasa de reestenosis, por lo que la utilización de este tipo de *stents* ha sido muy escasa. Otros recubrimientos para intentar reducir la trombogenicidad de los *stents* son la fosforilcolina (*stent* Biodivysio) y el Carbide silicona (*stent* Tenas). Estos *stents* tampoco reducen el riesgo de reestenosis y trombosis.

Limitaciones actuales de los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos

Stents liberadores de fármacos antiproliferativos en escenarios no favorables

En algunos grupos de pacientes no se han realizado estudios aleatorizados, pero los datos obtenidos a partir de registros permiten asumir por el momento que probablemente los SLFA también son más eficaces que los *stents* convencionales.

Las lesiones bifurcadas constituyen un contexto desfavorable, no sólo por el riesgo de pérdida de vasos secundarios, sino también por la elevada tasa de reestenosis, especialmente del vaso secundario. En el SIRIUS-Bifurcations, 86 pacientes con lesiones bifurcadas fueron aleatorizados para recibir Cypher en el vaso principal y balón en el secundario frente a Cypher en ambos vasos³⁵. Sus resultados se resumen en: a) la tasa de *crossover* de Cypher-balón a Cypher-Cypher fue elevada (51%); b) la reestenosis fue escasa en el vaso principal (≈ 5% en ambos grupos), dato favorable respecto al de series clásicas de *stent* convencional, y c) el tratamiento con Cypher en ambos vasos no proporcionó ventajas en comparación con el tratamiento inicial con balón del vaso secundario (nuevos procedimientos de revascularización en el 11 y el 10%, y reestenosis en el vaso secundario del 22 y el 14%, respectivamente). Además, todas las trombosis ocurrieron en pacientes tratados con Cypher-Cypher. Con los SLFA ha surgido una nueva técnica para tratar las bifurcaciones (*crushing*), que básicamente consiste en la implantación de un SLFA primero en la rama secundaria pero situado a unos 4 mm en el vaso principal, para implantar posteriormente otro SLFA en el vaso principal, el cual se habrá situado con anterioridad a la implantación del *stent* del vaso secundario. Idealmente, esta técnica debe finalizarse con una dilatación simultánea de ambos vasos con balón (*kissing balloon*).

Debido a la preocupación que suscita la posibilidad de un incremento del riesgo de trombosis tras la im-

plantación de SLFA, hasta hace poco la utilización de SLFA en los síndromes coronarios agudos ha sido relativamente restrictiva, en especial en el infarto con elevación del segmento ST. Sin embargo, datos recientes han mostrado que los resultados del tratamiento con Cypher en estos pacientes, en cuanto a reestenosis y trombosis del *stent*, son comparables a los obtenidos en la cardiopatía isquémica estable³⁶.

Los datos sobre los *stents* Cypher y Taxus en puentes de safena están basados en estudios con pocos pacientes, en los que se ha obtenido una tasa de nuevos procedimientos de revascularización del 2,5-6,5%. En un estudio reciente se ha obtenido una menor tasa de reestenosis (el 10,0 frente al 26,7%; $p = 0,03$) y de nuevos procedimientos de revascularización (el 4,9 frente al 23,1%; $p = 0,01$) en un grupo de pacientes tratados con SLFA (Cypher o Taxus) que en un grupo control con *stents* convencionales³⁷. En otro estudio se obtuvieron unos resultados similares (nueva revascularización en el 6,4 frente al 17,3%, respectivamente)³⁸. En un análisis reciente del registro SECURE, la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en los pacientes que recibieron *stent* Cypher en puentes de safena fue del 17%; aunque esta cifra es elevada, es similar a la hallada en los pacientes con lesiones en vasos nativos de ese mismo registro (18%), pues se incluyó a pacientes especialmente desfavorables (gran parte eran fracasos de la BTI).

Clásicamente, la enfermedad del tronco ha sido una indicación quirúrgica. Sin embargo, el *stent* puede ser una alternativa, en especial en pacientes con un elevado riesgo quirúrgico. Dada la gran trascendencia clínica que puede tener una reestenosis en el tronco, los SLFA son especialmente atractivos en este contexto. Se han descrito series de pacientes con enfermedad del tronco tratados con Cypher o Taxus con una tasa de reestenosis $\approx 5\%$ ^{39,40}. Los dos problemas más importantes tras el tratamiento de la enfermedad del tronco con SLFA son la reestenosis del origen de la circunfleja cuando la lesión del tronco es distal, y la trombosis del *stent*; ésta es la causa de algunos episodios de muerte súbita que han tenido lugar tras el tratamiento del tronco mediante SLFA. No obstante, probablemente el riesgo de trombosis de un SLFA implantado en el tronco no es superior al de los *stents* convencionales.

Un problema del tratamiento de las oclusiones crónicas es que, aunque se consiga pasar la guía, dilatar la lesión e implantar un *stent*, la tasa de reestenosis es muy elevada. En algunas series de oclusiones crónicas tratadas con SLFA⁴¹ se ha comunicado una tasa de reestenosis del 0-11% (reoclusión del 0-3%) y una necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en el 0-7,5% de los casos, datos que son favorables respecto a las series con *stents* convencionales.

Efectos secundarios sistémicos de los stents liberadores de fármacos antiproliferativos

En estudios experimentales, por vía sistémica y con dosis elevadas, la rapamicina puede tener efectos secundarios graves, como necrosis miocárdica, infartos retinianos, necrosis de las mucosas y vasculitis. En dosis terapéuticas, los posibles efectos secundarios de la rapamicina cuando se administra por vía sistémica son: cefalea, poliartralgia, epistaxis, diarrea, mielosupresión y otros⁴². Además, en humanos, a largo plazo se pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos⁴³. No se han comunicado efectos secundarios sistémicos de la rapamicina cuando se administra en forma de SLFA, y su riesgo es virtualmente nulo. En el estudio SIROLIMUS PK, tras la implantación de SLFA de sirolimus, la concentración plasmática máxima de rapamicina alcanzada fue $0,80 \pm 0,37$ ng/ml, con una vida media de 213 h y la presencia de concentraciones detectables en el plasma durante una semana.

Con paclitaxel, administrado como agente antineoplásico por vía sistémica, se han descrito: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias, hipotensión, muerte súbita, alteraciones de la repolarización, disfunción sinusal y bloqueos auriculoventriculares⁴⁴. Sin embargo, en estas situaciones, las concentraciones sistémicas son 100-1.000 veces superiores que las alcanzadas con la utilización de SLFA. Como en el caso de la rapamicina, la implantación de SLFA de paclitaxel no se ha asociado con efectos secundarios sistémicos, aunque deberá confirmarse en series amplias de pacientes con un seguimiento a largo plazo.

Efectos secundarios de los stents liberadores de fármacos antiproliferativos locales

Desde que se empezaron a utilizar los SLFA hubo preocupación por un posible incremento del riesgo de trombosis del *stent*. Esto estuvo justificado por los siguientes hechos: *a*) paralelismo con la BTI, ya que los fármacos antiproliferativos podrían retrasar la endotelización del *stent*; *b*) la rapamicina puede incrementar la agregación plaquetaria *in vitro*⁴⁵; *c*) en algunos estudios, los SLFA se han asociado con una mayor frecuencia de malposición tardía del *stent*. Tras la implantación del *stent* Cypher, este hecho se documentó en el 9% de los pacientes del SIRIUS y en el 21% del RAVEL. En el TAXUS-II, por el contrario, el riesgo de malposición tardía del Taxus fue similar al del *stent* convencional; *d*) en algunos estudios iniciales con SLFA, la incidencia de trombosis del *stent* fue muy elevada: $> 10\%$ al año en el SCORE³¹ y $> 3\%$ en el ASPECT²⁸.

