

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

RESULTADOS INMEDIATOS Y TARDÍOS DE LA
ANGIOPLASTIA CORONARIA CON STENTS
LIBERADORES DE FÁRMACOS ANTIPROLIFERATIVOS
EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

ANA MARÍA PLANAS DEL VIEJO

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 11 de Gener de 2008 davant un tribunal format per:

- D. Juan A. Ruipérez Abizanda
- D. Vicente Bertomeu Martínez
- D. Gonzalo Rodrigo Trallero
- D. Arcadio García Alberola
- D. Juan Martínez León

Va ser dirigida per:

D. Francisco Pomar Domingo

D. Francisco Javier Chorro Gascó

©Copyright: Servei de Publicacions
Ana María Planas Del Viejo

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-7065-0

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Artes Gráficas, 13 bajo

46010 València

Spain

Telèfon: 963864115

UNIVERSITAT DE VALENCIA

Facultat de Medicina

Departament de Medicina

**RESULTADOS INMEDIATOS Y TARDIOS
DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA CON
STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS
ANTIPROLIFERATIVOS EN PACIENTES
CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

**Ana María Planas Del Viejo
Valencia 2007**

**Memoria que para optar al GRADO DE DOCTOR presenta
la licenciada en Medicina Dña. Ana María Planas Del Viejo**

**RESULTADOS INMEDIATOS Y TARDIOS DE LA
ANGIOPLASTIA CORONARIA CON STENTS
LIBERADORES DE FÁRMACOS ANTIPROLIFERATIVOS
EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

Dirigida por:

Dr. D. Francisco Pomar Domingo

Dr. D. Francisco Javier Chorro Gascó

Realizada en el:

**Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario de
Valencia**

D. FRANCISCO POMAR DOMINGO: Doctor en Medicina. Médico del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario de Valencia.

D. FRANCISCO JAVIER CHORRO GASCÓ: Profesor Titular de Medicina de la Universitat de Valencia. Doctor en Medicina. Médico del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

CERTIFICAN:

Que bajo su dirección, Dña. Ana María Planas Del Viejo ha realizado el trabajo: RESULTADOS INMEDIATOS Y TARDIOS DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA CON STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS ANTIPROLIFERATIVOS EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO, y que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa para poder optar al GRADO DE DOCTOR en Medicina y Cirugía. Y para que conste a efectos legales firman la presente en Valencia a veinte de Mayo de dos mil siete.

Fdo Dr. D. F. Pomar Domingo

Fdo Dr. D. F. J. Chorro Gascó

Abreviaturas

AAS	Acido acetil-salicílico
ACC/AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
ACT	Tiempo activación coágulo
ACTP	Angioplastia coronaria transluminal percutánea
APTT	Tiempo parcial de tromboplastina activado
BRI	Bloqueo de rama izquierda
CI	Cardiopatía isquémica
CPK	Creatincinasa
CPK-MB	Creatincinasa-fracción MB
DE	Porcentaje de estenosis en el diámetro de la arteria
DLM	Diámetro luminal mínimo
DM	Diabetes mellitus
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HNF	Heparina no fraccionada
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICP	Intervención coronaria percutánea
INE	Instituto Nacional Estadística
MACE	Evento adverso mayor combinado
NO	Oxido nítrico
QCA	Cuantificación automática coronaria
SC	Stents convencionales
SCA	Síndrome coronario agudo
SCAEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
SLF	Stents liberadores de fármacos antiproliferativos
TLR	Necesidad de nueva revascularización de la lesión tratada
Tn	Troponina

Indice

1.- Introducción	1
1.1- Cardiopatía isquémica. Síndrome coronario agudo.	2
1.1.1- Incidencia y hospitalización	2
1.1.2.- Fisiopatología	4
1.1.3.- Diagnóstico y clasificación del síndrome coronario agudo	7
1.1.4.- Pronóstico del SCA	9
1.1.5.- Tratamiento del SCA sin elevación ST	11
1.1.6.- Tratamiento del SCA con elevación ST	15
1.2.- Intervencionismo coronario percutáneo	20
1.2.1.- Stent coronario	20
1.2.2.- Reestenosis	22
1.2.3.- Stents liberadores de fármacos antiproliferativos (SLF)	26
1.2.3.1.- Rapamicina o sirolimus	27
1.2.3.2.- Paclitaxel	28
1.2.3.3.- Diseño de los SLF	29
1.2.3.4.- Evidencias clínicas y angiográficas de los SLF	31
2.- Hipótesis y objetivos	35
2.1.- Hipótesis de trabajo	36
2.2.- Objetivos	36
2.2.1.- Objetivos clínicos	36
2.2.2.- Objetivos angiográficos	37
3.- Material y métodos	38
3.1.- Diseño del estudio	39
3.2.- Ambito del estudio	39
3.3.- Selección de pacientes	39
3.3.1.- Criterios de inclusión	39
3.3.2.- Criterios de exclusión	40
3.4.- Infraestructura	40
3.5.- Angiografía coronaria	41
3.6.- Procedimiento de angioplastia	41

3.7.- Tratamiento antiagregante y antitrombótico	42
3.8.- Procedimiento post-intervención	42
3.9.- Seguimiento	43
3.10.- Fuentes de información	43
3.11.- Análisis angiográfico	43
3.12.- Variables de estudio	44
3.13.- Definiciones	46
3.14.- Análisis estadístico	47
4.- Resultados	49
4.1.- Población de estudio	50
4.1.1.- Características clínicas basales	51
4.1.2.- Características angiográficas basales	53
4.2.- Resultados del procedimiento	55
4.3.- Seguimiento clínico	59
4.3.1.- Resultados precoces (30 días)	59
4.3.1.1.- Trombosis aguda y subaguda del stent	60
4.3.2.- Resultados clínicos a los 6 meses	63
4.3.3.- Resultados clínicos al año	64
4.3.4.- Resultados clínicos tardíos	66
4.3.4.1.- Trombosis tardía del stent	68
4.4.- Seguimiento angiográfico	69
4.5.- Resultados en pacientes diabéticos	73
4.5.1.- Resultados del procedimiento en diabéticos	76
4.5.2.- Resultados clínicos en diabéticos	77
4.5.3.- Evaluación angiográfica tardía en diabéticos	81
4.6.- Resultados en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST.	83
4.6.1.- Resultados del procedimiento en pacientes con SCASEST	86
4.6.2.- Resultados clínicos en pacientes con SCASEST	88
4.6.3.- Evaluación angiográfica tardía en pacientes con SCASEST	92
4.7.- Resultados en pacientes con SCA con elevación del segmento ST	95
4.7.1.- Resultados del procedimiento en pacientes con SCAEST	98

4.7.2.- Resultados clínicos en pacientes con SCAEST	100
4.7.3.- Evaluación angiográfica tardía en pacientes con SCAEST	104
5.- Discusión	107
5.1.- Características de los pacientes y del procedimiento de angioplastia	108
5.2.- Seguridad y eficacia de los SLF en pacientes con SCA	111
5.3.- Reestenosis y pérdida luminal tardía	116
5.5.- Los SLF en pacientes diabéticos con SCA	120
5.5.- SLF en pacientes con SCAEST	125
5.6.- Trombosis de stent	132
5.7.- Limitaciones del estudio	137
6.- Conclusiones	138
7.- Bibliografía	141
8.- Tablas y figuras	171
8.1.- Relación de tablas incluidas en el texto	172
8.2.- Relación de figuras incluidas en el texto	174
9.- Anexos	177
Anexo I.- Análisis angiográfico. Segmentos analizados. QCA	178
Anexo II.- Formulario de recogida de variables	180
Anexo III.- Tipos de lesiones coronarias	184
Anexo IV.- Patrones de reestenosis	185

Introducción

SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Incidencia y hospitalización

La enfermedad coronaria y en concreto, los síndromes coronarios agudos (SCA) continúan siendo la primera causa de muerte en todo el mundo (1). En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en 2005 representó el 32,8 % del total de defunciones, y entre ellas, la cardiopatía isquémica (CI) (infarto de miocardio, angina de pecho) se mantuvo como la primera causa de muerte en varones y la segunda en mujeres con 39.300 fallecidos (17.119 mujeres y 22.181 varones).

Por comunidades autónomas, la Comunidad Valenciana presenta una de las tasas más elevadas de muerte debida a CI con 105,49 muertes/100.000 habitantes (total nacional 90,98 muertes/100.000 habitantes) (2).

Distintos estudios han observado que la incidencia por CI ha disminuido menos que las tasas de mortalidad, lo que sugiere que la mortalidad ha disminuido a expensas de la mejora en el tratamiento (disminución de la letalidad de la enfermedad) y no por disminución en el número de casos nuevos (3).

En cuanto a la hospitalización, datos de la encuesta de morbilidad hospitalaria del INE en el 2005, muestran que en los varones, las enfermedades que dieron lugar a un mayor número de hospitalizaciones fueron las grupo del aparato circulatorio, que supusieron un 15,4 % del total. Dentro del gran grupo de enfermedades del aparato circulatorio, la CI y en concreto los SCA ocupan el primer y tercer lugar, en varones y mujeres, respectivamente. Por grupos de edad, de 55-84 años, es la primera causa de hospitalización (4).

A partir de los datos obtenidos en los estudios poblacionales REGICOR y MONICA se desprende que la incidencia del infarto agudo de miocardio (IAM) en la población española de 35 a 64 años es de las más bajas del mundo, y parece estar estabilizada en los últimos 10-15 años (5,6). (Figura 1).

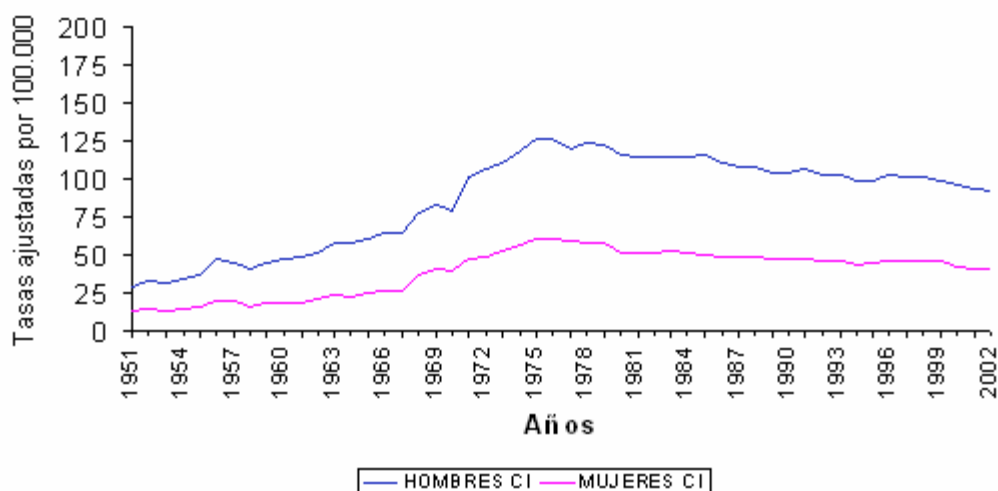


Figura 1.- Tasas anuales de mortalidad por CI ajustadas por edad por 100.000 habitantes entre 1951-2002.

Sin embargo, la impresión generalizada entre el personal médico, es de que cada vez se atiende a un mayor número de personas con el diagnóstico de SCA, y así lo confirma la encuesta nacional de morbilidad hospitalaria, donde, tal como se muestra en la figura 2, el número de pacientes dados de alta con el diagnóstico de CI aumentó dramáticamente desde 1977- 2002 (7).

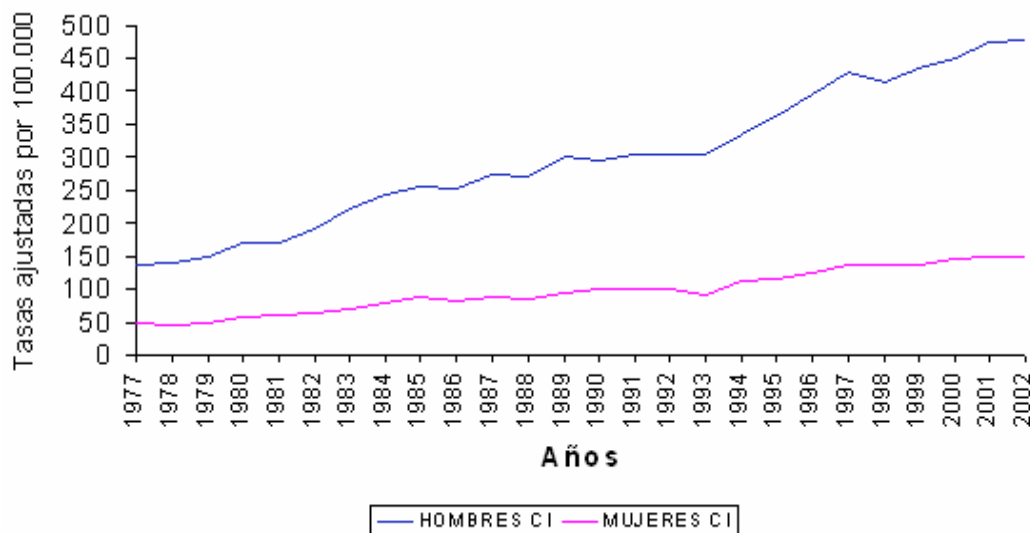


Figura 2: Tasas de altas hospitalarias por CI ajustadas por edad y sexo por la población estándar europea por 100.000 habitantes entre 1977- 2002.

Esto es debido, fundamentalmente, a que la CI es una enfermedad que aumenta su frecuencia con la edad, a la vez que lo hacen los factores de riesgo cardiovascular; y a que la población española será una de las más “viejas” en las próximas décadas, por lo que este envejecimiento de la población, será el que determine un aumento en el número de casos de IAM y angina inestable. A su vez, debido a la decreciente mortalidad de los pacientes hospitalizados, aumentarán el número de SCA recurrentes, lo que también influirá en el aumento de incidencia de la CI.

En el 2007 habrán ingresado más de 78.000 pacientes con el diagnóstico de SCA. Las previsiones para el 2020 son que la CI continuará siendo la primera causa de muerte en los países industrializados y pasará a ser la tercera en los que están en vías de desarrollo (8).

Fisiopatología de los SCA

La arteria normal se encuentra cubierta por el endotelio y mantiene un flujo de sangre laminar (sin turbulencias). El endotelio normalmente funcionando, sintetiza óxido nítrico (NO) y prostaglandinas que producen relajación de la fibra muscular lisa, inhiben su proliferación y, además, previenen la migración de los monocitos e inhiben la agregación plaquetaria, representando de esa forma un papel de primer orden en la hemostasis vascular. Por el contrario la *disfunción del endotelio* generará un ambiente protrombótico que favorecerá el desarrollo de lesiones arterioscleróticas y de complicaciones trombóticas.

El inicio de la enfermedad se localiza fundamentalmente en zonas donde el flujo sanguíneo es turbulento, como ocurre en bifurcaciones y curvaturas coronarias. En estos segmentos arteriales, la acción de los factores de riesgo cardiovascular va a producir disfunción endotelial al reducir la biodisponibilidad de NO, incrementar los niveles de endotelina-1, que es un importante vasoconstrictor, y activar las vías proinflamatorias.

Esta disfunción endotelial y la inflamación desempeñan papeles determinantes en el inicio y progresión de la enfermedad arteriosclerótica, en la vulnerabilidad de la placa y

en la trombogenicidad. Estos dos últimos fenómenos llevarán al desenlace final de la rotura de la placa que será la causa desencadenante de la mayoría de los SCA (9-12) (Figura 3).