Sin embargo, en el SCORE, la elevada tasa de trombosis es probable que esté justificada por el particular diseño del *stent* y la dosis extremadamente elevada de

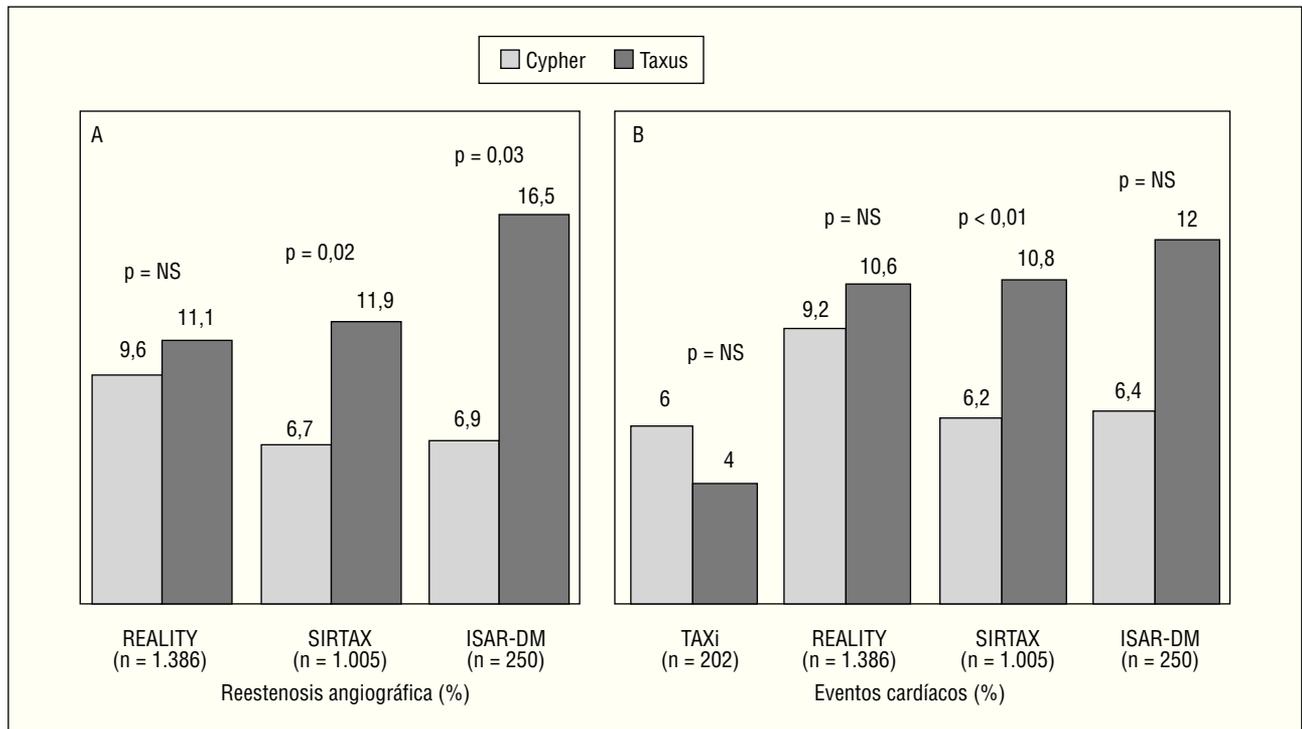


Fig. 7. Tasa de reestenosis (A) y de nuevos procedimientos de revascularización (B) en los estudios que han comparado aleatoriamente los *stents* Cypher y Taxus.

paclitaxel³¹. En el ASPECT, todas las trombosis ocurrieron en pacientes que no recibieron aspirina y tienopiridinas, sino aspirina y cilostazol²⁸. En los estudios con Cypher o Taxus no se ha objetivado un incremento del riesgo de trombosis. En un metaanálisis reciente de 10 estudios aleatorizados, la tasa de trombosis del *stent* fue similar con SLFA y con *stents* convencionales (el 0,58 frente al 0,54%). En estos estudios, la duración del tratamiento con tienopiridinas fue de 1-6 meses⁴⁶.

También se pueden producir otros posibles efectos secundarios cuya implicación clínica no ha sido definida, como hipersensibilidad e inflamación local, probablemente debidas al polímero más que al fármaco antiproliferativo. Al contrario de lo que ocurre con la BTI, no se ha podido demostrar que los SLFA produzcan *efecto borde* o más reestenosis del borde del *stent* que los *stents* convencionales. Tras la implantación de SLFA también se ha descrito la formación de aneurismas coronarios a largo plazo, pero parece infrecuente y clínicamente poco relevante. En el TAXUS II, por ejemplo, se desarrollaron aneurismas coronarios con una frecuencia similar con Taxus que con *stent* convencional (1,5%).

Por último, desde el comienzo de la utilización de los SLFA se ha temido la posibilidad de que éstos produjeran más un retraso que una disminución de la hiperplasia intimal. Sin embargo, el beneficio de los SLFA se mantiene al menos durante 2-3 años. En el TAXUS-II, el diámetro luminal mínimo no disminuyó

a los 6 meses y 2 años en los pacientes tratados con Taxus, y el número de nuevos procedimientos de revascularización tras 1-2 años fue incluso superior con *stent* convencional. Algo similar ocurrió en el TAXUS-IV, en el que se precisaron nuevas revascularizaciones tras 1-2 años en el 3,7 y el 4,2% de los pacientes tratados con Taxus y *stent* convencional, respectivamente. Hace poco se han publicado los resultados del RAVEL, en el que se utilizó Cypher, a 3 años⁴⁷. Entre 1 y 3 años hubo mayor frecuencia de fracaso del vaso tratado en los pacientes del grupo Cypher, pero las diferencias no fueron significativas (el 5,9 frente al 4,3%; $p = 0,77$) y la diferencia en la tasa de eventos se mantuvo a los 3 años (el 16,7 frente al 34,5%; $p = 0,002$). También se han conocido recientemente los datos del SIRIUS a 3 años. En este estudio no sólo se mantuvieron las diferencias en la incidencia de nuevos procedimientos entre los grupos Cypher y control a los 9 meses y 3 años, sino que incluso estas diferencias se incrementaron (el 18,9 frente al 6,4% a los 9 meses [reducción absoluta del 12,5%]; el 27,2 frente al 11,6% a los 3 años [reducción absoluta del 15,6%]). El único aspecto que aún no está resuelto es si la tasa de trombosis del *stent* a largo plazo, una vez suspendida la doble antiagregación y transcurrido más de 1 año desde su implantación, es superior en los pacientes tratados con SLFA que con *stents* convencionales. Con Taxus, en un análisis conjunto de los estudios TAXUS-I, II, III y IV, la incidencia de trombosis del *stent* entre los 6 meses y los 2 años fue significativamente supe-

rior que en los grupos control (el 1,2 frente al 0,7%). Por el contrario, en el SIRIUS, la tasa de trombosis a los 3 años fue del 0,8% en ambos grupos. Por tanto, la necesidad de administrar tienopiridinas en conjunción con la aspirina durante un tiempo más prolongado que en los estudios aleatorizados aún no se ha demostrado.

Comparación entre Cypher y Taxus

Ya hemos mencionado con anterioridad el estudio ISAR-DESIRE, en el que la recurrencia de RIS tras el tratamiento de ésta fue del 14,3% con Cypher y del 21,7% con Taxus²⁵. En varios estudios se han comparado aleatoriamente los *stents* Cypher y Taxus en lesiones *de novo* (fig. 7)⁴⁸⁻⁵². En el TAXi no hubo diferencias significativas en la evolución clínica con ambos (no se realizó seguimiento angiográfico). En los estudios REALITY, SIRTAX e ISAR-DIABETES, la pérdida tardía fue significativamente inferior con Cypher y la reestenosis por lesión fue significativamente menos frecuente con Cypher en el SIRTAX y el ISAR-DIABETES. No obstante, estas diferencias sólo se tradujeron en diferencias clínicas en el SIRTAX. Los resultados preliminares del estudio del grupo CORPAL concuerdan con estos datos, pero tiene la limitación de que el seguimiento angiográfico se realizó en una proporción baja de pacientes.

Con respecto a su seguridad, sólo en el REALITY se ha documentado una tasa de trombosis superior con Taxus (el 1,8 frente al 0,4% en un análisis por tratamiento administrado), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas en un análisis por «intención de tratar» (el 1,6 frente al 0,6%; $p = 0,07$). En los demás estudios, la incidencia de trombosis fue similar en ambos grupos (en el SIRTAX fue del 1,6 y del 2,0% con Taxus y Cypher, respectivamente). En nuestro metaanálisis, aunque en los estudios en los que se utilizó SLFA de paclitaxel hubo una tendencia hacia una mayor duración del tratamiento con tienopiridinas ($4,4 \pm 2,3$ frente a $2,0 \pm 0,0$ meses, respectivamente; $p = 0,08$) y, por tanto, no podemos descartar que esto haya podido enmascarar una posible mayor trombogenicidad del SLFA de paclitaxel, la tasa de trombosis no fue significativamente diferente entre SLFA de rapamicina y paclitaxel (el 0,56 frente al 0,66%) y tampoco hubo diferencias significativas en la tasa de trombosis tardía (el 0,11 frente al 0,33%)⁴⁶.

Coste de los stents liberadores de fármacos antiproliferativos

En nuestro medio, el precio de los SLFA es un 60-80% superior al de los *stents* convencionales. Además, hay que sumar el coste indirecto derivado de la administración de tienopiridinas durante un período más prolongado. La magnitud del beneficio clínico de los SLFA posiblemente no sea suficiente como para justi-

ficar tanta diferencia de precios (no debemos olvidar que los SLFA no reducen la mortalidad y la tasa de infarto). Con los precios actuales, nosotros no recomendamos el empleo sistemático de SLFA sino preferentemente en contextos en los que la reducción de la reestenosis conlleve mayor beneficio clínico.

A pesar de las consideraciones anteriores, en análisis económicos de los estudios SIRIUS y TAXUS-IV se ha mostrado que gran parte del coste «extra» de los SLFA se compensa con el ahorro derivado de la reducción en la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización. El «precio neutro» de un dispositivo (en este caso, el SLFA) es aquel en el que el coste extra inicial es totalmente compensado por la reducción de los gastos derivados de su beneficio clínico (en este caso, reducción del gasto por nuevos procedimientos de revascularización). Recientemente se ha realizado en nuestro país un estudio económico en el que se ha estimado que el precio neutro de un SLFA sería algo menor de 1.500 euros⁵³.

Tratamiento de la reestenosis intra-stent mediante stents liberadores de fármacos antiproliferativos

Conceptualmente, la utilización de dispositivos en lesiones *de novo* es una estrategia de «prevención primaria» de la reestenosis, mientras que su uso en lesiones reestenóticas (especialmente RIS) correspondería a estrategias de «prevención secundaria». La RIS ha sido clasificada en cuatro tipos angiográficos con implicaciones pronósticas (tabla 4)⁵⁴. El riesgo de RIS está inversamente relacionado con el diámetro luminal mínimo tras la implantación del *stent*, y es mayor en diabéticos, lesiones largas, vasos pequeños, lesiones reestenóticas, puentes de safena y lesiones ostiales⁵⁵. Algunas características relacionadas con el tipo de *stent* también podrían tener relación con la reestenosis⁵⁶. Además, algunos factores genéticos también pueden estar relacionados con la RIS, como el polimorfismo PI^A de la glucoproteína IIIa y una forma mutante de la metilentetrahidrofolato reductasa, mientras que el alelo 2 de la interleucina 1 parece asociarse con un riesgo menor. Por otra parte, la positividad de las prue-

TABLA 4. Clasificación angiográfica de la reestenosis intra-stent

Tipo I: focal (≤ 10 mm)
IA: en la articulación del <i>stent</i> (sobre todo con <i>stents</i> Palmaz-Schatz)
IB: en el borde del <i>stent</i>
IC: focal localizada en el cuerpo del <i>stent</i>
ID: focal en varias localizaciones dentro del <i>stent</i> (multifocal)
Tipo II: difusa (> 10 mm)
Tipo III: proliferativa (> 10 mm, rebasando los límites del <i>stent</i>)
Tipo IV: oclusiva (oclusión total intra-stent)

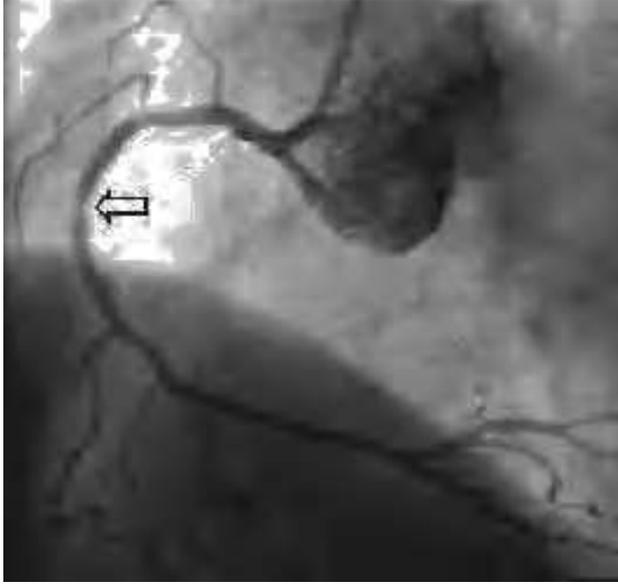


Fig. 8. Reestenosis focal localizada en una zona de solapamiento de 2 *stents* Cypher implantados en la coronaria derecha.

bas alérgicas al níquel y al molibdeno (componentes de los *stents* coronarios) también se ha relacionado con la RIS⁵⁷.

Con la mayoría de los dispositivos, el tratamiento percutáneo de la RIS se asocia con una tasa de éxito inicial muy elevada ($\approx 100\%$ en la mayor parte de las series) y una tasa de complicaciones baja. Esto se debe a que en la RIS, la pared vascular está «protegida» por la malla metálica del *stent*, disminuyendo así su grado de lesión y el riesgo de disección. Sin embargo, como contrapartida, el tratamiento de la RIS se asocia con una tasa de reestenosis más elevada que la de las lesiones *de novo*. Aunque son muchos los dispositivos que se han evaluado en el tratamiento de la RIS, sólo los SLFA y la BTI han sido más eficaces que el balón.

Aunque en algunos registros iniciales de RIS tratadas con SLFA la incidencia de eventos fue relativamente elevada, los resultados angiográficos han sido consistentemente favorables, con bajas tasas de pérdida tardía y reestenosis^{24,25,58-60}. En la experiencia de São Paulo, con 25 pacientes con RIS tratados con *stent* Cypher, no hubo trombosis del *stent* y sólo hubo una recurrencia de la RIS⁸⁵. En el TAXUS III, con 28 pacientes con RIS tratados con Taxus, la tasa de recurrencia de RIS fue del 16% (4/25) y a 12 meses 6 pacientes (21%) recibieron una nueva revascularización (3 por reestenosis y 3 por hallazgos de la ecografía intracoronaria)⁵⁹. En otra serie de 16 pacientes con RIS, en este caso complejas, se ha comunicado una tasa de reestenosis superior (el 19% a los 4 meses)⁵⁸.

En el registro TROPICAL, 162 pacientes con RIS fueron tratados con Cypher y comparados con el grupo control de los estudios GAMMA-1 y 2, con unas tasas de reestenosis del 9,7 frente al 40,3%, respectivamen-

te. En el TROPICAL, el beneficio del Cypher puede estar magnificado, pues la longitud de la RIS era significativamente superior en el grupo control. En el estudio RIBS-2 se ha aleatorizado a 150 pacientes con RIS para recibir tratamiento con Cypher o balón²⁴. Los resultados provisionales han mostrado una recurrencia de RIS del 11 y del 39% ($p < 0,01$), y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en el 9 y el 30% ($p < 0,01$), respectivamente. En el ISAR-DESIRE, de reciente publicación, 300 pacientes con RIS fueron distribuidos aleatoriamente a 3 grupos: angioplastia con balón, *stent* Cypher y *stent* Taxus; hubo recurrencia de la RIS en el 44,6, el 14,3 y el 21,7%, respectivamente²⁵.

En el tratamiento de la RIS mediante SLFA, los pacientes en los que ha fracasado la BTI con anterioridad constituyen un subgrupo de mayor riesgo. En una actualización reciente del registro SECURE, con 193 pacientes con RIS tratados con Cypher (142 de ellos tras fracaso de BTI), la necesidad de nuevos procedimientos fue del 17%, pero fue superior tras fracaso de la BTI (19%) que en el resto de los pacientes (12%)⁶¹. Lo mismo ocurrió con las trombosis, que sólo ocurrieron (1,4%) en los pacientes con fracaso previo de la BTI. En un estudio de Waksman et al⁶², el tratamiento con SLFA en pacientes con RIS en los que ya había fracasado la BTI se asoció con un riesgo de eventos incluso superior al de los pacientes tratados con una nueva BTI.