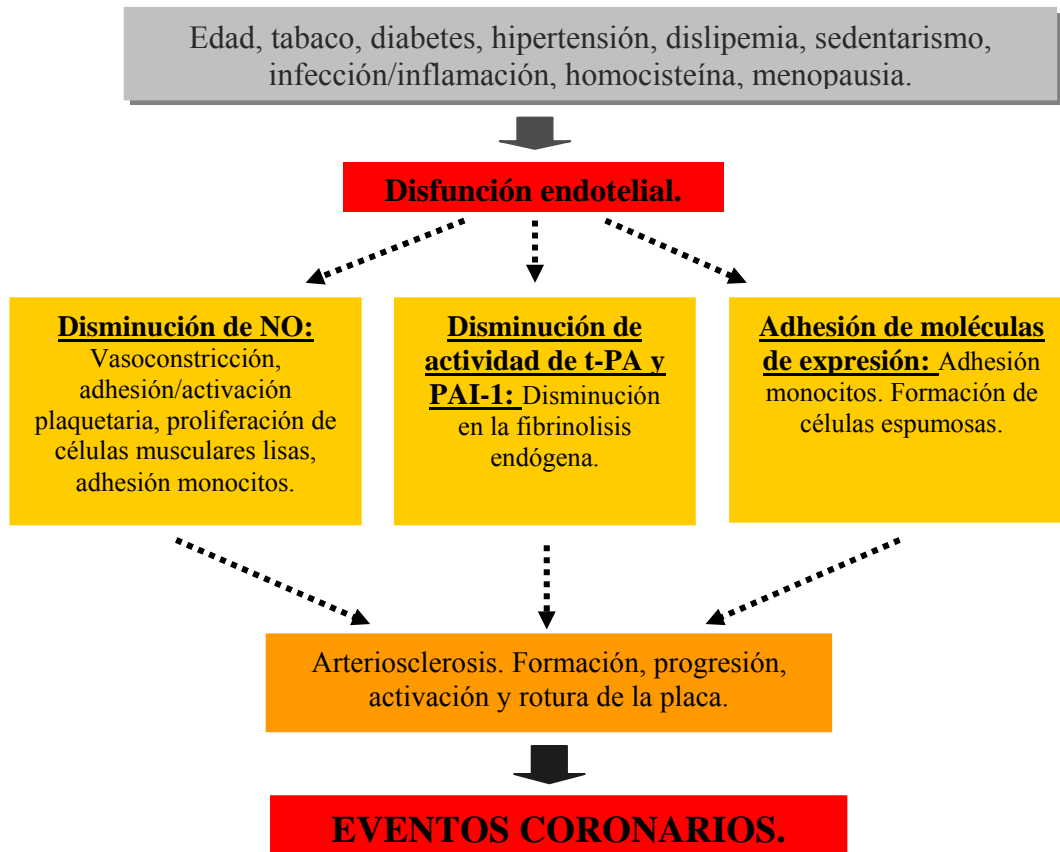


Figura 3.- Factores determinantes de la disfunción endotelial y de la progresión de la placa en la fisiopatología de los SCA.

Rotura de la placa

El término de *placa vulnerable* hace referencia a aquella placa que tiene mucho contenido en grasa (core lipídico) con una cubierta fibrosa muy fina y débil, y que hasta hace pocas fechas se creía como única responsable del accidente trombótico. En efecto, el 75% de los SCA se dan sobre estas placas poco estenosantes, con gran contenido de grasa y asociadas a remodelado positivo. Son placas, generalmente, que ocasionan un grado de estenosis <60% en las angiografías. Pero, actualmente con estudios de

resonancia magnética y ecografía intravascular se ha visto que no todas las placas que generan la formación de un trombo tienen un alto contenido en grasa (13). En un 25% de los accidentes trombóticos agudos, las placas que los provocan apenas tienen un contenido lipídico (14). Se trata de placas muy organizadas, con tejido conectivo, que estenosan severamente la luz del vaso, y sobre las que se forma un trombo por un estado de hipercoagulabilidad. De ahí que se esté empezando a sustituir el término de placa vulnerable por el de placa de alto riesgo, ya que la “vulnerabilidad” se asocia a placas con alto contenido lipídico, y no siempre es así.

La rotura de la cápsula fibrosa expone a la sangre el core lipídico de la placa de ateroma que es extremadamente trombogénico. Si la placa se rompe, el factor tisular contacta con los promotores sanguíneos de la coagulación, iniciándose la cascada de la coagulación con la formación de trombina, activación de las plaquetas y formación del trombo. La matriz extracelular actúa como poderoso activador plaquetario. Las plaquetas activadas sufren un cambio conformacional iniciando el proceso de adhesión plaquetaria (entre plaqueta-subendotelio) a través de los receptores GP Ib, a la vez que liberan otras sustancias (ADP, serotonina, ácido araquidónico...) activando plaquetas adyacentes e iniciando el proceso de agregación plaquetaria (entre plaqueta-plaqueta) que se realiza a través de los receptores plaquetarios GP IIb/IIIa. Así se forma, en un primer momento, el trombo blanco plaquetario. Seguidamente, se añaden otros grupos celulares (eritrocitos, neutrófilos, monocitos) y fibrina al coágulo formando el trombo rojo.

Dependiendo de la actividad protrombótica y fibrinolítica, las consecuencias clínicas serán muy distintas pudiendo ser el trombo lisado inmediatamente o llegando a ocluir por completo la luz del vaso. En el caso de lesiones relativamente pequeñas, el trombo puede no tener significado clínico, pero sí puede influir en el crecimiento silente de la placa. Los fenómenos sucesivos de trombosis, junto a la liberación de productos tóxicos por parte de los monocitos irán contribuyendo al progresivo crecimiento de la placa. Desde el punto de vista clínico, un trombo oclusivo transitorio o no oclusivo suele causar una angina inestable o un IAM sin elevación del segmento ST; mientras

que un trombo oclusivo y estable resulta en un IAM con elevación del segmento ST (Figura 4).



Figura 4.- Etapas de la rotura de la placa y sus correspondientes manifestaciones clínicas.

Diagnóstico y clasificación del SCA

El término síndrome coronario agudo describe un conjunto de síndromes clínicos con una fisiopatología común y un pronóstico progresivamente grave (15). Inicialmente el diagnóstico de SCA se basa fundamentalmente en la historia clínica y las alteraciones electrocardiográficas.

Dependiendo de esa evaluación inicial clasificaremos los SCA en: SCA con elevación del segmento ST y SCA sin elevación del segmento ST.

- *SCA con elevación del segmento ST (SCAEST)*: Existe una elevada correlación entre la elevación del segmento ST y la oclusión de un vaso epicárdico. En este subgrupo de pacientes, también se encuentran los que acuden con un BRI de nueva aparición. El tratamiento de reperfusión emergente con fibrinólisis o angioplastia primaria está ampliamente indicado (16,17).

- *SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST)*: Se incluyen pacientes con descenso transitorio del segmento ST, cambios en la morfología de la onda T, o con trazados ECG sin cambios respecto al basal. En este subgrupo de pacientes el beneficio de la reperfusión emergente (mediante fibrinólisis o angioplastia primaria) no ha sido demostrado (18).

Esta nomenclatura está orientada a clasificar de forma precoz a los pacientes en función del riesgo y del tratamiento a administrar de forma aguda. Se trata, por tanto, de una clasificación inicial. Durante la posterior evolución hospitalaria, con la ayuda de los marcadores de daño miocárdico (Tn T ó I, CPK- MB) y de los cambios ECG, se realizará el diagnóstico final distinguiendo tres entidades propias: la angina inestable, el IAM sin onda Q y el IAM con onda Q (Figura 5).

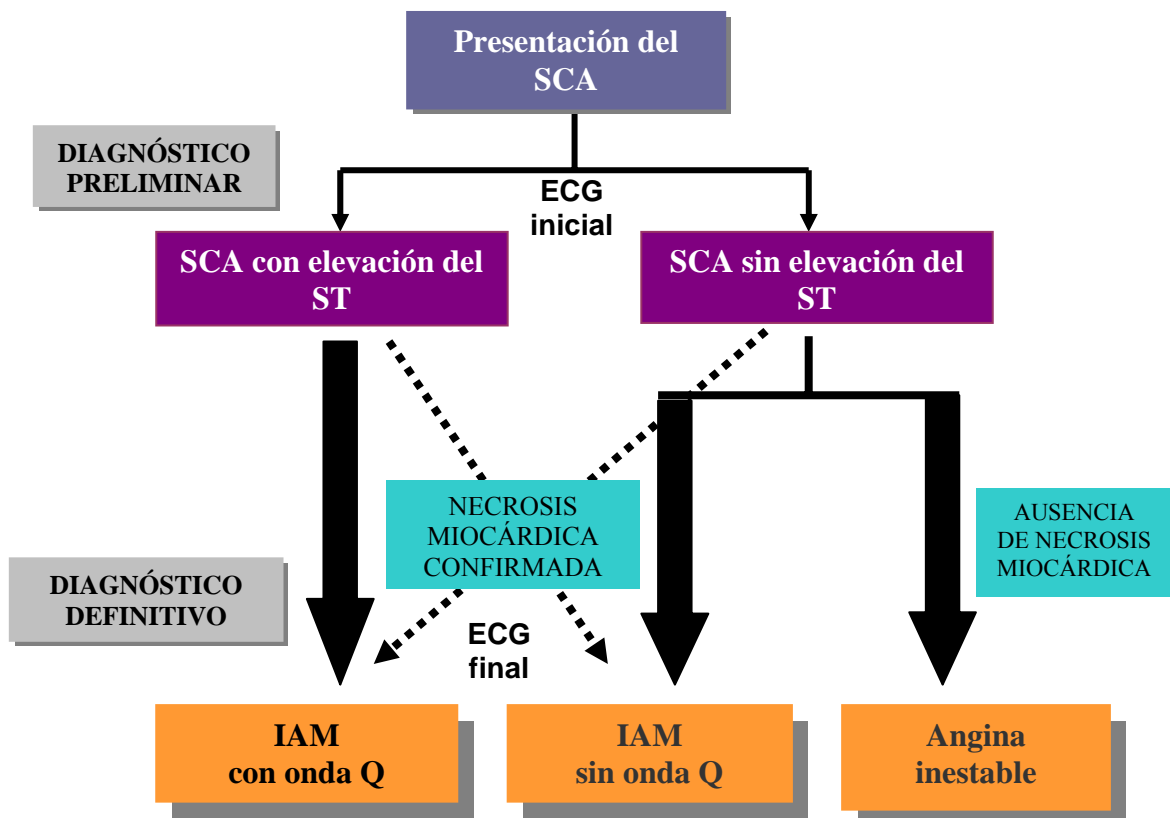


Figura 5.- Esquema diagnóstico los SCA. Los pacientes con dolor torácico coronario pueden presentar en el ECG inicial elevación o no del segmento ST. La mayoría de los pacientes con SCA con ascenso del ST evolucionarán hacia un IAM con onda Q y los SCA sin elevación del ST evolucionarán preferentemente hacia un IAM sin onda Q o una angina inestable.

1.- Angina inestable: El diagnóstico de angina es fundamentalmente clínico. Se va a basar en la historia clínica (anamnesis del paciente) al descartar con el ECG y las enzimas miocárdicas la presencia de un IAM. El término angina inestable se reserva para determinados tipos de angina con un *patrón creciente* (más grave, intensa o más frecuente) sobreañadida a una angina estable preexistente; una *angina de reciente inicio* (dentro del mes previo) provocada por el ejercicio mínimo; y la *angina de reposo*.

2.- IAM sin onda Q: Constituye un escalón intermedio entre la angina inestable y el IAM con onda Q, en la que el compromiso de la luz vascular por los fenómenos de rotura de placa son más severos y más prolongados que en la angina inestable. Los marcadores de daño miocárdico se liberan al torrente circulatorio, pero no se detecta la presencia de nuevas ondas Q en la evolución ECG. La necrosis miocárdica originada suele ser menor que en los IAM con onda Q. Su incidencia ha aumentado notablemente desde el año 2000 cuando la *European Society of Cardiology* y el *American College of Cardiology* establecieron conjuntamente una nueva definición del IAM teniendo en cuenta la amplia utilización de nuevos marcadores de daño miocárdico muy específicos, las troponinas (19,20). Esto ha supuesto que se incremente el diagnóstico de IAM no Q a expensas de una disminución del diagnóstico de angina inestable.

3.- IAM con onda Q: Como se ha mencionado con anterioridad, la mayoría de pacientes que se presentan con un ECG con elevación del ST evolucionarán a un IAM con onda Q. Esta entidad supone desde el punto de vista fisiopatológico la oclusión completa del vaso con una ausencia en la perfusión coronaria, y una necrosis transmural. Se producirá elevación de los marcadores de daño miocárdico (en mayor cuantía que en el IAM sin onda Q, por norma general) junto con el desarrollo de ondas Q patológicas en los ECG seriados practicados.

Pronóstico del SCA

La *angina inestable* presenta un pronóstico muy variable, por lo que es necesario realizar una estratificación inicial del riesgo, ya que la incidencia de muerte, IAM u otras complicaciones variarán ampliamente. Las variables relacionadas con un mayor

riesgo de complicaciones son las alteraciones en el ECG del segmento ST-T, la angina postinfarto, la asociada a signos de insuficiencia cardíaca, la recidivante pese a tratamiento antianginoso y la movilización de troponinas (21-25). La elevación de troponinas es un excelente marcador de pronóstico a corto (26) y a largo plazo (27,28) con una mortalidad intrahospitalaria del 5,8% vs 1,7% y anual que varía entre 3,7-9% para aquellos pacientes con Tn positiva frente al 1% de los pacientes sin actividad de la Tn. Este riesgo continúa aumentando por lo menos durante 3 ó 4 años tras el SCA como se ha demostrado en un estudio a más largo plazo en el que la mortalidad a los 3 años alcanzó el 15,4% para aquellos pacientes con Tn T>0,6 microgr/L vs 1,2% si los niveles de Tn T eran < 0,06 microgr/L (29).

En conjunto, la angina inestable, presenta un pronóstico a corto plazo favorable con una mortalidad intrahospitalaria baja (0,7-1%) (30). Sin embargo, los reingresos por angina durante el primer año son elevados (aproximadamente del 25%) (31).

Actualmente se admite que el **IAM sin onda Q** tiene un pronóstico peor que la angina inestable (22), con mayor tasa de muerte o de IAM con onda Q. La mortalidad intrahospitalaria se sitúa en torno al 5,8%, y al mes alcanza el 7,4% (30). La mortalidad a los 6 meses se sitúa en torno al 6,2% (32). El ensayo TIMI IIIB (33) observó que los pacientes con IAM sin onda Q tenían un mayor riesgo de muerte o de reinfarto a las 6 semanas que los pacientes con angina inestable (8,6% frente al 5%; p= 0,05). En la misma dirección, el estudio FRISC (25) observó una mayor incidencia de muerte e infarto de miocardio en los pacientes con IAM no Q frente a los pacientes con angina inestable (14,5% frente al 8,5%). A más largo plazo, otros estudios (34) han aportado resultados similares con mayores tasas de muerte e infarto a las 12 semanas, del 16% para el IAM sin onda Q frente al 7% para la angina inestable (p=0,01).

En el **IAM con onda Q** el pronóstico inmediato va a depender de la extensión de la necrosis, de la presencia de arritmias ventriculares y de la recurrencia de isquemia. Datos del estudio Euro Heart Survey-ACS muestran que intrahospitalariamente, tiene una mortalidad general del 9,3%, y del 11,1% a los 30 días (30). A más largo plazo, el principal factor pronóstico será la función ventricular izquierda residual y la extensión

de la enfermedad coronaria. La mortalidad a los 30 días es mayor que en los IAM sin onda Q, pero la incidencia de reinfarto es menor.

Tratamiento de los SCA.

Como ya se ha comentado previamente, la actitud terapéutica inicial dependerá de que se trate de un SCASEST o un SCAEST.

Tratamiento del SCA sin elevación del segmento ST :

1.- Tratamiento farmacológico

En la fase aguda del SCASEST además de administrar un tratamiento antianginoso con nitratos, betabloqueantes, etc., para mejorar los síntomas, la utilización de fármacos antiagregantes y antitrombóticos constituyen la terapia fundamental para intentar detener el proceso trombótico causante de estos síndromes.

a) Tratamiento antiagregante plaquetario

La *aspirina* (AAS) inhibe de forma irreversible la actividad de la ciclooxigenasa. Existen fuertes evidencias del beneficio de la AAS en los SCA (35-37). Debe administrarse, salvo contraindicaciones, en todo paciente con SCA.

El *clopidogrel* es una tienopiridina que inhibe la agregación plaquetaria inducida por el adenosíndifosfato. Diversos estudios como el CURE y PCI-CURE (38,39) han demostrado que asociado a la AAS reduce la incidencia de muerte y de infarto en los pacientes con SCASEST. Según las guías actuales debe administrarse en pacientes con SCASEST de intermedio y bajo riesgo. En los pacientes de alto riesgo debe valorarse la relación riesgo-beneficio cuando reciben tratamiento con inhibidores de la GP IIb/IIIa y también en aquellos que sospechemos la necesidad de revascularización quirúrgica en los próximos días. (18,40).

Los *antagonistas de los receptores plaquetarios GPIIb/IIIa* representan la vía final común para la agregación plaquetaria. Inhiben la agregación plaquetaria al impedir la unión del fibrinógeno. La administración de estos antiagregantes ha demostrado beneficios únicamente en grupos de pacientes de alto riesgo con menor incidencia de eventos adversos (muerte, infarto o necesidad de nueva revascularización), mientras que en grupos de pacientes de riesgo bajo o intermedio no se observa ningún beneficio. En conjunto, en un meta-análisis de los principales estudios aleatorizados con inhibidores IIb/IIIa, se observó una reducción absoluta del 1% y relativa del 9% en el objetivo de muerte e infarto no fatal a los 30 días (obtenido fundamentalmente a expensas de la reducción del infarto, sin disminuir la mortalidad) y sobre todo en aquellos pacientes tratados con revascularización percutánea (41).

Se distinguen dos grupos de fármacos: Abciximab y los inhibidores sintéticos (tirofiban y eptifibatide). Según los resultados de distintos ensayos (42-46) se prefiere el uso del abciximab o el eptifibatide cuando el tratamiento se inicia en el laboratorio de hemodinámica y de tirofiban o eptifibatide (47-51) cuando el intervencionismo coronario no se va a realizar precozmente y se intenta la estabilización inicial de la placa o no hay posibilidades de revascularización.

b) Tratamiento antitrombótico

La heparina no fraccionada (HNF) asociada a la AAS ha mostrado en múltiples ensayos aleatorizados ser eficaz en la prevención de la recurrencia de angina, muerte o infarto durante la hospitalización (37, 52-54).

La HNF se une a la antitrombina III inhibiendo la acción de varios factores de la coagulación. Tiene una marcada variabilidad en la respuesta anticoagulante del paciente necesitando controles del tiempo parcial de tromboplastina activado (APTT) para mantener en cada caso una anticoagulación adecuada.

También puede considerarse el uso de heparinas de bajo riesgo molecular (HBPM), que inhiben selectivamente la acción del factor Xa, como la enoxaparina o dalteparina.

Diversos ensayos han comparado las HBPM con la HNF (Figura 6). En dos de ellos la enoxaparina ha mostrado un beneficio moderado frente a la HNF (55,56), en otros dos (1 con dalteparina y 1 con nadroparina) se ha observado una tendencia desfavorable o no se han observado diferencias (57,58). A diferencia de la HNF no requieren control de APTT (ya que no lo modifica), y produce un efecto anticoagulante estable y predecible. No obstante la HNF tiene la ventaja de que revierte con protamina, en caso de que fuera necesario.

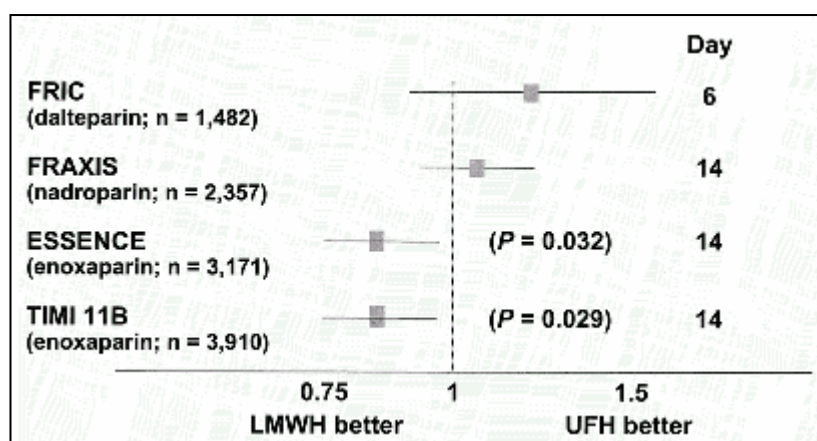


Figura 6.- Principales ensayos realizados con HBPM frente a HNF en angina inestable, mostrando la incidencia del evento triple combinado de muerte, IAM e isquemia recurrente.

2.- Intervencionismo coronario

Debe realizarse una estratificación del riesgo inicial de cada paciente, y en función de éste se seleccionará la mejor alternativa terapéutica. Así, según se trate de pacientes de *elevado riesgo* o de *bajo riesgo*, se optará inicialmente por una actitud invasiva con intervencionismo coronario precoz o conservadora, indicando la coronariografía solo en el caso de evolución desfavorable o si las pruebas de detección de isquemia así lo aconsejan (18,59,60). Hasta hace unos años, basándose en el resultado de algunos estudios como el TIMI IIIB (61) y el VANQWISH (62) en los que no hubo diferencias entre una estrategia conservadora o invasiva se optaba siempre por una estrategia conservadora inicial. Sin embargo, según defienden resultados de recientes ensayos

clínicos como el FRISC II (63), TACTICS- TIMI 18 (64) y RITA-3 (65), en los pacientes con SCASEST de elevado riesgo, una estrategia invasiva con intervencionismo percutáneo coronario (ICP) precoz (preferible en las primeras 48 horas) reduce de forma significativa la incidencia de muerte, reinfarto o rehospitalización en el seguimiento.

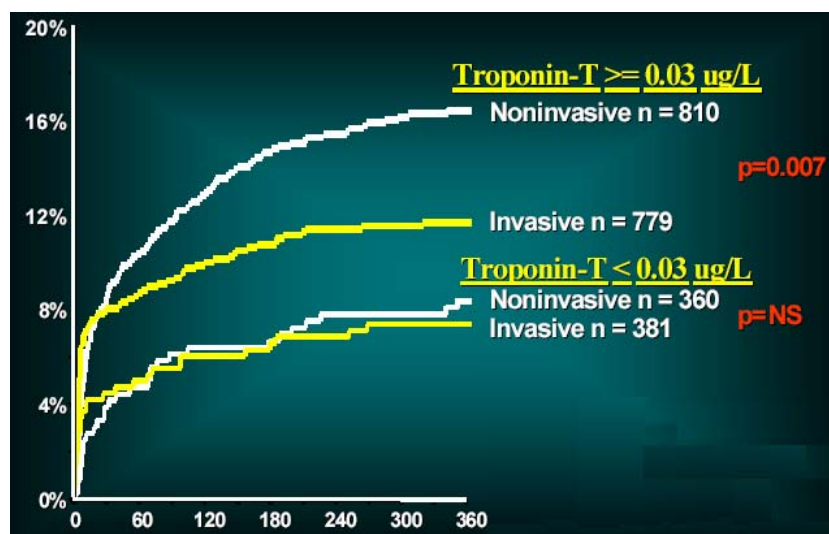


Figura 7.- Mortalidad o IAM al año de la estrategia invasiva y conservadora según los pacientes presentaran o no elevación de biomarcadores en el ensayo FRISC II (68)

Tanto en el TACTICS TIMI 18 (64), como en el FRISC II (63,66) se observó, de manera concluyente, que los pacientes que se beneficiaron de la estrategia invasiva fueron los que tuvieron elevación de marcadores de daño miocárdico (Figura 7).

Este manejo invasivo precoz persigue la estabilización y desactivación precoz de la placa eliminando la estenosis residual y disminuyendo la trombogenicidad local al reducir el contacto de material protrombótico de la placa con el torrente sanguíneo. Recientemente, en un meta-análisis de Metha y cols. (67) en el que se incluyen estos cinco ensayos, comparando de nuevo las dos estrategias se observa un exceso de mortalidad intrahospitalaria en la estrategia invasiva derivada de la realización de la revascularización (cirugía de revascularización, angioplastia), mientras que a medio y

largo plazo la estrategia invasiva se muestra claramente superior en cuanto a mortalidad (3,8% vs 4,9%), infarto o reinfarto (3,8% vs 6,6%).

Los pacientes con SCASEST de bajo riesgo serán manejados inicialmente de forma conservadora, realizando un test de detección de isquemia en función del cual se realizará coronariografía e intervencionismo, si precisa, o se continuará con tratamiento médico (59).

Según las guías de práctica clínica de la ACC/AHA y la Sociedad Europea de Cardiología, en los pacientes de alto riesgo con angina inestable o IAM sin elevación del ST debe realizarse una estrategia invasiva precoz (Clase IA) (18,59).

Tratamiento del SCA con ascenso del segmento ST :

Además del tratamiento general dirigido a garantizar la estabilidad del paciente y la importancia de minimizar el tiempo hasta una potencial terapéutica de reperfusión, el objetivo fundamental del tratamiento del SCA con ascenso del ST va a ser conseguir la reperfusión inmediata, restaurando el flujo coronario lo antes posible en la arteria coronaria responsable del mismo. Esta terapéutica de reperfusión puede ser farmacológica mediante *fibrinólisis* o mecánica mediante *angioplastia coronaria* (ACTP).

1.- Fibrinólisis

Intenta resolver el trombo oclusivo ya constituido. Los fibrinolíticos actúan como activadores del plasminógeno, que se convierte en plasmina produciendo la degradación de la fibrina. Los de última generación comparten tres características: se obtienen por técnica recombinante, tienen gran afinidad por la fibrina y con una mínima lisis sistémica. Logran la permeabilidad del vaso a los 90 minutos en aproximadamente un 75% de los casos, con un flujo TIMI 3 en un 50-60% (68-71). Como efectos adversos pueden producir hemorragias importantes (hemorragias intracraneales en un 0,5%) y la reoclusión coronaria precoz que aparece en las primeras 24 horas hasta en un 10% de

los casos, y que es debida a que la trombolisis induce un estado protrombótico paradójico al liberar gran cantidad de trombina al torrente sanguíneo.

2.- Angioplastia primaria

Es una técnica muy efectiva en el restablecimiento del flujo coronario. Se realiza como tratamiento inicial del IAM, sin tratamiento trombolítico previo. Se consigue un éxito en la apertura del vaso mayor que con la fibrinólisis y con una obtención de flujo TIMI 3 que varía entre 70-90% (72-75) (Figura 8).

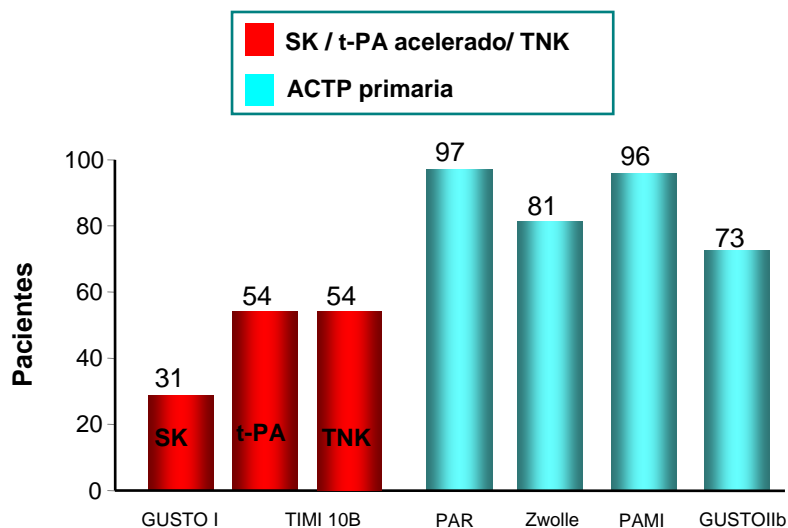


Figura 8 .- Diferencias en la tasa de flujo coronario grado TIMI 3 obtenido en con tratamiento trombolítico (69,71) y angioplastia primaria (72-75).

El riesgo de hemorragia cerebral prácticamente desaparece. En un metaanálisis realizado sobre 23 ensayos en pacientes con IAM con elevación del ST que incluían un total de 7739 pacientes, 3867 fueron sometidos a trombolisis y en 3872 se realizó ACTP primaria. El evento combinado analizado (muerte, reinfarto no fatal y accidente cerebrovascular) fue claramente favorable a la ACTP primaria (8% vs 14%; $p < 0,0001$), independientemente del trombolítico utilizado y de la necesidad de transferir al paciente a otro centro para realizar la angioplastia. Además, como se observa en la figura 9, estos resultados se mantenían también a largo plazo (76).

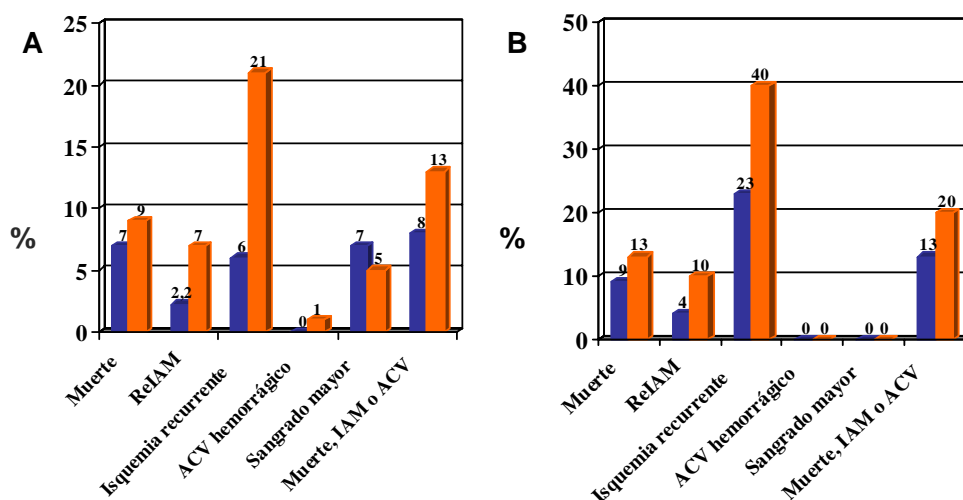


Figura 9.- Resultados a corto (A) y largo (B) plazo comparando la angioplastia primaria con la fibrinolisis. Adaptado de Keeley et al (76). Barras azules: ICP; Barras naranja: Fibrinolisis.

3.- Angioplastia de rescate

Se realiza después del tratamiento fibrinolítico por fracaso del mismo, al no conseguir la reperusión. Si transcurridos 60-90 minutos de la administración de la trombolisis no se aprecian criterios de éxito en la reperusión (alivio del dolor, resolución del ST, aparición de arritmias de reperusión) debe plantearse ACTP de rescate. No suele obtener tan buenos resultados como la ACTP primaria (77).

4.- Inhibidores GP IIb/IIIa

El uso de dichos fármacos durante la realización del ACTP ha sido valorado en diferentes estudios. Como tratamiento coadyuvante a la ACTP primaria con stent, y comparado con placebo, el abciximab ha demostrado en el estudio ADMIRAL (78) y en el ACE (79) una menor incidencia de muerte, reinfarto o necesidad de nueva revascularización, mientras que en otro estudio, el CADILLAC (80) no hubo diferencias significativas en los pacientes tratados con stent y abciximab o placebo. Así pues, el uso de abciximab en la ACTP primaria es considerado por las guías clínicas como clase IIa, a falta de mayor número de estudios (81,82).