Reestenosis tras la implantación de *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos

Los predictores de RIS de los SLFA son similares a los de la RIS de los *stents* convencionales. En un análisis del RESEARCH, los predictores de reestenosis tras la implantación de Cypher fueron el tratamiento de RIS, la localización ostial, una mayor longitud cubierta por *stent*, los vasos pequeños, la diabetes y la localización en la descendente anterior⁶³.

Aunque la RIS de los SLFA se localiza generalmente dentro del *stent*, la reestenosis situada en los bordes es frecuente (el 20-30% de las RIS de SLFA), y también en la zona de solapamiento de 2 *stents* (fig. 8). La incidencia de reestenosis en los márgenes del *stent* puede reducirse intentando cubrir con el *stent* toda la longitud dilatada con el balón. La RIS de los SLFA tiene generalmente un patrón focal y la RIS difusa es poco frecuente, tanto con rapamicina⁶⁴ como con paclitaxel⁶⁵. Como posibles explicaciones a este patrón predominantemente focal de la RIS tras la implantación de SLFA se encuentran una infraexpansión del *stent*, una distribución no homogénea del fármaco o un cubrimiento incompleto de la lesión por parte del *stent*.

Hay muy pocos datos sobre el tratamiento de la RIS de los SLFA. Probablemente, el mejor tratamiento sea otro SLFA. En el RESEARCH se trató con procedi-

TABLA 5. Estudios aleatorizados en los que se han evaluado diferentes dispositivos en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*

	Stent	n	Reestenosis (%)		Revascularización (%)		
			Control	Dispositivo	Control	Dispositivo	
Aterectomía direccional							
	CAVEAT-I	No	1.012	57	50	37	36
	CAVEAT-II	No	305	51	46	26	19
	CCAT	No	274	43	46	26	28
	BOAT	No	989	40	32 ^a	25	28
	START	No	122	33	16	32	18
	Kim et al	Sí	86	28	37	11	12
	AMIGO	Sí	753	27	22	23	20
	DESIRE	Sí	500	16	15	12	13
Aterectomía rotacional							
	COBRA	No	502	51	49	24	21
	DART	No	446	50	50	23	25
	ERBAC	No	453	47	57	32	42
	SPORT	Sí	735	28	30	12	14
	Guerin et al	No	64	42	39		
Balón de corte							
	Umeda et al	No	178	51	33 ^a	38	20 ^a
	GRT	No	1.238	31	30	15	11 ^a
	Ergene et al	No	71	47	27 ^a	46	25 ^a
	Molstad et al	No	64	26	17		
	REDUCE-1	No	802	26	33	19	22
	CAPAS	No	232	42	25 ^a	36	25
	CUBA	No	306	42	30 ^a	24	20
	REDUCE-3	Sí	521	19	12 ^a	15	11
Láser							
	ERBAC	No	454	47	59	32	46
	LAVA	No	215			19	22 ^b
	AMRO	No	308	41	52	39	32
	EXACTO	No	314			11	8
Braquiterapia intracoronaria							
	PREVENT	No	105	50	22 ^a	24	6
	Beta-Cath	Sí	1.455	36	31	21	19 ^b
	BRIDGE	Sí	112	15	27	12	20 ^a
	Sabate et al ¹⁰⁰	Sí	92	26	24	24	22
Sonoterapia							
	Euro-SPAH	Sí	403	25	23	23	14 ^a

^ap < 0,05. ^bEventos a los 6-8 meses.

miento percutáneo a 24 pacientes (27 lesiones) con RIS de *stent* Cypher⁶⁴. El 85% fue tratado con otro SLFA (Cypher o Taxus) y el 15% con balón o un *stent* convencional. La recurrencia de la RIS se produjo en el 43% de los casos, pero sólo en el 18% de los pacientes tratados con otro SLFA. La BTI también podría ser una alternativa terapéutica en estos pacientes⁶⁶, pero sus dispositivos han sido retirados del mercado muy recientemente.

OTROS DISPOSITIVOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA REESTENOSIS

Los SLFA han revolucionado la cardiología intervencionista. No obstante, el comienzo de la era de los

SLFA es reciente y otros dispositivos habían sido ya evaluados en la prevención de la reestenosis (tabla 5).

En el tratamiento de lesiones *de novo*, ningún dispositivo diferente de los *stents* ha demostrado reducir la reestenosis. En la RIS, sólo los SLFA y la BTI han demostrado reducir la recurrencia de la RIS en comparación con el tratamiento convencional. La angioplastia con balón es el tratamiento convencional de la RIS y ha sido la estrategia utilizada con más frecuencia en la era pre-SLFA, en especial en centros sin BTI. Este tratamiento es técnicamente sencillo y con pocas complicaciones, pero la recurrencia de RIS se acerca al 50% y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización se encuentra en el 14-46%; estas cifras son especialmente elevadas en RIS de tipo III-IV, diabéticos, puentes de safena y cuando la RIS es precoz (an-

tes de los 4 meses tras la implantación del *stent*)⁶⁷⁻⁶⁹. Inicialmente, la implantación de un nuevo *stent* en la RIS se reservó para pacientes con resultados subóptimos o complicaciones tras el fracaso de otros dispositivos, pero con posterioridad se valoró la posibilidad de implantar un nuevo *stent* de forma electiva. La mayor parte de los datos sobre el tratamiento de la RIS mediante *stent* intra-*stent* se han obtenido del estudio RIBS, en el que 450 pacientes con RIS fueron aleatorizados para recibir *stent* intra-*stent* o balón. No hubo diferencias significativas en la reestenosis y en la necesidad de nuevos procedimientos, pero este estudio ha demostrado que la implantación electiva de un *stent* intra-*stent* es segura e incluso se asocia con una menor tasa de eventos periprocedimiento que la dilatación con balón⁷⁰. Esto es importante en el momento actual, en el que se está vislumbrando que los SLFA pueden ser el mejor tratamiento de la RIS tras la implantación de un *stent* convencional.

Dispositivos de modificación, reducción y eliminación de placa (tabla 4)

La aterectomía direccional (AD) produce unos resultados angiográficos inmediatos favorables, pero en los estudios aleatorizados no se ha mostrado una reducción de la tasa de reestenosis y de nuevos procedimientos de revascularización. Además, la AD puede incrementar las complicaciones periprocedimiento⁷¹. En los estudios AMIGO y DESIRE se ha demostrado que la AD antes de la implantación de *stent* tampoco reduce la reestenosis ni la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización. En gran parte de los estudios, la AD se utilizó con una estrategia relativamente conservadora, pero algunos trabajos posteriores han demostrado que una estrategia más agresiva no sólo produce mejores resultados inmediatos, sino también una menor tasa de reestenosis⁷². Sin embargo, la utilización de la AD es en la actualidad minoritaria. En la RIS, la AD es capaz de eliminar tejido neointimal intra-*stent* y obtener mayor ganancia luminal inmediata que el balón. Sin embargo, la tasa relativamente elevada de complicaciones en lesiones *de novo* y la posibilidad de deterioro de los *struts* del *stent* han impedido la utilización de este dispositivo en el tratamiento de la RIS.

En el tratamiento de lesiones *de novo*, la aterectomía rotacional (AR) consigue mejores resultados iniciales que el balón en lesiones calcificadas, y es especialmente útil en las lesiones no dilatables con balón. En algunos estudios, como el ERBAC y el COBRA, la AR obtuvo una tasa de éxito angiográfico inicial superior al balón en lesiones complejas, pero no redujo la reestenosis^{73,74}. En la actualidad se utiliza en casos seleccionados, en especial en lesiones no dilatables con balón o severamente calcificadas en las que es previsible que el balón no consiga un buen resultado. Actual-

mente, en la era de los SLFA, esta técnica tiene aún su papel, al facilitar su implantación y favorecer una correcta expansión del SLFA en este tipo de lesiones. La AR en el tratamiento de la RIS actúa eliminando tejido neointimal y, si es seguida de dilatación con balón, se produce una expansión adicional del *stent* y la extrusión de tejido neointimal fuera del *stent*. Aunque la AR en el tratamiento de la RIS se asocia a una tasa elevada de éxito angiográfico inicial y pocas complicaciones⁷⁵, en 2 estudios aleatorizados se han obtenido resultados contradictorios. En el ROSTER (n = 150), la tasa de recurrencia clínica de la RIS fue significativamente menor con AR⁷⁶. Sin embargo, en el ARTIST (n = 298), la tasa de recurrencia de RIS angiográfica fue mayor con AR⁷⁷. Aunque se ha argumentado que el fracaso de la AR en el ARTIST pudo ser debida a una estrategia demasiado conservadora (utilización de presiones bajas en la dilatación con balón tras AR y ausencia de control mediante ecografía intracoronaria), la utilización de la AR en la RIS es actualmente muy escasa.