5.- Selección de la estrategia de reperfusión en el SCAEST

En la selección del tipo de reperfusión deben tenerse en cuenta el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, el riesgo del infarto, el riesgo de sangrado y la disponibilidad de laboratorio de cateterismo.

- Si el laboratorio de cateterismo está inmediatamente disponible debe realizarse ACTP primaria en pacientes con SCA con elevación del ST o con BRI de nueva aparición, que se presenten dentro de las 12 horas siguientes al inicio de los síntomas, y con un tiempo puerta-balón no superior a 90 minutos (81,82).

- La fibrinólisis administrada durante las 2 primeras horas (especialmente en la primera hora) ha demostrado en el estudio CAPTIM (83) un éxito en la reperfusión muy alto. A medida que aumenta el retraso (por encima de las 3 horas) la efectividad de la trombolisis disminuye (84). Conforme a esta premisa se dispone que si la duración de los síntomas es dentro de las primeras 3 horas y el tiempo puerta-balón menos el tiempo puerta-aguja es inferior a 60 minutos se prefiere la realización de ACTP primaria. Por el contrario, si este tiempo es superior a 60 minutos, se preferirá la trombolisis.

- Si la duración de los síntomas es superior a 3 horas se preferirá la ACTP primaria (85-87), siempre con un tiempo puerta-balón lo más corto posible (por debajo de 90 minutos).

- En aquellas situaciones con una mortalidad alta (por ejemplo en el shock cardiogénico o con grados Killip igual o mayor a II) la evidencia de diversos estudios como el SHOCK (87) y el NRMI-2 (89) favorece la ACTP. Según las guías de práctica clínica de la ACC/AHA, en los pacientes menores de 75 años (clase I) o mayores de 75 años (clase IIa) con SCA con elevación del ST o BRI de nueva aparición que desarrollen shock cardiogénico dentro de las 36 horas de evolución y con menos de 18 horas de evolución del shock debe realizarse ACTP primaria (16). También debe realizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca severa y/o edema agudo de pulmón .

- En pacientes con riesgo de sangrado elevado, la opción de la ACTP primaria es la preferible. También debe realizarse en pacientes no elegibles para trombolisis dentro de las 12 horas desde el inicio de los síntomas.

INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO

Desde la aparición de la ACTP en 1977 como tratamiento de la enfermedad arterial coronaria y alternativa a la revascularización quirúrgica, son muchos los avances técnicos que se han ido añadiendo encaminados a mejorar el resultado inicial y minimizar los riesgos del procedimiento.

Stent coronario

Inicialmente, la ACTP realizada con balón veía sus resultados limitados por la presencia de complicaciones derivadas del cierre abrupto del vaso, que podía necesitar de cirugía de revascularización quirúrgica urgente. La llegada del stent coronario en 1987 (90), introducido en un primer momento únicamente para situaciones de emergencia de cierre del vaso (secundario a disecciones coronarias) por su capacidad de actuar como andamiaje sellando el *flap* intimal y manteniendo la luz del vaso permeable, dejó paso en un segundo tiempo a una utilización más generalizada. Esto fue debido a que los resultados de la angioplastia con balón se veían ensombrecidos a medio-largo plazo, por la elevada tasa de reducción luminal del segmento tratado en principio con éxito. Este fenómeno denominado *reestenosis* ocurría en un 30-50 % de los casos con la consiguiente recurrencia de isquemia que necesitaba de nuevos procedimientos de revascularización (91,92).

En los 90 la aparición de dos ensayos que comparaban la utilización del stent frente a la angioplastia con balón ofrecieron datos favorables al stent en cuanto a mejoría del resultado inicial, con una menor tasa de reestenosis a 6 meses y, por lo tanto, de la necesidad de nueva revascularización sobre la lesión tratada. En el ensayo americano STRESS (93), 410 pacientes fueron aleatorizados a stent o angioplastia con balón. En el control angiográfico a los 6 meses la tasa de reestenosis fue del 43% en el grupo angioplastia y del 30% en el grupo stent ($p=0,016$), con una necesidad de nueva revascularización del 15,4% frente al 10,2% ($p=0,06$). En el ensayo europeo BENESTENT (92) se incluyeron 520 pacientes con un seguimiento a 7 meses. En el control angiográfico realizado un 22% de los pacientes del grupo stent presentaban

reestenosis frente a un 32% del grupo angioplastia convencional ($p=0,02$). A finales de los 90 un ensayo español, el START comparó también el balón con el stent obteniendo resultados similares a los anteriores (94).

La utilización del stent se impuso como procedimiento de rutina ya que mejoraba el éxito inmediato del procedimiento haciendo la técnica más segura y disminuyendo las necesidades de cirugía urgente de revascularización además de obtener resultados clínicos y angiográficos a largo plazo mejores que con la angioplastia tradicional (95). Sin duda, de todos los adelantos técnicos, es la que supuso el inicio de una nueva era para el intervencionismo coronario. En la actualidad, alrededor de un 85% de los procedimientos comprenden la utilización de un stent coronario (96).

En España, tal como se muestra en la figura 10, con datos obtenidos del Registro de la Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología, durante el año 2005, se realizaron más de 51.000 procedimientos intervencionistas coronarios y de ellos en el 96,4% se implantaron stents (97).



Figura 10.- Registro de actividad de la Sección Hemodinámica de la SEC desde el año 1992 al 2005. Las barras representan el número de angioplastias realizadas cada año.

Reestenosis.

Se define como reestenosis a la aparición de una estenosis mayor del 50% en el seguimiento tras la realización una ACTP en el segmento tratado y/o en los segmentos adyacentes (98). Como se ha comentado anteriormente, su prevalencia varía entre un 30-50% para las lesiones tratadas con angioplastia con balón a un 15-30% para las lesiones tratadas con stent con una necesidad de nueva revascularización del 10% (99). Esta gran variabilidad va en función de las características angiográficas de las lesiones y clínicas de los pacientes tratados (100,101).

Los factores predictivos de reestenosis son de tres tipos: clínicos, angiográficos y relacionados con el procedimiento. En cuanto a los factores clínicos la diabetes mellitus (DM) es el factor clínico que más predispone a la reestenosis (102,103). También la insuficiencia renal crónica es un factor predisponente (104). Aquellas lesiones complejas como son las oclusiones crónicas totales, bifurcaciones, lesiones difusas, ostiales, sobre injertos de safena o en vaso pequeño son las que presentan una mayor tasa de reestenosis, además de la nueva angioplastia sobre una reestenosis previa (105-110). En cuanto a los factores relacionados con el procedimiento destacan la longitud del segmento cubierto con stents, la utilización de stents solapados, la presencia de disección intimal no cubierta, el diámetro mínimo luminal tras implante de stent (101-111).

En el fenómeno de la reestenosis tras angioplastia con balón participan tres procesos fundamentales (112,113):

- Retroceso elástico (*elastic recoil*): Ocurre tras el deshinchado del balón. Es debida al componente elástico del vaso y a la lesión aterosclerótica.
- Hiperplasia neointimal: Se desarrolla en los meses siguientes. Debida la proliferación celular y síntesis de matriz extracelular desencadenada por el daño de la pared del vaso.
- Remodelado negativo: Disminución del área total del vaso por estrechamiento. Ocurre también en los primeros meses.

Con la llegada del stent coronario el retroceso elástico y el remodelado negativo desaparecieron como componentes de la reestenosis debido al andamiaje producido por el mismo, pero aumentando considerablemente la hiperplasia neointimal que en la angioplastia con balón era mínima (Figura 11). En el ensayo comparativo STRESS (93), se objetivó una mayor pérdida luminal tardía (diferencia entre el diámetro intraluminal post-intervencionismo y en el seguimiento) en el grupo stent (0,74 frente 0,38; $p < 0,001$), pero que se traducía en una menor incidencia de reestenosis gracias a la obtención de una mayor ganancia aguda (diferencia entre el diámetro luminal antes y después del intervencionismo) en este grupo.

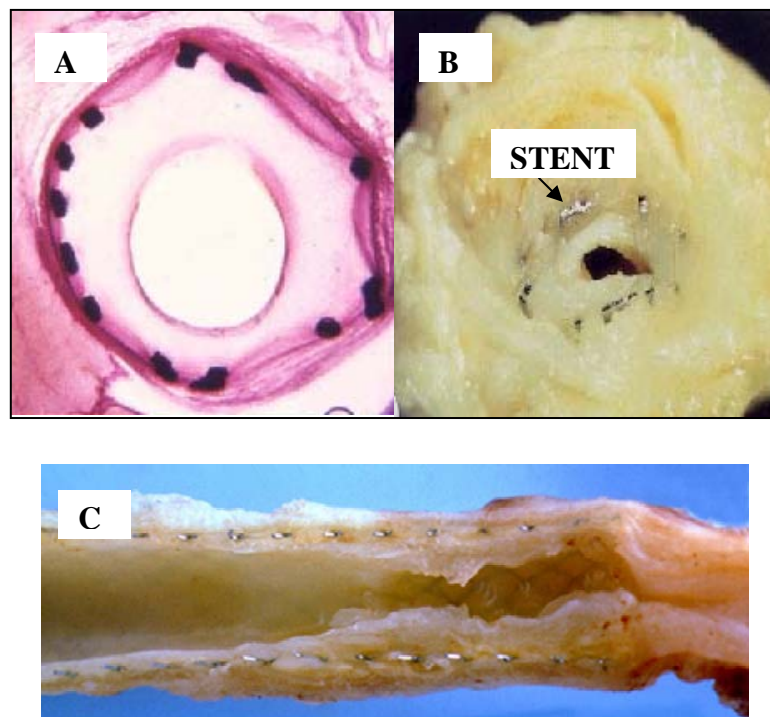


Figura 11.- Corte histológico visto al microscopio (A) y macroscópicos (transversal (B) y longitudinal (C)) que muestra la existencia de una reestenosis intrastent secundaria a proliferación neointimal.

La *reestenosis intrastent* (112-114), se inicia inmediatamente tras el implante con sucesivas fases que evolucionan en los siguientes meses (Figura 12). Inicialmente y debido a la agresión endotelial y fractura de la placa producida por el stent se produce una denudación de las células endoteliales con depósito de plaquetas y fibrina. Estas

plaquetas son activadas y expresan factores quimiotácticos y moléculas de adhesión que inician el *reclutamiento* de los leucocitos circulantes hacia el trombo subendotelial.

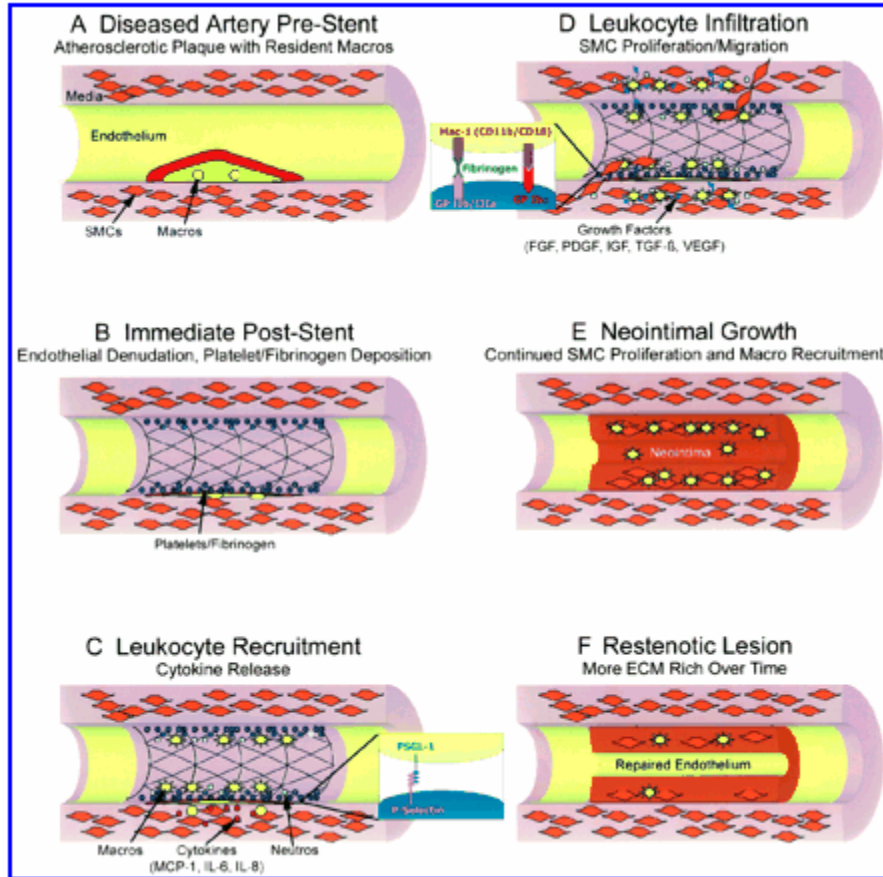


Figura 12.- A- Placa arteriosclerótica antes de la intervención. B- Resultado inmediato tras el implante del stent con denudación endotelial y depósito de plaquetas. C y D- Reclutamiento leucocitario, proliferación y migración de células musculares lisas en los días posteriores. E- Engrosamiento neointimal en las semanas siguientes, con continuación de la migración de células musculares y lisas. F- Mayor crecimiento neointimal (semanas o meses después) con predominio de la matriz extracelular y menor contenido celular

Finalmente, la liberación de factores de crecimiento por los macrófagos inducen una *proliferación y migración* de las células musculares lisas desde la capa media hacia la neointima. Esta neointima va creciendo progresivamente en espesor por la acumulación celular y la síntesis de una matriz extracelular hasta que finaliza con la reendotelización de la zona lesionada. El resultado final es una disminución de la luz vascular en el área de implante del stent, que puede llegar a comprometer el flujo sanguíneo (113). Todo

este proceso ocurre entre el primero y sexto mes (sobre todo en los tres primeros meses) estabilizándose después (115).

Clasificación angiográfica de la reestenosis.

La más utilizada es la propuesta por Mehran et al en 1999 (116). Está basada en la longitud de la reestenosis y la localización (Figura 13). Las reestenosis de hasta de 10 mm de longitud son focales (tipo I) con distintos subtipos dependiendo de la localización. El resto (tipo II, III y IV) son difusas y se diferencian en función de la severidad y extensión de la reestenosis.

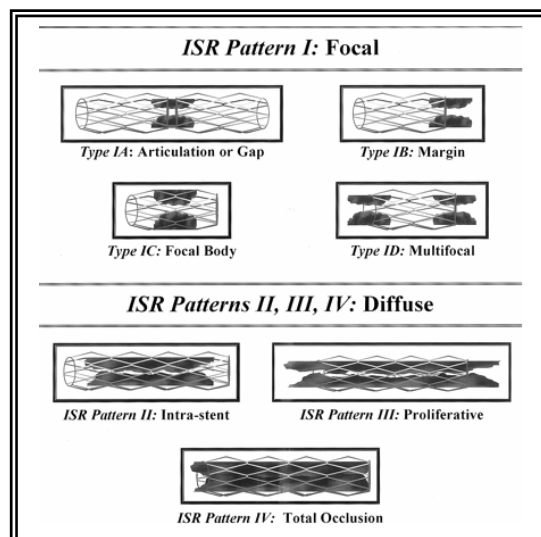


Figura 13.- Patrones angiográficos de reestenosis. Clasificación de Mehran (116).

Tratamiento y prevención de la reestenosis.

El objetivo de eliminar o por lo menos reducir a cifras más bajas la reestenosis ha estimulado al estudio e introducción de nuevos fármacos o técnicas para preservar el buen resultado inicial de la técnica. Seguidamente se enumeran los que han tenido una mayor relevancia:

- *Fármacos*: Distintos agentes farmacológicos administrados por vía sistémica se han probado para la prevención de la reestenosis (antiagregantes, hipolipemiantes, anticoagulantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del calcio, tranilast ...) sin llegar a obtener resultados favorables en distintos ensayos (117,118).
- *Dispositivos de modificación o eliminación de placa*: La aterectomía direccional (119), rotacional (120,121) o el balón de corte (122,123) en distintos ensayos no han demostrado disminuir de forma significativa la reestenosis.
- *Braquiterapia intracoronaria*: Consiste en la aplicación local de radioterapia. Se utilizan dos tipos de radiaciones: β y γ . Las radiaciones ionizantes tienen efecto antiproliferativo y antimigratorio, habiendo sido utilizadas ampliamente en el campo de la oncología. Es el primer dispositivo que ha demostrado reducir la incidencia de reestenosis intrastent (124,125) aunque su utilización hoy en día, es minoritaria debido a las limitaciones logísticas, ya que necesita de la colaboración de personal de radiofísica y acondicionamiento de la sala de hemodinámica. Todos estos inconvenientes, junto con la aparición de los stents liberadores de fármacos antiproliferativos, que analizamos a continuación, ha hecho que la braquiterapia haya quedado en desuso (126).

Stents liberadores de fármacos antiproliferativos.

Pese a la introducción de los stents, con la consiguiente reducción de la tasa de reestenosis, a cifras que rondaban entre el 15- 30%, éstas seguían siendo todavía elevadas, lo que suponía una limitación importante al buen resultado inmediato de la técnica, provocando la recurrencia de angina y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en un número importante de pacientes. Como ya se ha comentado en el apartado anterior, son muchos los fármacos y dispositivos que se han ensayado con el fin de tratar o prevenir este problema, sin que hayan obtenido en general datos favorables en la ACTP.

En los últimos años, el mayor conocimiento del fenómeno de la reestenosis ha conducido al desarrollo de nuevos agentes en este campo, culminando con la aparición de nuevos *stents liberadores de fármacos antiproliferativos* (SLF), que en varios estudios aleatorizados han arrojado resultados sorprendentes en cuanto a la reducción de la reestenosis.

Fármacos, con hasta entonces otras indicaciones médicas, como el sirolimus o rapamicina (aprobado en 1999 para la prevención del rechazo del trasplante renal) y el taxol, con su derivado paclitaxel (usado en el tratamiento del cáncer de ovario) han demostrado *in vitro* e *in vivo* en modelos animales capacidad antiproliferativa e inmunosupresora, actuando a distintos niveles del ciclo celular, consiguiendo disminuir o anular la respuesta de proliferación y migración de las células musculares lisas, que son en última instancia las responsables de la reestenosis (127).

Rapamicina o sirolimus

La rapamicina fue descubierta y aislada en 1965 en la Isla de Pascua a partir del microorganismo *Streptomyces hygroscopicus*. Inicialmente se describieron sus propiedades antibióticas (antibiótico macrólido), después como antifúngico, y más tarde, sus propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas. Esto hizo que se modificara su indicación médica, empezándose a utilizar a principios de los 90 en el campo de la prevención del rechazo tras trasplante.

Su mecanismo de acción es bien conocido (Figura 14). Se une a una proteína transportadora en el citoplasma celular (FKBP-12). El complejo sirolimus- FKBP-12 se une a una kinasa reguladora (mTOR), inhibiendo su activación y actuando sobre la proteína p27 (ciclina moduladora del ciclo celular). La activación de esta proteína hace que se inhiba la proliferación y migración celular induciendo la detención del ciclo celular en la fase G1 (128).

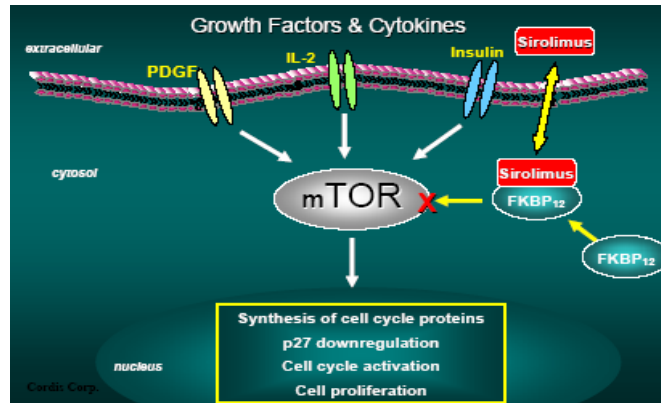


Figura 14.- Mecanismo de acción de la rapamicina (o sirolimus)

En el campo de la cardiología se ensayó in vivo en un modelo porcino, siendo capaz de inhibir la hiperplasia neointimal tras angioplastia coronaria (129). Recientemente, otros análogos de la rapamicina se han incorporado a la prevención de la reestenosis como son el ABT-578, el tacrolimus y el everolimus, también comercializados.

Paclitaxel

Inicialmente fue aislado de un árbol, el *Taxus Brevifolia*. El paclitaxel es el ingrediente activo del taxol. Se trata de un agente antimicrotubular que inhibe la migración y proliferación de las células musculares lisas en modelos animales. Se une a la subunidad β de la tubulina impidiendo la disociación de los microtúbulos (Figura 15).

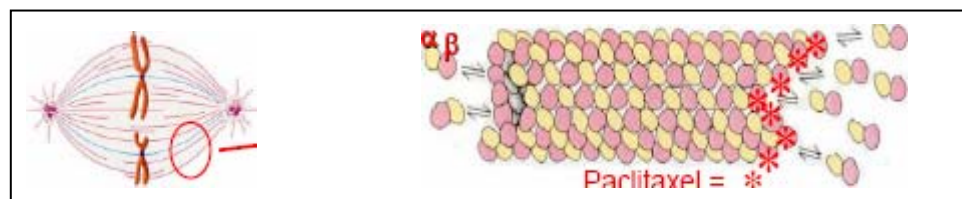


Figura 15.- Mecanismo de acción del paclitaxel. El paclitaxel se une a la subunidad β de la tubulina e impide la disociación de los microtúbulos.

La disrupción de los microtúbulos inhibe la mitosis, migración, re-entotelización y angiogénesis, fundamentalmente, deteniendo el ciclo celular predominantemente en las fases G0/G1 y G2/M (Figura 16). Utilizado en clínica para el tratamiento del cáncer, principalmente de mama y ovarios.

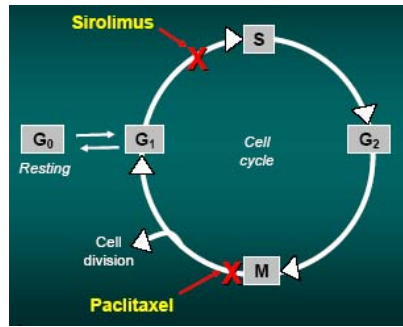


Figura 16.- Lugares donde sirolimus y paclitaxel interrumpen el ciclo celular de las células musculares lisas.

Diseño de los SLF

Básicamente, el diseño de un SLF consiste en cubrir la plataforma del stent convencional con un polímero sintético mezclado con un fármaco antiproliferativo y cubrirlo externamente con otra capa de polímero libre de fármaco y que actúa como reservorio y barrera difusora consiguiendo una liberación constante y mantenida del fármaco, favoreciendo su entrada al interior celular donde desarrollan su acción antimitótica (130). Todo ello, sin producir toxicidad sistémica al no alcanzar concentraciones importantes en sangre. En otros casos el fármaco puede ser unido a la superficie del stent sin necesidad de un polímero (Figura 17).

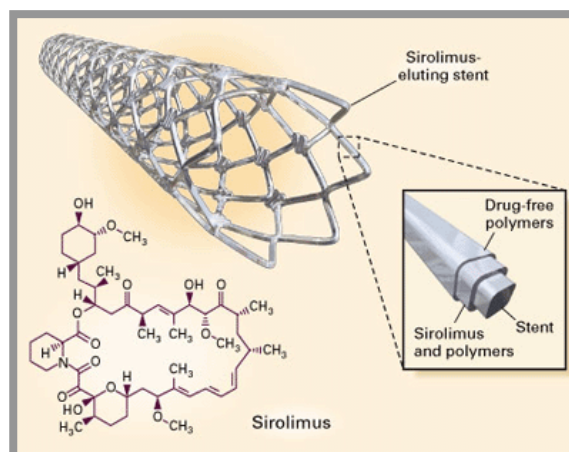


Figura 17.- Diseño de un stent liberador de fármacos (en este caso concreto, de un stent recubierto con sirolimus).

Actualmente, se encuentran aprobados para su uso en humanos varios tipos de SLF. Sólo dos de ellos reúnen la práctica totalidad de los estudios realizados y una mayor experiencia clínica: uno recubierto de sirolimus (Cypher® de Cordis-J&J) y otro de paclitaxel (Taxus® de Boston Scientific). Ambos han demostrado en varios ensayos clínicos su eficacia y seguridad en el ámbito de la cardiopatía isquémica (131-137).

Otros tipos, comercializados más recientemente, uno liberador de tacrolimus (JANUS de Sorin), otro recubierto de ABT-578 (Endeavor de Medtronic), y otro con everolimus (X-Science de Guidant) disponen de menor experiencia clínica. En los próximos años es probable que se comercialicen múltiples SLF que actualmente se encuentran en fase de investigación.

El stent Cypher® utiliza como plataforma el stent BX Velocity disponible en varios tamaños y medidas. El stent contiene $140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ de sirolimus. La formulación del recubrimiento contiene un 30% de sirolimus mezclado con dos polímeros (polietilenoacetato- PEVA- y polibutilometacrilato- PMBA-) (Figura 18). Para prolongar la liberación del fármaco, se aplica externamente un segundo polímero libre de sirolimus, que actúa como barrera y protección en el momento del implante.

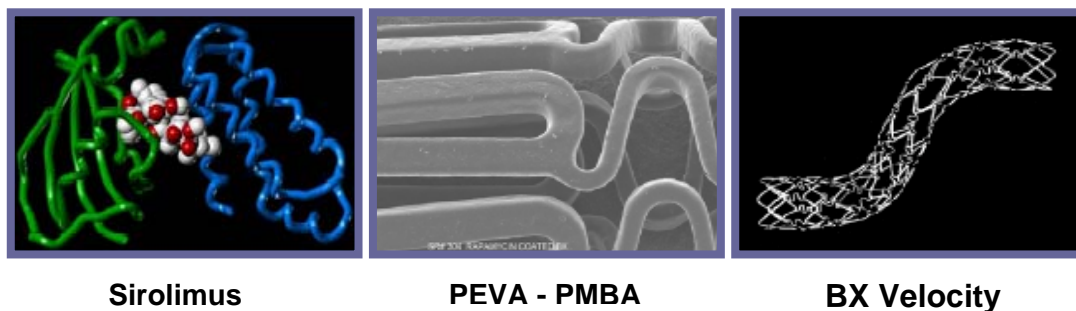


Figura 18.- Diseño del stent Cypher

El stent Taxus® utiliza como plataforma el stent Express (Figura 19). Contiene $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ de paclitaxel mezclado con un polímero biodegradable constituido por condroitinsulfato y gelatina.

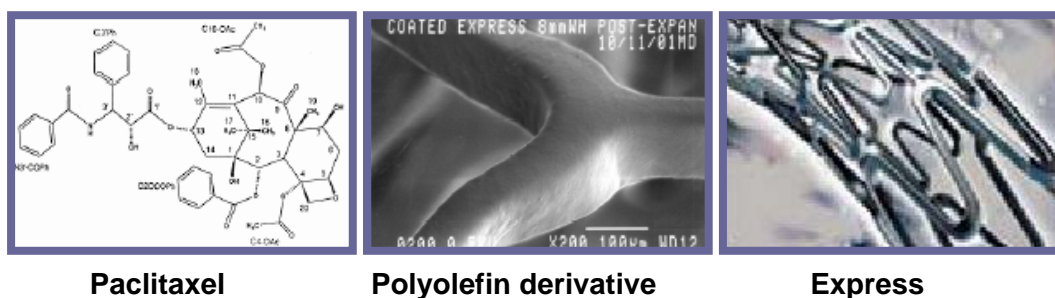


Figura 19.- Diseño del stent Taxus

Evidencias clínicas y angiográficas de los SLF

El primer estudio en humanos con el stent recubierto de sirolimus fue llevado a cabo en dos centros en Sao Paulo y Rotterdam, incluyendo a un total de 45 pacientes con angina estable que recibieron un SLF. En el seguimiento angiográfico a los 6 meses se documentó un 0% de reestenosis (131). Posteriormente, el estudio RAVEL realizado en 238 pacientes, comparó un stent convencional (Bx Velocity) con el mismo stent recubierto de sirolimus en una población seleccionada con lesiones, a priori, con baja incidencia de reestenosis (lesiones tipo B1-B2). Los resultados fueron más que favorables a favor del nuevo stent con una tasa de reestenosis a los 6 meses, del 0% vs el 26,6 % ($p < 0,001$). Al año, el objetivo combinado de eventos cardíacos adversos (muerte/IAM/necesidad de nueva resvascularización sobre la lesión tratada) fue de un 5,8% en el grupo de sirolimus frente a un 28,8% en el grupo de stent convencional ($p < 0,001$), a expensas exclusivamente de la alta incidencia de nueva resvascularización en el grupo control (132).

Diversos estudios se han llevado a cabo con el stent liberador de paclitaxel. El estudio ASPECT, llevado a cabo en un total de 177 pacientes con lesiones focales demostró, en el seguimiento, que el grupo con stent liberador de paclitaxel obtenía mejores resultados con disminución de la reestenosis binaria de un 27% vs. un 4% en el grupo control (133). El ensayo TAXUS I que randomizó a un total de 61 pacientes (31 pacientes recibieron un stent liberador de paclitaxel y 30 pacientes un stent convencional) demostró también resultados favorables a los SLF con una mejora en el diámetro mínimo luminal, en el diámetro de estenosis y en la pérdida luminal tardía a

favor del grupo de stents farmacoactivos ($p < 0,01$) y una reestenosis a los 6 meses de un 10% vs un 0% que no alcanzó significación estadística por la excelente evolución clínica y angiográfica del grupo control (134).

Estos datos sorprendentes, han impulsado la necesidad de nuevos ensayos que establezcan una evaluación a más largo plazo y en pacientes con características y lesiones más complejas representativos de la población real. Así, más recientemente, se han publicado los resultados del ensayo SIRIUS que incluyó a 1101 pacientes con lesiones más complejas que en el estudio RAVEL, más largas y en vasos más pequeños, con un porcentaje mayor de pacientes diabéticos (134). Los resultados a los 8 meses de seguimiento documentaron una reestenosis de 3,2% vs 35,4% ($p < 0,001$) a favor del stent liberador de sirolimus. El objetivo primario combinado (muerte cardiaca/ IAM/ necesidad de nueva revascularización del vaso tratado) a los 9 meses fue más bajo en el grupo sirolimus (8,6% vs 21,0%, $p < 0,001$), a expensas fundamentalmente de una tasa más baja de nueva revascularización sobre la lesión inicialmente tratada (135,136).

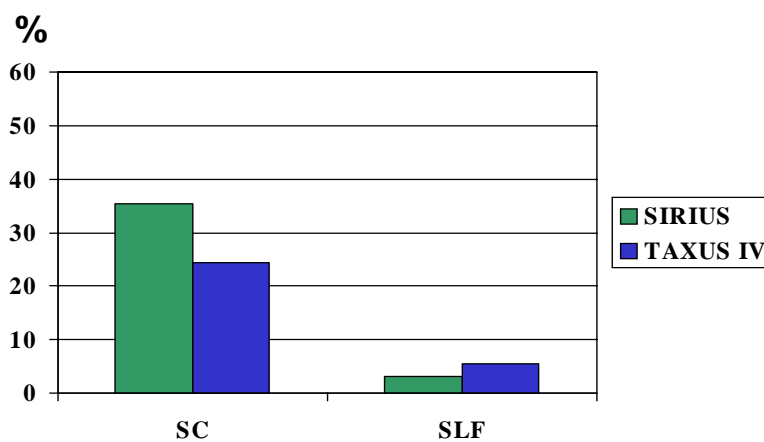


Figura 20.- Tasas de reestenosis de los ensayos SIRIUS y TAXUS IV comparando stents convencionales (SC) y stents liberadores de fármacos antiproliferativos (SLF).