En varios estudios aleatorizados se ha comparado el balón de corte (BC) con el balón convencional. En algunos, los resultados fueron favorables al BC, pero en la mayoría no se redujo la tasa de nuevos procedimientos de revascularización⁷⁸⁻⁸⁰. En el REDUCE-3 se evaluó el beneficio del BC en comparación con el balón convencional antes de la implantación de un *stent*; aunque la tasa de reestenosis angiográfica fue menor con BC, la incidencia de nuevos procedimientos de revascularización no se redujo de forma significativa⁸¹. Las ventajas teóricas del BC en el tratamiento de la RIS son dos. En primer lugar, las pequeñas incisiones pueden facilitar la extrusión de la neointima fuera de la luz del *stent*. En segundo lugar, pueden ayudar a evitar la «pepita de sandía» (desplazamiento del balón durante su inflado), fenómeno que puede producir daño de los segmentos del vaso adyacentes al *stent*. Esta última ventaja hace que el BC sea especialmente utilizado cuando se aplica BTI, con objeto de evitar el fenómeno del *geographic miss* y, por tanto, la aparición de reestenosis del borde. En varios estudios observacionales se han obtenido resultados favorables⁸², pero los estudios aleatorizados no han demostrado disminuir de forma significativa la recurrencia de RIS⁸³⁻⁸⁶. En un estudio aleatorizado piloto, la recurrencia de la RIS fue menos frecuente con BC (el 4 frente al 28%; p = 0,047)⁸³. En otro estudio piloto aleatorizado se obtuvo una tasa de recurrencia de RIS inferior en el grupo tratado con BC, aunque sin diferencias significativas (el 12 frente al 20%; p = NS)⁸⁴. Sin embargo, en otros estudios con mayor número de pacientes, el BC no fue superior al balón convencional. En el RESCUT, en el grupo tratado con BC hubo una tendencia hacia una menor necesidad de implantar un nuevo *stent* por disección (el 4 frente al 8%; p = 0,07), pero la tasa de recurrencia de RIS (el 29 frente al 31%) y la tasa de

nuevos procedimientos (el 17 frente al 16%) fue similar⁸⁵. En el REDUCE II, la recurrencia de RIS también fue similar con ambos tratamientos (el 24 frente al 22%).

El láser excimer ha sido evaluado en varios estudios aleatorizados^{73,87,88}, pero además de no reducir la incidencia de nuevos procedimientos de revascularización se asoció a un aumento del infarto periprocedimiento. En la RIS, el láser produce expansión adicional del *stent* y ablación y extrusión del tejido neointimal. Los estudios preliminares mostraron la eficacia y seguridad de este dispositivo, pero la recurrencia de RIS es elevada, sin que se produzca un beneficio en comparación con el balón⁸⁹.

La aplicación de ultrasonidos puede reducir la viabilidad celular y la producción de cavitaciones mediante la utilización de alta energía puede inhibir *in vivo* la migración y adhesión de las células musculares lisas. Los ultrasonidos también pueden directamente inhibir *in vitro* la proliferación de células musculares lisas. En algunos estudios realizados en animales, la aplicación intravascular de sonoterapia disminuyó la hiperplasia intimal tras la implantación de *stents*⁹⁰. Sin embargo, en humanos, la sonoterapia no ha sido eficaz en lesiones *de novo*. En el estudio Euro-SPAH, 403 pacientes tratados con *stent* fueron aleatorizados para recibir tratamiento o no con sonoterapia intracoronaria, sin que se observara mejoría en los eventos clínicos y en la reestenosis⁹¹.

Braquiterapia intracoronaria

Las radiaciones ionizantes inhiben la proliferación celular y han sido utilizadas en diferentes procesos patológicos tumorales y no tumorales. Dado el paralelismo entre la proliferación neointimal de la reestenosis (especialmente en la RIS) y los procesos tumorales, la utilización de isótopos radiactivos en la prevención de la reestenosis fue relativamente precoz. La aplicación local de radioterapia tiene efecto antiproliferativo y antimigratorio sobre las células musculares lisas, y de esa forma reduce la proliferación neointimal⁹². El efecto positivo de la BTI sobre el remodelado vascular también contribuye a reducir la reestenosis⁹³.

Hay 2 formas de aplicar BTI: a través de un catéter y por medio de *stents* radiactivos, siendo la radioterapia

a través de catéter la técnica estándar. Se dispone de 2 tipos diferentes de BTI: β y γ (tabla 6). Básicamente, la β es de alta energía y baja penetración tisular y, por tanto, no precisa medidas adicionales de protección radiológica. Por el contrario, la γ tiene una baja energía, pero una penetración tisular mayor y unos tiempos de permanencia superiores, y expone al operador a una radiación significativamente superior que la β . En comparación con la γ , la β podría, en teoría, tener menos eficacia por presentar una menor penetración en la pared vascular y una exposición menos homogénea, pero en los estudios clínicos con BTI β se ha obtenido una eficacia similar a la de la γ y, dado que su aplicación ofrece menos problemas, es la que se ha utilizado habitualmente en los centros que disponen de BTI.

Aunque la BTI se ha utilizado sobre todo en la RIS, en primer lugar se aplicó en lesiones *de novo*⁹⁴⁻¹⁰⁰. En éstas, la BTI inhibe la proliferación neointimal, pero no es eficaz (tabla 4). Ello se debe fundamentalmente al efecto borde y la trombosis tardía, que son más evidentes cuanto se implanta un *stent* coronario. En el estudio BETA-CATH se aleatorizó a 1.455 pacientes con lesiones *de novo* para recibir BTI β o placebo tras el tratamiento convencional (se implantó un *stent* en \approx 50% de los pacientes) y la tasa de eventos no fue estadísticamente significativa (el 15,6% frente al 17,4%, respectivamente). En el BRIDGE, con 112 pacientes tratados con *stent* y aleatorizados para recibir o no BTI, la reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización del segmento tratado fue más frecuente en los pacientes tratados con BTI⁹⁶. En un estudio realizado en nuestro centro con 92 diabéticos, la BTI tras la implantación de un *stent* se asoció con una reducción significativa de la RIS, pero la tasa de nuevos procedimientos de revascularización fue similar y la tasa de muerte o infarto fue superior en el grupo de BTI¹⁰⁰.

La BTI fue el primer dispositivo útil para el tratamiento de la RIS, y hasta el desarrollo de los SLFA ha sido su tratamiento más eficaz^{98,101-108} (tabla 7).

Mediante el empleo de radiación γ , en los estudios GAMMA-I y WRIST se aleatorizó, respectivamente, a 252 y 130 pacientes con RIS para recibir tratamiento con ¹³²Ir o placebo^{101,103}. En el SCRIPPS se aleatorizó a 55 pacientes para recibir ¹³²Ir o placebo tras la implantación

TABLA 6. Diferencias entre la radiación β y γ en su aplicación como braquiterapia intracoronaria

	β	γ
Isótopos	³² P, ⁹⁰ Sr/Y, ¹⁸⁸ Re, ¹³³ Xe, ¹⁶⁶ Ho	¹⁹² Ir, ¹²⁵ I, ¹⁴⁵ Sm, ¹⁰³ Pd
Grado de energía	Alto	Bajo
Penetración tisular	Baja	Alta
Protección de radiación	Sencilla	Complicada
Tiempo de permanencia	Corto	Largo
Efecto borde	Sí	No

TABLA 7. Estudios aleatorizados que han evaluado la braquiterapia intracoronaria y otras técnicas en el tratamiento de la reestenosis intra-stent

Estudio	n	Reestenosis (%)		Revascularización (%)	
		Balón	BTI	Balón	BTI
BTI β					
INHIBIT	332	52	26 ^a	30	19 ^a
START	476	45	29 ^a	24	16 ^a
BTI γ					
WRIST	130	60	22 ^a	68	26 ^a
Long-WRIST	120	75	45/38 ^a	62	39/20 ^a
SVG-WRIST	120	44	21 ^a	57	17 ^a
GAMMA-1	252	51	22 ^a	42	24 ^a
SCRIPPS	55	54	17	45	12
Aterectomía rotacional					
ROSTER	150	42	56	45	32 ^a
ARTIST	298	51	65 ^a	31	39
Balón de corte					
Chevalier et al	45			20	12
Mizobe et al	51	28	4 ^a	28	4 ^a
RESCUT	428	31	30	16	17
REDUCE-2	416	22	24	22	20
Montorsi	50	36	4 ^a	40	13 ^a
Stent intra-stent					
RIBS	450	39	38	24	20

BTI: braquiterapia intracoronaria.