Finalmente, el ensayo TAXUS IV recientemente publicado, ha randomizado a 1314 pacientes con unas características basales y angiográficas similares al SIRIUS, documentado unas cifras de reestenosis intrastent en controles realizados a los 9 meses

del 5,5% vs 24,4% ($p < 0,001$) con una necesidad de nueva revascularización sobre la lesión tratada de un 3,0% vs 11,3% con el stent convencional (137) (Figura 20).

Es importante destacar que la mayoría de estos estudios han excluido aquellos pacientes que presentaban un SCA. El motivo de su no inclusión es el elevado riesgo de eventos que presenta esta población, principalmente por incremento de las complicaciones trombóticas (138). Sin embargo, en la actualidad, la seguridad y necesidad del intervencionismo precoz en pacientes con SCA está ampliamente aceptada.

Diversos ensayos (63,64) han arrojado resultados apoyando la estrategia intervencionista con beneficios importantes en el pronóstico de estos pacientes, disminuyendo el evento combinado muerte/IAM/reingreso por SCA. También en el SCA con elevación persistente del segmento ST, hay una clara evidencia de que la reperusión mecánica con angioplastia con balón o stent es superior al tratamiento trombolítico, reduciendo las tasas de muerte, reinfarto e isquemia recurrente, y disminuyendo las complicaciones hemorrágicas (139-141).

Con los nuevos SLF todavía no existe una evidencia suficientemente documentada en estos grupos de pacientes con SCA. Los resultados del registro RESEARCH evaluaba el pronóstico a 30 días de 198 pacientes con SCA tratados con stents recubiertos de sirolimus comparados con un grupo control de 301 pacientes con stents convencionales (142). En este estudio no se constataron diferencias significativas en el evento combinado (muerte, IAM o nueva revascularización) entre ambos grupos (6,1% -grupo sirolimus- vs 6,6% -grupo control-, $p = 0,8$) concluyendo que el implante de stents liberadores de sirolimus es segura en pacientes con SCA, con un pronóstico a corto plazo similar a los pacientes tratados con stents convencionales (141). El mismo grupo publicó posteriormente, el seguimiento clínico y angiográfico a los 6 meses de 96 pacientes con IAM con elevación del segmento ST, documentando su seguridad sin ningún caso de reestenosis durante este período (143).

Así pues, todos estos resultados más que alentadores con los SLF, aportan una base sólida sobre la que continuar trabajando, para encontrar al fin una solución al problema de la reestenosis, en todo tipo de pacientes, incluyendo los SCA.

Hipótesis y objetivos

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El término síndromes coronarios agudos engloba un conjunto de síndromes clínicos que van desde la angina inestable y el infarto sin onda Q, hasta el infarto con onda Q, todos ellos con una fisiopatología común y un pronóstico progresivamente grave. En este grupo de pacientes el intervencionismo precoz ha demostrado ser muy beneficioso (63-65,139-141). Sin embargo, y precisamente por sus graves implicaciones pronósticas, estos grupos de pacientes, en general, han sido excluidos de la mayoría de estudios realizados con stents liberadores de fármacos (132-137), y por ello es muy escasa la información que se posee acerca de estos nuevos stents en este contexto.

Así pues, resulta necesario el desarrollo de nuevos trabajos en esta población y con un seguimiento, además, a largo plazo que permita documentar la eficacia y seguridad de los stents liberadores de fármacos en los pacientes con síndromes coronarios agudos.

En el presente estudio, partiendo de la hipótesis de que los stents liberadores de fármaco reducen la reestenosis, se plantea verificar si en el contexto del síndrome coronario agudo, también se cumplen las condiciones de eficacia y seguridad de dos de los stents liberadores de fármacos antiproliferativos que están comercializados en la actualidad, uno liberador de sirolimus y otro de paclitaxel, comparados con un grupo de pacientes de similares características tratado con stents convencionales.

Para poder contestar a esta pregunta, se han planteado los siguientes objetivos:

OBJETIVOS

OBJETIVOS CLÍNICOS

1.- Objetivo primario:

Confirmar que la prevalencia de **necesidad de una nueva revascularización de la lesión tratada (TLR)** a los 12 meses es menor en un grupo de pacientes diagnosticados de SCA tratados con angioplastia con implante de uno o más stents liberadores de

fármacos que en un grupo de pacientes diagnosticados de SCA tratados con stents convencionales.

2.- Objetivos secundarios:

a) Confirmar que la prevalencia del evento adverso mayor combinado (**MACE**) definido como: **muerte, IAM no fatal (Q y no Q), o la necesidad de nueva revascularización**, a los 6 y 12 meses es menor en un grupo de pacientes diagnosticados de SCA tratados con angioplastia con implante de uno o más stents liberadores de fármacos que en un grupo de pacientes diagnosticados de SCA tratados con stents convencionales.

b) Analizar en ambos grupos de pacientes la prevalencia de **trombosis aguda** (ocurrida en las primeras 24 horas tras el procedimiento), **subaguda** (ocurrida entre el 1º y el 30º día tras el procedimiento) y **tardía** (ocurrida después del 30º día tras el procedimiento).

OBJETIVOS ANGIOGRÁFICOS

1.- Objetivo primario:

Confirmar que la **prevalencia de reestenosis** al año es menor en un grupo de pacientes diagnosticados de SCA tratados con angioplastia con implante de uno o más stents liberadores de fármacos que en un grupo de pacientes diagnosticados de SCA tratados con stents convencionales.

2.- Objetivos secundarios:

Analizar en ambos grupos el **porcentaje de estenosis, pérdida luminal tardía y diámetro mínimo luminal** al año.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional transversal en el que se han comparado en dos tiempos fijos dos grupos de pacientes: uno de ellos incluye de forma prospectiva a los pacientes diagnosticados de SCA tratados con angioplastia con implante de uno o más stents liberadores de fármacos (Cypher® o Taxus®); el otro grupo incluye de forma retrospectiva a los pacientes diagnosticados de SCA tratados con stents convencionales en un período inmediatamente anterior al inicio de este estudio.

Ambito del estudio

El estudio se ha realizado en el Servicio de Cardiología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, que en virtud del Convenio de Colaboración con la Consellería de Sanitat y Consúm de fecha 1 de marzo de 1994, atiende a las necesidades de asistencia sanitaria pública especializada hospitalaria, de un área metropolitana (Área de Salud 08 que cuenta con 326.667 habitantes, dependiendo de él 15 zonas básicas de salud, además de ser centro de referencia de las áreas de salud 07 (Hospital de Requena, 48.691 habitantes) y 13 (Hospital de Xátiva, 177.918 habitantes).

Selección de pacientes

Los pacientes fueron considerados elegibles cuando habían sido diagnosticados de SCA (angina inestable / IAM) y habían sido tratados con angioplastia con implante de uno o más stents liberadores de fármacos (Cypher® o Taxus®). Este grupo se compara con otro grupo de pacientes consecutivos de similares características, tratados con stents convencionales en un período inmediatamente anterior al inicio del estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (es decir, angina inestable o IAM sin onda Q), o con SCA con elevación del segmento ST, tratados con angioplastia con implante de uno o más stents.
- Edad comprendida entre 18 y 85 años.
- Lesiones "de novo" o reestenosis.
- Consentimiento informado por escrito
- Disponibilidad para someterse al protocolo del seguimiento clínico y angiográfico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con angina estable.
- Diámetro del vaso de referencia $\leq 2,5$ mm y $\geq 4,0$ mm (por no haber stents liberadores de fármacos de menor o mayor tamaños).
- Enfermedad de tronco común de la coronaria izquierda.
- Pacientes con shock cardiogénico.
- Contraindicaciones o alergia a AAS, tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina) o heparina.
- Diátesis hemorrágica activa.
- Enfermedad concurrente grave con mortalidad esperada en los 12 meses siguientes.
- Embarazo o lactancia.

Infraestructura

El servicio de Cardiología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia cuenta con la infraestructura necesaria para el tratamiento de pacientes con SCA. Posee una Unidad Coronaria dependiente del propio servicio y una Unidad de Hemodinámica con amplia experiencia en cardiología intervencionista, y con sala digital (Siemens, Coroskop Plus), donde se ha realizado la evaluación angiográfica basal, inmediatamente tras el procedimiento y durante el seguimiento.

El seguimiento clínico tras el alta hospitalaria se ha realizado en una unidad de consultas externas específica creada para estas revisiones.

Angiografía coronaria

Las angiografías coronarias se han realizado con la técnica habitual de nuestro laboratorio. En cada paciente se han obtenido tres angiogramas coronarios: uno de ellos basal, previo al procedimiento de la intervención coronaria percutánea (ICP), un segundo realizado inmediatamente después del implante del stent, previamente a la retirada del catéter guía, con el fin de evaluar el resultado final y el tercer angiograma el realizado en el control de seguimiento después del año.

Todos los angiogramas utilizados para el análisis se obtuvieron tras administración de 0,2 mg de nitroglicerina intracoronaria y utilizando el intensificador de 17 cm.

En la angiografía basal se debía seleccionar una proyección que identificara la estenosis en su mayor intensidad. Esta proyección fue la misma proyección que se utilizó en la angiografía posterior al procedimiento y en el control angiográfico después del año.

Otros angiogramas no contemplados en el protocolo se han admitido en base a indicaciones clínicas, principalmente por recurrencia de isquemia, antes de finalizar el periodo de seguimiento.

El archivo de las imágenes angiográficas se ha realizado en CD-R formato DICOM.

Procedimiento de angioplastia

El procedimiento de angioplastia coronaria e implante de stents fue realizado de acuerdo a las técnicas habituales de nuestro laboratorio siguiendo las normas generalmente aceptadas.

En la mayoría de los casos la lesión fue predilatada con balones de menor tamaño al diámetro de la arteria y solo en el caso de estenosis moderadas no se realizó predilatación implantando directamente el stent. En los casos en los que la expansión del stent no fue óptima, se practicó post-dilatación a alta presión con balones no distensibles. Se implantaron stents múltiples siempre que se consideró necesario para cubrir la lesión en toda su extensión o en caso de aparición de disecciones fuera de los márgenes del stent.

La ecografía intravascular fue utilizada en una minoría de casos a criterio del médico hemodinamista.

Tratamiento antiagregante y antitrombótico

Durante el procedimiento se administró heparina no fraccionada a dosis de 100 UI/Kg. o 70 UI/ Kg. si se administró conjuntamente con inhibidores IIb/IIIa, para mantener un ACT (*activated clotting time*) superior a 250 y 200 segundos respectivamente. Todos los pacientes recibieron además AAS (500 mg intravenoso durante el procedimiento e indefinidamente 100- 200 mg / 24 horas) y clopidogrel (75 mg. durante por lo menos 3 días antes o una dosis de carga de 300 mg inmediatamente al acabar el procedimiento, seguido por 75 mg/ 24 horas durante 1 año). En los casos que llegaron al laboratorio de cateterismo bajo tratamiento con tirofiban este se mantuvo durante las 24 horas posteriores al procedimiento. En el resto de pacientes la utilización de IIb /IIIa fue a criterio del hemodinamista.

Procedimiento post- intervención

Finalizado el procedimiento los pacientes pasaron a sala o a la unidad coronaria dependiendo de su situación clínica. Los introductores arteriales fueron retirados 4-5 horas después de finalizado el procedimiento.

En todos los casos a las 12 horas del procedimiento se realizó un electrocardiograma y determinaciones de CK y Troponina con la finalidad de detectar la aparición de nuevas ondas Q o una elevación de los marcadores de daño miocárdico.

Seguimiento

Los pacientes fueron evaluados mediante visitas programadas en una consulta específica de hemodinámica. Las evaluaciones clínicas se realizaron a los 30 días, 6 meses y 1 año tras el procedimiento. En los casos de recurrencia de angina se realizó un test de esfuerzo con treadmill según el protocolo de Bruce con la intención de detectar isquemia.

Posteriormente los pacientes fueron dados de alta para continuar sus revisiones con sus especialistas de área, o en las consultas externas del servicio de cardiología.

El control angiográfico se realizó a partir del año (entre los 12-15 meses post-procedimiento). Solo en los casos con recurrencia de síntomas la angiografía fue realizada más precozmente. Sin embargo, en estos casos, si en la angiografía no se observó reestenosis, la angiografía de control fue realizada igualmente después del año.

Fuentes de información

Los valores de las variables se han recogido a partir de las historias clínicas y de las imágenes angiográficas registrados en formato digital (CD) y analizadas mediante el programa QCA de detección automática de bordes.

Análisis angiográfico

Los datos angiográficos se han obtenido de la coronariografía antes del procedimiento, a la finalización del mismo y de la practicada durante el seguimiento. Se han estudiado los datos obtenidos de la zona “intra-stent” (que incluye únicamente el segmento cubierto por el stent) y de la zona “intra-segmento” (que abarca el segmento

cubierto con stent y los 5 mm de vaso proximal y distal al stent). Dicha evaluación se ha realizado mediante un programa informático de cuantificación angiográfica con detección automática de bordes (*Quantitative Coronary Angiography- QCA-*) de Siemens. (ANEXO 1).

En cada angiograma se cuantificó el diámetro de referencia de la arteria tratada, el diámetro luminal mínimo y medio, la longitud de la lesión y el porcentaje de estenosis.

Variables de estudio

Se han evaluado variables demográficas, clínicas y angiográficas, tanto basales como durante el seguimiento que se han recogido en una base de datos realizada en el programa FileMaker Pro 5. (ANEXO 2).

1.- Variables demográficas:

- edad (variable cuantitativa, en años), sexo (variable cualitativa binaria, hombre / mujer).

2.- Variables Clínicas:

- Principal: efecto adverso mayor combinado (MACE) definido como: muerte, IAM no fatal (Q y no Q) y necesidad de nueva revascularización. Se ha cuantificado como variable cualitativa binaria (ausente/presente) y se ha recogido a tiempo 0 (en las primeras 24 horas tras el procedimiento) y a los 30 días, 6 y 12 meses.

- Secundarias: trombosis agudas, subagudas y tardías del stent. Se han cuantificado como variable cualitativa binaria (ausente/presente) y se han recogido las agudas en las primeras 24 horas tras el procedimiento, las subagudas entre el 1º y el 30º día tras el procedimiento y las tardías las que ocurrían más allá del día 30.

3.- Variables Angiográficas (basales, post-procedimiento y en el seguimiento):

- Principal: Reestenosis. Se ha cuantificado como variable cualitativa binaria (ausente/presente) y se ha recogido a tiempo 0 (en las primeras 24 horas tras el procedimiento) y al año.

- Secundarias: Pérdida luminal tardía, Diámetro mínimo luminal, Porcentaje de estenosis. Las dos primeras se han cuantificado como variables continuas en milímetros dando los valores absolutos y relativos; y como porcentaje, la tercera. Se han recogido a tiempo 0 (en las primeras 24 horas tras el procedimiento) y al año.

4.- Variables relacionadas con el efecto a medir:

- *Clínicas:*

- Factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia).
- Valor creatinina en plasma
- ACTP o cirugía coronaria previa.
- IAM previo.
- Síndrome coronario por el que se realiza el procedimiento (SCA sin elevación del ST o con elevación del ST).
- Tipo de angina inestable (clasificación de Braunwald) (24).
- Utilización de inhibidores de la GP IIb/IIIa
- Pico de CK y troponina post procedimiento

- *Angiográficas:*

- Número de vasos enfermos
- Arteria coronaria responsable del SCA. Segmento coronario según la clasificación BARI (144).
- Longitud de la estenosis.
- Tipo de estenosis según clasificación de ACC& AHA (145) (ANEXO 3).
- Diámetro del vaso de referencia.
- Diámetro mínimo y medio

- *Del procedimiento:*

- Predilatación
- Tipo de stent
- Diámetro de stent
- Longitud stent
- Presión máxima
- Número de stents

Definiciones

La *codificación de los factores de riesgo* se establece de acuerdo con la historia conocida por el propio paciente o su familia. *Factores de riesgo*: Diabetes. Hipertensión. Hipercolesterolemia. Tabaco. Arteriopatía. *Historia previa de cardiopatía*: Cardiopatía isquémica conocida. Infarto miocardio previo. ACTP previa. Cirugía coronaria previa.

Se ha definido *IAM Q* por la aparición de nuevas ondas Q diagnósticas al menos en dos derivaciones contiguas en el ECG con elevación de la fracción de creatinfosfoquinasa específica (CPK/ MB).

Se ha considerado *Infarto no Q* a una clínica sugestiva con elevación de los niveles de CPK y CPK-MB por encima del doble del rango habitual del laboratorio, con ausencia de nuevas ondas Q en el ECG.

Se ha definido como *recurrencia de isquemia* a la aparición de angina asociada a cambios del segmento ST/T o a una prueba de esfuerzo positiva clínica o electrocardiográficamente, según los criterios comúnmente aceptados.

Se ha definido como *nueva revascularización* sobre la lesión culpable (**TLR**) a la necesidad de la reintervención, ya sea quirúrgica o percutánea motivada por una pérdida luminal significativa que origine una reestenosis $\geq 50\%$, de la lesión previamente tratada con éxito.

La *trombosis de stent* se ha definido como un SCA con documentación angiográfica de oclusión completa o trombo limitante del flujo en el vaso previamente tratado exitosamente con implante de stent o, en la ausencia de confirmación angiográfica, la presencia de IAM en la distribución del vaso tratado. Puede ser *aguda* (en las primeras 24 horas tras el procedimiento), *subaguda* (entre el 1º y el 30º día tras el procedimiento) y *tardía* (más allá del día 30)

Se ha considerado como *Diámetro de Referencia* a la media de los diámetros de los segmentos de apariencia normal proximal y distal a la lesión.

Se ha considerado *Diámetro Mínimo Luminal* al diámetro del vaso en el punto de mayor estenosis.

El *Porcentaje de Estenosis* se ha definido como el diámetro mínimo luminal con respecto al diámetro de referencia expresado en porcentaje.

La *Pérdida Luminal Tardía* se ha definido como diferencia entre el diámetro mínimo luminal inmediato post-intervención y el diámetro mínimo luminal en el seguimiento.

Se ha definido *Reestenosis* a la presencia de una estenosis igual o mayor al 50% del diámetro luminal de la arteria, a nivel del segmento tratado (el cubierto con stent y los 5 mm de vaso proximal y distal al stent) en el seguimiento angiográfico.

Los *patrones de reestenosis* se han definido de acuerdo con la clasificación de Mehran et al. (116) (ANEXO 4):

- según su longitud: focal (< 10 mm), difusa (≥ 10 mm)
- según su localización: intra-stent, de bordes, proliferativa (cuando la reestenosis es intra-stent pero afecta también a los márgenes de vaso proximal y/o distal al stent).

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se calculó partiendo de que en los stents convencionales la reestenosis es del 15 al 30 % y del 5 al 8% en los liberadores de fármacos. Calculado para un error $\alpha = 0,05$ unilateral (puesto que se considera posible que la tasa de reestenosis disminuya entre los que se les pone stents liberadores), potencia $(1-\beta) = 0,80$ el tamaño de la muestra fue de 110 pacientes en cada grupo. En el caso de que se hubieran producido pérdidas durante el seguimiento, asumidas éstas en un 10%, el número de pacientes ajustado sería de 122 por grupo.

Los resultados se presentan en forma de tablas y figuras mediante el programa informático Microsoft Word 2000. La base de datos se ha elaborado en el programa FileMaker Pro 5 y el análisis estadístico en la aplicación SPSS.

Se garantiza que se han salvaguardado la confidencialidad de los datos.

Se ha realizado inicialmente un análisis descriptivo de la muestra y de ambos grupos proporcionando la distribución de frecuencias de las variables cualitativas, las variables cuantitativas se han analizado mediante las medidas de centralización (media y mediana) y de dispersión (desviación típica y rango). Se ha empleado la prueba de Kolmogorov-Smirnov para estimar la distribución normal de las mismas.

El análisis de la eficacia de la intervención ha consistido en una exposición descriptiva de los datos recogidos en las distintas visitas y en el control angiográfico. Se han realizado contrastes entre visitas con las principales variables de evaluación (MACE, reestenosis,...), utilizando la prueba de Chi cuadrado (McNemar si se comparan datos apareados) para las variables categóricas; y las pruebas ANOVA y t de Student con las continuas, para muestras apareadas o independientes (según proceda y si tienen distribución normal, sino se han utilizado pruebas no paramétricas Wilcoxon o U de Mann-Whitney, respectivamente). Las asociaciones se consideraron estadísticamente significativas ante un valor de P inferior a 0,05. Los intervalos se expresan con un intervalo de confianza del 95%. Se ha utilizado el método de Kaplan-Meier para analizar el tiempo libre de acontecimientos adversos en el período de seguimiento y el test de rangos logarítmicos para comparar las curvas de los diferentes grupos.

Resultados

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Desde Enero 2003 hasta Abril de 2004, un total de 583 pacientes con síndrome coronario agudo fueron atendidos en nuestro hospital. De ellos, 145 pacientes que fueron sometidos a intervencionismo coronario con implante de uno o más stents liberadores de fármacos constituyen nuestro grupo de estudio (Grupo SLF).

Este grupo lo comparamos con otro grupo de 138 pacientes de similares características, que fueron tratados con stents convencionales en un período anterior (Grupo SC) y que pertenecían a protocolos que incluyeran un seguimiento angiográfico tardío.

Los pacientes procedían un 41 % de la Unidad Coronaria o UCI, un 41% de la sala de hospitalización y un 18 % directamente del Servicio de Urgencias. En la figura 21 se muestra el origen de los pacientes en cada grupo.

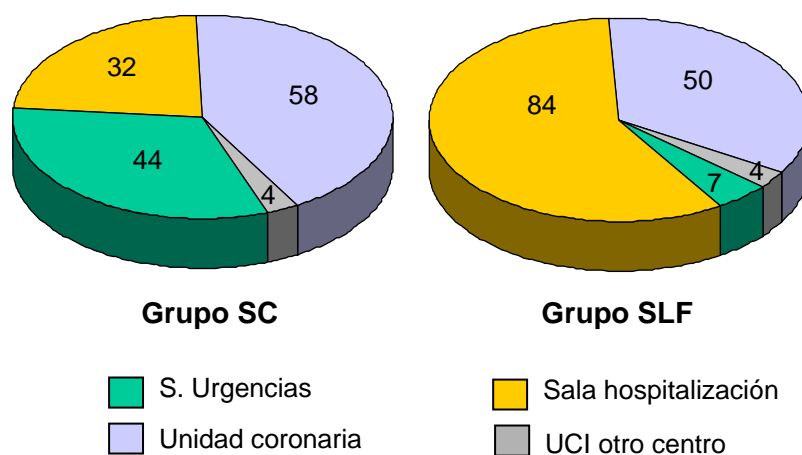


Figura 21.- Procedencia de los pacientes en el grupo de estudio (SLF) y el grupo control (SC)

El motivo para indicar la ICP fue:

	<u>Grupo control</u>	<u>Grupo SLF</u>
- SCA sin elevación ST.....	59 (43 %)	84 (58 %)
- SCA con elevación ST	79 (57 %)	61 (42 %)
- Angioplastia primaria	68 (49 %)	9 (6 %)
- Angioplastia de rescate	3 (2 %)	10 (7 %)
- Angioplastia diferida	8 (6 %)	42 (29 %)

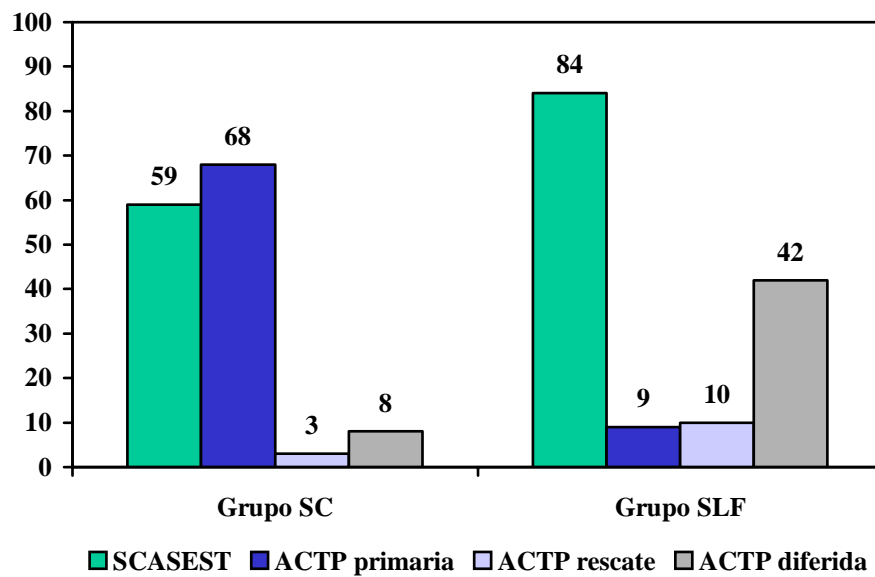


Figura 22.- Motivo de indicación de la ICP en el grupo de estudio (SLF) y el grupo control (SC)

Características basales

Las *características clínicas* de los pacientes de los 283 pacientes incluidos en el presente trabajo se describen en la Tabla 1. La edad media fue de 60 ± 12 años, predominando el sexo masculino (80 %). La incidencia de diabetes fue del 24 %. Un 51,6 % de los pacientes tenían angina inestable y 58 % un infarto reciente (durante el mes previo), de estos últimos en un 31% el infarto había ocurrido en las 48 horas previas.

Al comparar el grupo de estudio (SLF) con el grupo control (SC), no se apreciaron diferencias significativas en las características basales excepto una mayor prevalencia de angioplastia previa y menos infartos recientes (< 1 mes) en el grupo SLF.

Tabla 1 . Características clínicas basales de los pacientes tratados con stents convencionales versus los pacientes tratados con stents liberadores de fármacos.

	SC (n=138)	SLF (n=145)	Valor p
Edad media (años) \pm DS (rango)	62 \pm 12 (31-83)	61 \pm 11 (28-80)	0,11
Varones	115 (83 %)	113 (78 %)	0,25
Fumadores activos	77 (55,8 %)	67 (46,2 %)	0,10
Hipertensión arterial	65 (47,1 %)	80 (55,2 %)	0,17
Hipercolesterolemia	65 (47,1 %)	80 (55,2 %)	0,17
Diabetes mellitus	30 (21,7 %)	38 (26,2 %)	0,37
Creatinina sérica > 1,3 mg/dl	15 (10,9 %)	16 (11 %)	0,96
Infarto de miocardio previo	19 (13,8 %)	32 (22,1 %)	0,06
Cirugía coronaria previa	2 (1,4 %)	8 (5,5 %)	0,06
ACTP previa	9 (6,5 %)	24 (16,6 %)	0,009
Infarto reciente (< 1 mes)	91 (65,9 %)	75 (51,7 %)	0,01
Presentación clínica			
SCASEST	59 (42,7 %)	84 (57,9 %)	0,004
SCAEST	79 (57,3 %)	61 (42,1 %)	0,004
ACTP primaria	68 (49,2 %)	9 (6,2 %)	0,001
ACTP rescate	3 (2,1 %)	10 (6,9 %)	0,12
ACTP diferida	8 (5,8 %)	42 (28,9 %)	0,001

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DS: desviación estándar; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación ST; SCAEST: síndrome coronario agudo con elevación ST.

La indicación de angioplastia primaria fue menos frecuente en el grupo SLF y por el contrario fue más frecuente la indicación por SCASEST y la angioplastia diferida en el contexto del IAM.

Características angiográficas

La angiografía se realizó utilizando como vía de acceso la arteria femoral derecha en el 96,8 %, la femoral izquierda en un 2,1 % y la humeral derecha en un 1,1% de pacientes. En la tabla 2 se exponen las características angiográficas de los pacientes.

Tabla 2 . Características angiográficas de los pacientes tratados con stents convencionales versus los pacientes tratados con stents liberadores de fármacos.

	SC (n=138)	SLF (n=145)	Valor p
Número vasos enfermos			
Un vaso	68 (49,3 %)	76 (52,4 %)	0,59
Dos vasos	46 (33,3 %)	46 (31,7 %)	0,77
Tres vasos	24 (17,4 %)	23 (15,9 %)	0,73
Fracción eyección	57±12	60±12	0,87
Vasos tratados	157	176	---
Descendente anterior	82 (52,2 %)	107 (60,8 %)	0,11
Circunfleja	26 (16,6 %)	21 (11,9 %)	0,22
Coronaria derecha	49 (31,2 %)	44 (25 %)	0,20
Injerto safena	0	4 (2,3 %)	0,06
Tipo de lesión (ACC/AHA)			
Tipo A	13 (8,3 %)	15 (8,5 %)	0,93
Tipo B1	66 (42 %)	42 (23,9 %)	0,001
Tipo B2	58 (36,9 %)	72 (40,9 %)	0,46
Tipo C	20 (12,7 %)	47 (26,7 %)	0,002
Reestenosis	1 (0,6 %)	19 (10,8 %)	0,001
Bifurcación	12 (7,6 %)	27 (15,3 %)	0,02
Localización ostial	5 (3,6 %)	9 (6,2 %)	0,31
Oclusión total crónica	11 (8 %)	14 (9,7 %)	0,61

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos. ACC/AHA: American College Cardiology / American Heart Association.

La lesión responsable del SCA se identificó en el 98,6 % de los casos. En 4 casos (1,4 %) no se identificó con seguridad debido a la existencia de enfermedad multivaso. No se observaron diferencias entre ambos grupos de pacientes en el número de vasos enfermos ni en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

En total se trataron 176 lesiones sobre las que se implantaron uno o más stents liberadores de fármaco. Además en este grupo de SLF se trataron otras 36 lesiones con stents no farmacoadactivos. En el grupo SC se habían tratado 157 lesiones todas ellas con stents convencionales.

El grupo de estudio con SLF, en el 61 % de los casos el vaso tratado fue la arteria descendente anterior, en 25 % la arteria coronaria derecha, un 12 % la arteria circunfleja y en 4 casos (2,3 %) injertos de safena. El 67,6 % de las lesiones tratadas fueron de tipo B2 y C, con un 16 % de bifurcaciones. En 16 pacientes (11 %) se trató una reestenosis de stent implantado en procedimientos previos.