^ap < 0,05.

de un *stent* en el tratamiento de lesiones reestenóticas, 62% de las cuales eran RIS¹⁰². En estos 3 estudios se observó una tasa de recurrencia de RIS significativamente inferior con BTI. Con posterioridad se han llevado a cabo estudios en subgrupos de pacientes (lesiones largas, puentes de safena, etc.) con resultados similares¹⁰⁵.

La mayor parte de los estudios con radiación β son posteriores a los de radiación γ . En el Beta-WRIST, con ⁹⁰Y, se utilizó como grupo control el mismo que el del estudio original WRIST⁹² y sus resultados fueron similares a los de éste¹⁰⁶. En el START¹⁰⁷, la tasa de recurrencia de RIS fue significativamente inferior en los pacientes tratados con ⁹⁰Sr. En el INHIBIT, con 332 pacientes, la BTI también redujo la recurrencia de RIS¹⁰⁴. Por último, en el PREVENT, aunque la mayor parte de sus pacientes tenía lesiones *de novo*, el 24% tenía RIS y, en ellos, se observó una reducción de la recurrencia de RIS con BTI⁹⁸.

Una de las limitaciones de la BTI en el tratamiento de la RIS es la pérdida parcial de su beneficio con el paso de los años. En el estudio GAMMA-1, por ejemplo, la reducción en la tasa de revascularización de la lesión tratada con respecto al grupo de pacientes tratados sólo con balón fue del 34, el 23, el 14 y el 11% a los 1, 2, 3 y 4 años, respectivamente. En un seguimiento de 5 años del SCRIPPS, el número de nuevos procedimientos entre 1 y 5 años fue también mayor en el grupo de BTI¹⁰⁶.

Hay algunos estudios en marcha en los que se están comparando de forma aleatoria los SLFA y la BTI en

la RIS. En un estudio, 97 RIS difusas fueron aleatorizadas para recibir tratamiento con Cypher o BTI (¹⁸⁸Re). Tanto la recurrencia de RIS (el 2 frente al 27%; p = 0,003) como la tasa de eventos (el 4 frente al 13%; p = 0,145) fueron favorable al *stent* Cypher (Park SJ. Sesiones científicas de la American Heart Association, 2004). En el SISR se compara el Cypher y la BTI (β o γ) en 400 pacientes con RIS y sus resultados se conocerán durante 2005. En el TAXUS-V-ISR se está aleatorizando a 488 pacientes con RIS para recibir *stent* Taxus o BTI β . A pesar de estos estudios, el surgimiento de los SLFA como una estrategia eficaz en el tratamiento de la RIS, así como la disminución de la incidencia de RIS que se avecina con la utilización de los SLFA en lesiones *de novo*, ha hecho que los dispositivos para la aplicación de BTI de los que disponíamos en nuestro medio hayan sido recientemente retirados del mercado.

A continuación se describen de forma más detallada los problemas asociados con la BTI en el tratamiento de lesiones *de novo* y de la RIS:

– Efectos secundarios locales: a) la BTI retrasa la endotelización del *stent*, lo que puede incrementar el riesgo de trombosis tardía. En las primeras series el riesgo fue > 5%, pero estuvo asociado sobre todo a la retirada precoz (30 días) de las tienopiridinas y con la implantación de un nuevo *stent*¹⁰⁰. Con la instauración de tratamiento prolongado con aspirina y tienopiridi-

nas se ha conseguido reducir de forma importante esta complicación; *b*) en segundo lugar, la BTI puede asociarse a un remodelado positivo y malaposición tardía del *stent*, y esto también puede favorecer la trombosis tardía¹⁰⁹; *c*) en tercer lugar, la BTI puede asociarse a reestenosis en los bordes o extremos de la zona irradiada (efecto borde o *candy wrapper*). En la fisiopatología de este fenómeno se encuentran la posibilidad de un daño vascular producido en los extremos del segmento irradiado y la heterogeneidad en la dosis recibida, con menor dosis aplicada en los extremos (*geographic miss*)¹¹⁰, y *d*) por último, debido a múltiples factores (tortuosidad y modificaciones del calibre del vaso, movimientos de la fuente durante el ciclo cardíaco, etc.), la dosis administrada de radiación no es homogénea en todo el segmento tratado, lo que puede contribuir a limitar parcialmente el efecto antirreestenótico de la BTI.

– Limitaciones logísticas: la utilización de BTI precisa la colaboración y coordinación con personal no dependiente del laboratorio de hemodinámica (servicio de radiofísica, etc.). Por otra parte, cuando se aplica radiación γ es necesario acondicionar la sala de hemodinámica. Todo ello ha contribuido a que el número de centros en los que se ha desarrollado esta técnica sea muy escaso.

– Eliminación frente a retraso de la reestenosis. Dado que la radioterapia produce una despoblación de células musculares lisas, teóricamente sólo se precisaría un mayor número de divisiones celulares (y, por tanto, más tiempo) para producir al final el mismo grado de proliferación intimal. Esto realmente no es así, pues el proceso de la reestenosis puede agotarse antes de que esto ocurra. Lo que sí se produce con los años es una pérdida parcial del beneficio obtenido con la BTI. En algunos estudios se ha observado una disminución significativa del diámetro luminal mínimo y un aumento del número de nuevos procedimientos de revascularización entre 6 meses y 2-3 años^{102,103}.

– Coste. La BTI supone un incremento significativo del coste del ICP, no sólo por el precio del material utilizado, sino también por el coste derivado de organizar la infraestructura necesaria para realizar esta técnica. Aunque parte de este coste es compensado por la disminución en la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización del vaso tratado, el coste final sigue siendo superior al de las técnicas convencionales.

Todas estas limitaciones han llevado a que el uso de la BTI haya sido minoritario, incluso en el tratamiento de la RIS. Esto ha hecho que, junto con la aparición de los SLFA, los dispositivos de BTI de los que disponíamos hayan sido retirados por los fabricantes y, por tanto, que desde el punto de vista práctico haya desaparecido la BTI del arsenal terapéutico del cardiólogo intervencionista, al menos en nuestro medio.

La utilización de *stents* radiactivos reduce la hiperplasia intra-*stent* en comparación con los *stents* convencionales. Sin embargo, la tasa de reestenosis de los bordes es muy elevada ($\approx 40\%$) debido a que, por definición, la zona irradiada (el *stent*) no llega a cubrir la totalidad de la zona dañada por el balón¹¹¹. Esto ha impedido que hayan llegado a utilizarse en la práctica clínica.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Los *stents* Cypher y Taxus han demostrado reducir de forma importante la reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización. Este beneficio se mantiene al menos durante 3 años. No obstante, para que la utilización de estos *stents* se generalice a todo tipo de lesiones y pacientes deberá reducirse su coste. Por otra parte, si los resultados de los estudios en los que se comparan los SLFA con la cirugía en pacientes con enfermedad multivaso son favorables a los SLFA, probablemente se reducirá la proporción de pacientes revascularizados mediante procedimientos quirúrgicos.

Hay otros SLFA recientemente comercializados o que lo serán en breve, pero se deberá demostrar su eficacia en estudios aleatorizados de equivalencia en comparación con los *stents* Cypher o Taxus. En los próximos años se evaluarán SLFA con polímeros o incluso plataformas biodegradables, con objeto de minimizar el riesgo de trombosis tardía del *stent* y eliminar la posibilidad de que ocurran reacciones alérgicas o de hipersensibilidad tardía. Hay estudios en marcha con *stents* cubiertos de anticuerpos monoclonales que atraen células precursoras de las células endoteliales, con objeto de acelerar la endotelización del *stent*. Otras líneas son los *stents* con combinación de fármacos (antiproliferativos y fármacos que mejoran la función endotelial, etc.). Por otra parte, la terapia génica también se está evaluando en la prevención de la reestenosis, aunque la demostración de su eficacia y su posible aplicación clínica probablemente están aún lejanas.

A pesar de que la BTI ha demostrado ser más eficaz que el balón en la RIS, su utilización ha sido minoritaria. La reciente aparición de los SLFA ha hecho que el número de pacientes tratados con BTI haya sido mínimo en los últimos 2 años. Ello ha hecho que los fabricantes hayan decidido retirar los dispositivos de BTI por lo que, desde el punto de vista práctico, la BTI ha desaparecido en nuestro medio.

En cuanto al resto de los dispositivos, el BC y la AR pueden tener todavía un papel en la era de los SLFA, al facilitar la implantación de estos *stents* en lesiones especialmente complejas y/o calcificadas.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a los Dres. Fernando Alfonso, Manuel Sabaté, Rosana Hernández y Carlos Macaya la revisión crítica de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Roubin GS, Douglas JS Jr, King SB 3rd, Lin SF, Hutchison N, Thomas RG, et al. Influence of balloon size on initial success, acute complications, and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a prospective randomized study. *Circulation*. 1988;78:557-65.
- Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation*. 1993;88:1310-23.
- Rodríguez AE, Santaera O, Larribau M, Fernández M, Sarmiento R, Pérez Balino, et al. Coronary stenting decreases restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA. *Circulation*. 1995;91:1397-402.
- Knight CJ, Curzen NP, Groves PH, Patel DJ, Goodall AH, Wright C, et al. Stent implantation reduces restenosis in patients with suboptimal results following coronary angioplasty. *Eur Heart J*. 1999;20:1783-90.
- Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:489-95.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1994;331:496-501.
- Betriu A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernández-Avilés F, Gimeno F, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1498-506.
- Moreno R, Fernández C, Alfonso F, Hernández RA, Pérez MJ, Escaned J, et al. Coronary stenting in small vessels. A meta-analysis from eleven randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1964-72.
- Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995;91:1676-88.
- Gregorini L, Marco J, Fajadet J, Bernies M, Cassagneau B, Brunel P, et al. Ticlopidine and aspirin pretreatment reduces coagulation and platelet activation during coronary dilation procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:13-20.
- Bauters C, Hubert E, Prat A, Bougrimi K, Van Belle E, McFadden EP, et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1291-8.
- Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:720-4.
- Castagna MT, Mintz GS, Leiboff BO, Ahmed JM, Mehran R, Satler LF, et al. The contribution of «mechanical» problems to in-stent restenosis: An intravascular ultrasonographic analysis of 1090 consecutive in-stent restenosis lesions. *Am Heart J*. 2001;142:970-4.
- Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J*. 1999;20:58-69.
- Holmes DR Jr, Savage M, LaBlanche JM, Grip L, Serruys PW, Fitzgerald P, et al. Results of Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 2002;106:1243-50.
- Gregory CR, Huie P, Billingham ME, Morris RE. Rapamycin inhibits arterial intimal thickening caused by both alloimmune and mechanical injury. Its effect on cellular, growth factor, and cytokine response in injured vessels. *Transplantation*. 1993;55:1409-18.
- Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Markx AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest*. 1996;98:2277-83.
- Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, Blattner A, Axel DI, Schroder S, et al. Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1969-76.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773-80.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
- Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, García E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362:1093-9.
- Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Tittle LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1110-5.
- Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A, et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292:2727-34.
- Alfonso F, Ángel J, Cequier A, Augé JM, López Mínguez JR, Bethencourt A, et al. Results of the restenosis intrastent: balloon angioplasty versus rapamycin-eluting stent implantation randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:A83.
- Kastrati A, Mehilli J, Von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:165-71.
- Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Hernández-Antolín R, Goicolea J, et al. The diabetes and sirolimus-eluting stent diabetes trial: one-year clinical results. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:A70.
- Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM, Heller PF, Kim DW, Ware M Jr, et al. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation*. 2001;103:2289-95.
- Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med*. 2003;348:1537-45.
- Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, Tsuchiya Y, Midei M, Cox DA, et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation*. 2004;109:1948-54.
- Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, Stephens-Lloyd A, Camenzind E, Vrints C, et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation*. 2004;109:487-93.
- Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, Di Mario C, Di Sciascio G, Colombo A, et al. High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization: one-year

- results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1368-72.
32. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003;107:38-42.
 33. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. 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.
 34. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-31.
 35. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR, Jr, Spanos V, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*. 2004;109:1244-9.
 36. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA, et al. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:704-8.
 37. Hoye A, Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Tanabe K, Degertekin M, et al. Effectiveness of the sirolimus-eluting stent in the treatment of saphenous vein graft disease. *J Invasive Cardiol*. 2004;16:230-3.
 38. Ge L, Iakovou I, Sangiorgi GM, Chieffo A, Melzi G, Matteo M, et al. Treatment of saphenous vein grafts lesions with drug-eluting stents: immediate and mid-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:A25.
 39. De Lezo JS, Medina A, Pan M, Delgado A, Segura J, Pavlovic D, et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary disease. *Am Heart J*. 2004;148:481-5.
 40. Arampatzis CA, Lemos PA, Tanabe K, Hoye A, Degertekin M, Saia F, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003;92:327-9.
 41. Hoye A, Tanabe K, Lemos PA, Aoki J, Saia F, Arampatzis C, et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1954-8.
 42. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study: the Rapamune US Study Group. *Lancet*. 2000;356:194-202.
 43. Brattstrom C, Wilczek H, Tyden G, Bottiger Y, Sawe J, Groth CG. Hyperlipidemia in renal transplant recipients treated with sirolimus (rapamycin). *Transplantation*. 1998;65:1272-4.
 44. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbusk SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol*. 1993;20:1-15.
 45. Babinska A, Markell MS, Salifu MO, Akoad M, Ehrlich YH, Kornecki E. Enhancement of human platelet aggregation and secretion induced by rapamycin. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:3153-9.
 46. Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:954-9.
 47. Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. *Circulation*. 2005;111:1040-4.
 48. A Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. Prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXI trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:308-11.
 49. Morice MC. The REALITY trial. Sesiones científicas del ACC, 2005 [accedido 28 Abr 2005]. Disponible en: http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/132178/CRDUS_REALITY.pdf
 50. Windecker S. The SIRTAX trial. Sesiones científicas del ACC, 2005 [accedido 28 Abr 2005]. Disponible en: http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/129315/Windecker_F1215.pdf
 51. Kastrati A. The ISAR-DIABETES trial. Sesiones científicas del ACC, 2005 [accedido 28 Abr 2005]. Disponible en: http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/135010/Kastrati_slides.pdf
 52. Suárez de Lezo J, Medina A, Pan M, Romero M, Delgado A, Segura J, et al. Drug-eluting stent for complex lesions: latest angiographic data from the randomized rapamycin versus paclitaxel CORPAL study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:A75.
 53. Oliva G, Espallargues M, Pons JM. Stents recubiertos de fármacos antiproliferativos: revisión sistemática del beneficio y estimación del impacto presupuestario. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:617-28.
 54. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872-8.
 55. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1428-36.
 56. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*. 2001;103:2816-21.
 57. Koster R, Vieluf D, Kiehn M, Sommerauer M, Kahler J, Baldus S, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet*. 2000;356:1895-7.
 58. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Sousa AG, Feres F, Mattos LA, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2003;107:24-7.
 59. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, Van der Giessen WJ, et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation*. 2003;107:559-64.
 60. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Smits PC, Van der Giessen WJ, Carlier SG, et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:184-9.
 61. Teirstein PS, Kao J, Bass TA, Costa MA, Yakubov S, Carter AJ, et al. Use of the sirolimus eluting BX velocity stent for failed brachytherapy in recurrent in-stent restenosis: the results of the SECURE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:A48.
 62. Waksman R, Torguson R, Ajan AE, Cheneau E, Chan RC, Bass B, et al. Drug eluting stents versus repeat vascular brachytherapy for patients with recurrent of in-stent restenosis who failed radiation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:A44.
 63. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, Van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation*. 2004;109:1366-70.
 64. Colombo A, Orlic D, Stankovic G, Corvaja N, Spanos V, Montorfano M, et al. Preliminary observations regarding angiographic pattern of restenosis after rapamycin-eluting stent implantation. *Circulation*. 2003;107:2178-80.
 65. Kapoor S. The angiographic pattern of restenosis after paclitaxel-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2003;92:L56.
 66. Angiolillo DJ, Sabate M, Jiménez-Quevedo P, Alfonso F, Galván C, Fernández JM, et al. Intracoronary brachytherapy following drug-eluting stent failure. It's still not time to hang up the spikes! *Cardiovasc Radiat Med*. 2003;4:171-5.
 67. Eltchaninoff H, Koning R, Tron C, Gupta V, Cribier A. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in-stent restenosis: im-

- mediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:980-4.
68. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández R, Goicolea J, Fernández-Ortiz A, Escaned J, et al. Long-term outcome and determinants of event-free survival in patients treated with balloon angioplasty for in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 1999;83:1268-70.
 69. Bossi I, Klersy C, Black AJ, Cortina R, Choussat R, Cassagneau B, et al. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1569-76.
 70. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, López-Minguez JR, et al. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:796-805.
 71. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA, et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329:221-7.
 72. Simonton CA, Leon MB, Baim DS, Hinohara T, Kent KM, Bersin RM, et al. «Optimal» directional coronary atherectomy: final results of the Optimal Atherectomy Restenosis Study (OARS). *Circulation.* 1998;97:332-9.
 73. Dill T, Dietz U, Hamm CW, Kuchler R, Rupprecht HJ, Haude M, et al. A randomized comparison of balloon angioplasty versus rotational atherectomy in complex coronary lesions (COBRA study). *Eur Heart J.* 2000;21:1759-66.
 74. Reifart N, Vandormael M, Krajcar M, Gohring S, Preusler W, Schwarz F, et al. Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer Laser, Rotational Atherectomy, and Balloon Angioplasty Comparison (ERBAC) Study. *Circulation.* 1997;96:91-8.
 75. Moreno R, García E, Soriano J, Acosta J, Abeytua M. Long-term outcome of patients with proximal left anterior descending coronary artery in-stent restenosis treated with rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;52:435-42.
 76. Sharma SK, Kini A, Mehran R, Lansky A, Kobayashi Y, Marmor JD. Randomized trial of Rotational Atherectomy Versus Balloon Angioplasty for Diffuse In-stent Restenosis (ROSTER). *Am Heart J.* 2004;147:16-22.
 77. Vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation.* 2002;105:583-8.
 78. Mauri L, Bonan R, Weiner BH, Legrand V, Bassand JP, Popma JJ, et al. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial. *Am J Cardiol.* 2002;90:1079-83.
 79. Izumi M, Tsuchikane E, Funamoto M, Kobayashi T, Sumitsuji S, Otsuji S, et al. Final results of the CAPAS trial. *Am Heart J.* 2001;142:782-9.
 80. Moris C, Bethencourt A, Gómez-Recio M, Bordes P, Augé J, Melgares R, et al. Angiographic follow-up of cutting balloon vs conventional balloon angioplasty: results of the CUBA study. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:A223.
 81. Ozaki Y, Suzuki T, Yamaguchi T, Nakamura M, Kitayama M, Nishikawa H, et al. Can intravascular ultrasound guided cutting balloon angioplasty before stenting be a substitute for drug-eluting stents? Final results of the prospective randomized multicenter trial comparing cutting balloon with balloon angioplasty before stenting [Reduce-III]. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:A82.
 82. Iijima R, Ikari Y, Anzai H, Nishida T, Tsunoda T, Nakamura M, et al. The impact of cutting balloon angioplasty for the treatment of diffuse in-stent restenosis. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:427-31.
 83. Chevalier B, Royer T, Guyon P, Glatt B. Treatment of in-stent restenosis: short and midterm results of a pilot randomized study between balloon and cutting balloon. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:A62.
 84. Mizobe M, Oohata K, Osada T. The efficacy of cutting balloon for in-stent restenosis compared with conventional balloon angioplasty. *Circulation.* 1999;100:1308.
 85. Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:943-9.
 86. Montorsi P, Galli S, Fabbicchi F, Trabattoni D, Ravagnani PM, Bartorelli AL. Randomized trial of conventional balloon angioplasty versus cutting balloon for in-stent restenosis. Acute and 24-hour angiographic and intravascular ultrasound changes and long-term follow-up. *Ital Heart J.* 2004;5:271-9.
 87. Stone GW, De Marchena E, Dageforde D, Foschi A, Muhlestein JB, McIvor M, et al. Prospective, randomized, multicenter comparison of laser-facilitated balloon angioplasty versus stand-alone balloon angioplasty in patients with obstructive coronary artery disease. The Laser Angioplasty Versus Angioplasty (LAVA) Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1714-21.
 88. Appelman YE, Piek JJ, Strikwerda S, Tijssen JG, De Feyter PJ, David GK, et al. Randomised trial of excimer laser angioplasty versus balloon angioplasty for treatment of obstructive coronary artery disease. *Lancet.* 1996;347:79-84.
 89. Koster R, Hamm CW, Seabra-Gomes R, Herrmann G, Sievert H, Macaya C, et al. Laser angioplasty of restenosed coronary stents: results of a multicenter surveillance trial. The Laser Angioplasty of Restenosed Stents (LARS) Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:25-32.
 90. Fitzgerald PJ, Takagi A, Moore MP, Hayase M, Kolodgie FD, Corl D, et al. Intravascular sonotherapy decreases neointimal hyperplasia after stent implantation in swine. *Circulation.* 2001;103:1828-31.
 91. Serruys PW, Hoye A, Grollier G, Colombo A, Symons J, Mudra H. A european multi-center trial investigating the anti-restenotic effect of intravascular sonotherapy after stenting of de novo lesions (EUROSPAH: EUROpean Sonotherapy Prevention of Arterial Hyperplasia). *Int J Cardiovasc Intervent.* 2004;6:53-60.
 92. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:1491-8.
 93. Cottin Y, Kollum M, Chan RC, Kim H, Bhargava B, Vodovotz Y, et al. Differential remodeling after balloon overstretch injury and either beta- or gamma-intracoronary radiation of porcine coronary arteries. *Cardiovasc Radiat Med.* 2001;2:75-82.
 94. Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, et al. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation.* 1997;96:727-32.
 95. Verin V, Urban P, Popowski Y, Schwager M, Nouet P, Dorsaz PA, et al. Feasibility of intracoronary beta-irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. A clinical pilot study. *Circulation.* 1997;95:1138-44.
 96. Serruys PW, Wijns W, Sianos G, De Scheerder I, Van den Heuvel PA, Rutsch W, et al. Direct stenting versus direct stenting followed by centered beta-radiation with intravascular ultrasound-guided dosimetry and long-term anti-platelet treatment: results of a randomized trial: Beta-Radiation Investigation with Direct Stenting and Galileo in Europe (BRIDGE). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:528-37.
 97. King SB 3rd, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, et al. Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). *Circulation.* 1998;97:2025-30.
 98. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, Serruys PW, Colombo A, Lim YL, et al. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation.* 2000;102:951-8.

99. Verin V, Popowski Y, De Bruyne B, Baumgart D, Sauerwein W, Lins M, et al. Endoluminal beta radiation therapy for the prevention of coronary restenosis after balloon angioplasty. The Dose-Finding study group. *N Engl J Med.* 2001;344:243-9.
100. Sabate M, Pimentel G, Prieto C, Corral JM, Banuelos C, Angiolillo DJ, et al. Intracoronary brachytherapy after stenting de novo lesions in diabetic patients: results of a randomized intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:520-7.
101. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med.* 2001;344:250-6.
102. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med.* 1997;336:1697-703.
103. Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation.* 2000;101:2165-71.
104. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359:551-7.
105. Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Torguson R, et al. Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies. *Circulation.* 2003;107:1744-9.
106. Grise MA, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, et al. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation.* 2002;105:2737-40.
107. Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, et al. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation.* 2000;101:1895-8.
108. Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS, et al. Randomized trial of ⁹⁰Sr/⁹⁰Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation.* 2002;106:1090-6.
109. Okura H, Lee DP, Lo S, Yeung AC, Honda Y, Waksman R, et al. Late incomplete apposition with excessive remodeling of the stented coronary artery following intravascular brachytherapy. *Am J Cardiol.* 2003;92:587-90.
110. Sabate M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, Van der Giessen WJ, Coen VL, et al. Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. *Circulation.* 2000;101:2467-71.
111. Albiero R, Nishida T, Adamian M, Amato A, Vaghetti M, Corvaja N, et al. Edge restenosis after implantation of high activity (32)P radioactive beta-emitting stents. *Circulation.* 2000;101:2454-7.