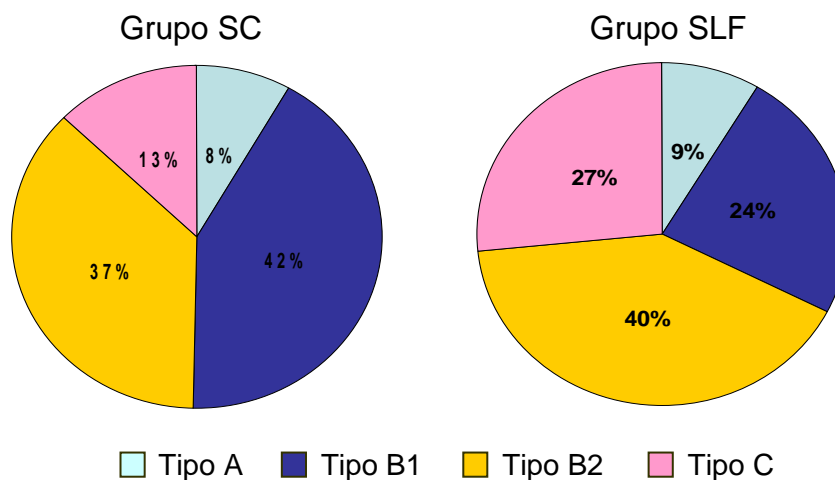


Figura 23.- Tipo de lesiones (ACC/AHA) en el grupo de estudio (SLF) y el grupo control (SC)

Al comparar ambos grupos, observamos que en el grupo SLF las lesiones tratadas mostraron una mayor complejidad con un 27 % lesiones tipo C frente a un 13 % en el grupo SC ($p=0,002$) (Figura 23). También en este grupo SLF se trataron más lesiones bifurcadas (15% vs 8% ; $p=0,02$) y reestenosis de stent (11% vs 0,6 % ; $p= 0,001$).

La **cuantificación angiográfica** (QCA) de las lesiones dio como resultado un diámetro medio del vaso de referencia en el grupo SLF de $2,91 \pm 0,4$ mm. y una longitud media de la lesión de $15,4 \pm 8,5$ mm. En la tabla 3 se exponen los valores basales obtenidos con QCA de las 157 lesiones tratadas con stents convencionales en el grupo SC y de las lesiones 176 lesiones tratadas con stents farmacoactivos en el grupo SLF.

Tabla 3 . Cuantificación angiográfica basal de lesiones en pacientes con stents convencionales versus lesiones tratadas con stents liberadores de fármacos.

	Lesiones SC (n=157)	Lesiones SLF (n=176)	Valor p
Diámetro referencia del vaso (mm)	$3,0 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,4$	0,01
Longitud lesión (mm)	$13,7 \pm 5,5$	$15,4 \pm 8,5$	0,03
Diámetro luminal mínimo (mm)	$0,28 \pm 0,31$	$0,43 \pm 0,35$	0,001
Diámetro vaso < 2,8 mm, (n , %)	21 (13,4 %)	62 (35,2 %)	0,001
Porcentaje estenosis (%)	$90,1 \pm 8,5$	$86,1 \pm 9,4$	0,09

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos.

Como puede observarse, aunque el diámetro luminal mínimo (DLM) obtenido fue menor en el grupo SC, como consecuencia de un mayor porcentaje de ACTP primaria, el grupo SLF tuvo un diámetro de referencia menor ($2,9 \pm 0,4$ vs $3,0 \pm 0,3$; $p=0,01$), y una mayor longitud de lesión tratada ($15,4 \pm 8,5$ vs $13,7 \pm 5,5$; $p=0,03$). En total más de la tercera parte de las lesiones del grupo SLF estaban en vasos de menos de 2,8 mm. frente a poco más del 13 % en el grupo control ($p=0,001$).

RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO

La angioplastia fue realizada con éxito en todos los pacientes. El tiempo medio transcurrido desde el ingreso por SCA hasta la realización del procedimiento fue de $4,6 \pm 3,7$ días. En la tabla 4 se muestran las características y resultados del procedimiento en ambos grupos. En total, en 63,4 % de los casos se trató una sola lesión, en el 29 %

dos, en 5,5% tres lesiones y en 2,1 % cuatro, con una media de $1,69 \pm 0,69$ lesiones tratadas/paciente.

Tabla 4 . Características del procedimiento en pacientes con stents convencionales versus los pacientes tratados con stents liberadores de fármacos.

	SC (n=138)	SLF (n=145)	Valor p
Nº total lesiones tratadas	157	176	---
Intervención en > 1 lesión	19	33	---
Nº stents implantados	183	214	---
Nº stents/lesión	$1,17 \pm 0,4$	$1,22 \pm 0,48$	0,31
Stents solapados (n, (%))	50 (27,3 %)	71 (33,1 %)	0,17
Longitud total cubierta por stent (mm)	$18,8 \pm 8,2$	$22,1 \pm 10$	0,001
Diámetro nominal stent < 3,0 mm	22 (12 %)	58 (27,1 %)	0,001
Longitud cubierta con stent ≥ 30 mm	19 (10,3 %)	34 (15,8 %)	0,04
Implante sin predilatación	19,1 %	39,2 %	0,001
Presión máxima (mmHg)	$13,2 \pm 2,9$	$13,1 \pm 1,8$	0,60
Tipo de stent			
Stent liberador fármaco	---	214	---
Sirolimus	---	152	---
Paclitaxel	---	62	---
Stent convencional	183	---	---
Acero inoxidable	149	---	---
Cromocobalto	17	---	---
Recubrimiento Carbono	17	---	---
Utilización de I Ib/IIIa	24,6 %	60,7 %	0,001

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos.

En el grupo SLF el número de stents liberadores de fármaco implantados fue de 214 con una media de 1,22 stents/lesión. Se realizó predilatación con balón en el 60% de los casos. Una tercera parte de los stents (33,1 %) fueron solapados con otro stent. La

longitud total cubierta por stents por paciente fue de 22 ± 10 mm. Como ya se ha comentado previamente 36 lesiones del grupo SLF fueron tratadas con stent convencional, aunque en todos estos casos sobre vasos diferentes.

En el grupo SLF se implantaron los siguientes modelos de stents recubiertos de fármacos: 152 Cypher (Cordis. Johnson & Johnson Interventional Systems CO. Nueva Jersey. EEUU) y 62 Taxus (Boston Scientific International, Natick, MA. EEUU).

En el grupo control se habían implantado un total de 183 stent de los siguientes modelos: 20 Bard XT (Bard Ireland Ltd. Galway. Ireland); 20 Coroflex (B Braun, Melsunge, Germany); 37 NIR (Medinol/Scimed Life Systems, MapleGrove, Minnesota, EEUU); 17 Carbostent (Sorin Group. Saluggia, Italy); 18 Cross-Flex (Cordis, Johnson & Johnson Company); 10 Diamond (Phytis Medical Devices, Berlin, Germany); 18 BX-Velocity (Cordis Johnson & Johnson Company); 26 Multi-Link (Guidant Corporation, Indianapolis, EEUU); 7 Multi-Link Vision (Guidant Corporation. Indianapolis. EEUU); 10 Driver (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, EEUU).

Al comparar el grupo de estudio con el grupo control no se observan diferencias en el número de stents implantados por lesión (1,22 vs 1,17 $p=ns$). Sin embargo si se aprecia en el grupo de SLF una mayor longitud de segmento cubierto por stent (22 mm vs 18 mm; $p=0,001$), con mayor número de casos en los que el segmento tratado fue mayor a 30 mm (15,8 % vs 10,3%; $p=0,04$). También evidenciamos mayor número de casos en los que se implantaron stents de menos de 3,0 mm de diámetro nominal (27% vs 12 %; $p=0,001$).

La administración de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa fue más frecuente en el grupo SLF que en el grupo control (60% vs 24%; $p=,001$). En el grupo SLF 45% de los casos recibieron abciximab y un 16% tirofiban. En el grupo SC 20,3% abciximab y 2,3% tirofiban.

Los valores de la *cuantificación angiográfica post-intervención* se muestran en la Tabla 5. No se observaron diferencias entre ambos grupos en los valores del DLM ni en el % de estenosis residual obtenidos tras el implante de stent.

Tabla 5 . Cuantificación angiográfica post- procedimiento de lesiones en pacientes con stents convencionales versus lesiones tratadas con stents liberadores de fármacos.

	Lesiones SC (n=157)	Lesiones SLF (n=176)	Valor p
DLM post-procedimiento (mm)	2,83 ± 1,36	2,71 ± 1,96	0,47
Porcentaje estenosis residual (%)	12,55 ± 4,7	11,38 ± 6,2	0,06

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DLM: diámetro luminal mínimo.

Comparando los valores pre y post procedimiento, observamos que la ganancia angiográfica obtenida en el DLM y en el porcentaje de estenosis tras el implante del stents fue similar en ambos grupos (Figura 24).

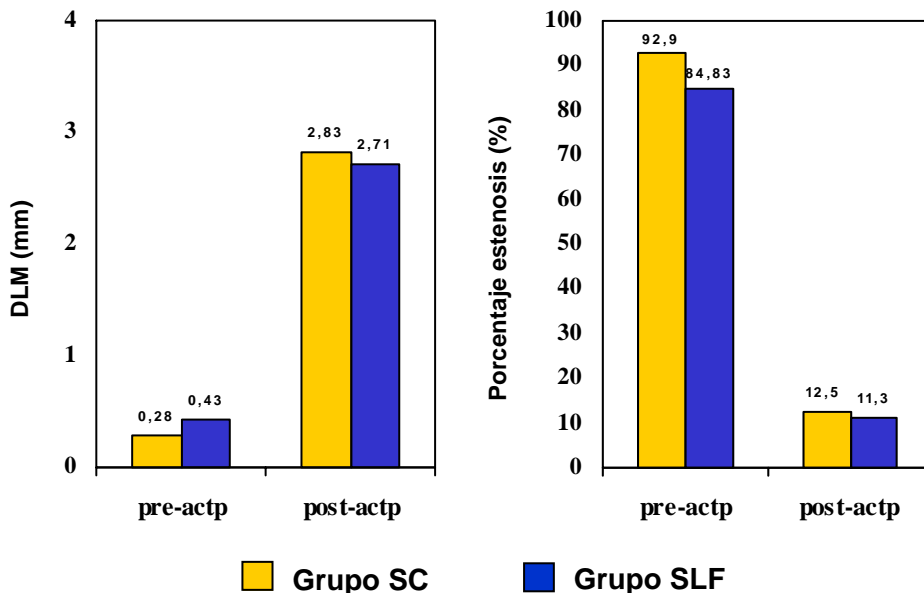


Figura 24.- Diámetro luminal mínimo (DLM) y porcentaje de estenosis obtenidos de la cuantificación angiográfica inicial y post-procedimiento en ambos grupos.

SEGUIMIENTO CLÍNICO

RESULTADOS PRECOCES (30 DIAS)

No hubo diferencias entre ambos grupos en la incidencia de eventos adversos mayores durante el primer mes de seguimiento (5,1 % vs 2,1 % ; p=0,17). En la tabla 6 se exponen los eventos acaecidos durante la estancia hospitalaria y hasta los primeros 30 días post-procedimiento, disponible en todos los pacientes.

	SC (n=138)	SLF (n=145)	Valor p
Muerte	2 (1,4 %)	0	0,14
Muerte intrahospitalaria	2	0	---
IAM no fatal	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)	0,96
Onda Q	1	1	---
Sin onda Q	1	1	---
Necesidad revascularización	4 (2,9 %)	3 (2 %)	0,29
Nueva ACTP sobre lesión diana	3 (2,2 %)	3 (2 %)	---
Nueva ACTP otra lesión	1	0	---
Cirugía	0	0	---
Recurrencia de angina	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)	0,96
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización)	7 (5,1 %)	3 (2,1 %)	0,17
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización, recurrencia angina)	9 (6,5 %)	5 (3,4 %)	0,23

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos.

Las dos muertes del primer mes en el grupo control acaecieron durante la estancia hospitalaria en pacientes que se presentaron con IAM con elevación de ST y fueron sometidos a ACTP primaria. En ambos casos la causa de muerte fue el shock cardiogénico, un paciente falleció el primer día de evolución y el otro en el octavo día.

Los niveles máximos de troponina T en los casos de SCASEST fue similar para ambos grupos ($0,55 \pm 1,89$ vs $0,51 \pm 0,6$ UL). En el grupo SLF, un 33% de los pacientes con diagnóstico de SCASEST mostró elevación significativa de Tn T. En los pacientes con infarto agudo de miocardio, el pico de CPK alcanzado tampoco mostró diferencias entre ambos grupos (1951 ± 1469 vs 1981 ± 1242 ; $p=0,79$).

La necesidad de una nueva revascularización en este período fue del 2 % en el grupo SLF y del 2,9 % en el grupo SC. Un caso del grupo SC fue sometido a ACTP de otra lesión antes del alta. Los 3 casos del grupo SLF y los otros 3 del grupo SC que necesitaron una nueva ACTP fueron como consecuencia de trombosis aguda o subaguda de stent. Ningún paciente fue sometido a revascularización quirúrgica durante el primer mes de seguimiento.

Trombosis aguda y subaguda del stent

Durante el primer mes se registraron entre ambos grupos un total 6 *trombosis de stent* angiográficamente documentadas: 3 de ellas ocurrieron en stents convencionales y 3 en stents liberadores de fármacos, lo que supone una incidencia del 2,2 % y 2,1 % respectivamente ($p= ns$).

En 5 casos la trombosis de stent se produjo en el contexto de un IAM con elevación ST reciente: en uno el stent se había implantado durante una ACTP primaria, en otro durante una ACTP de rescate y en 3 de ellos en una ACTP diferida en pacientes con IAM en la semana previa. Sólo 1 caso de trombosis de stent ocurrió en un paciente con SCASEST.

Dos de las trombosis fueron agudas pues acontecieron el mismo día del procedimiento y las otras cuatro subagudas. Todas ellas ocurrieron en la primera semana tras el procedimiento con una mediana de 3 días.

En la tabla 7 se muestran las características clínicas y el tiempo del evento en cada uno de los casos.

Tabla 7 . Características clínicas y angiográficas de los pacientes con trombosis de stent en seguimiento a 30 días (n = 6)

Sexo	Edad (años)	Arteria	DR (mm)	FE (%)	nºstents	Tipo stent	Díam. (mm)	Long. (mm)	Iib/IIIa	Tiempo (días)
V	83	Cx	2,33	55	2	SC	2,5	20	si	3
V	56	DA	2,9	56	1	SC	3,0	26	no	3
V	49	DA	2,5	53	1	SC	2,5	12	si	3
V	53	DA	2,85	38	3	Sirolimus	3,0	39	no	1
V	47	Cx	2,67	37	1	Paclitaxel	2,75	16	no	1
V	39	CD	2,57	53	2	Sirolimus	2,75	61	si	7

DR: diámetro referencia de arteria; FE: fracción eyección; Díam: diámetro nominal de stent; Long.: Longitud total de stent; SC: stent convencional no liberador de fármaco.

Las trombosis de stent en el grupo de SLF ocurrieron, 2 sobre stents de sirolimus y 1 sobre un stent de paclitaxel.

En todos los casos se había administrado doble terapia antiplaquetaria con clopidogrel y aspirina. En estos pacientes con trombosis de stent, sólo hubo un abandono de tratamiento, un paciente dado de alta que dejó de tomar el clopidogrel por

molestias gástricas y reingreso con a las 48 horas del abandono con un SCAEST (trombosis a los 7 días post-procedimiento).

En todos los casos se consiguió restaurar de nuevo el flujo con una nueva ACTP. Ninguno de los 6 casos con trombosis de stent falleció como consecuencia de la trombosis de stent y solo 2 pacientes mostraron elevación significativa de CPK sin que ninguno desarrolle nuevas ondas Q.

La longitud de vaso cubierta por stents fue en los casos que sufrieron trombosis de stent de $30,6 \pm 19,5$ mm frente a $20,5 \pm 9,1$ mm en aquellos casos que no la sufrieron ($p=0,01$). No hubo diferencias en el diámetro del stent entre los pacientes con trombosis y los que no la tuvieron ($2,91 \pm 0,37$ vs $3,03 \pm 0,33$, $p=0,40$).

Las variables relacionadas con una mayor posibilidad de sufrir trombosis de stent fueron el implante del stent en casos con SCAEST y la longitud total cubierta por stent (Figura 25).

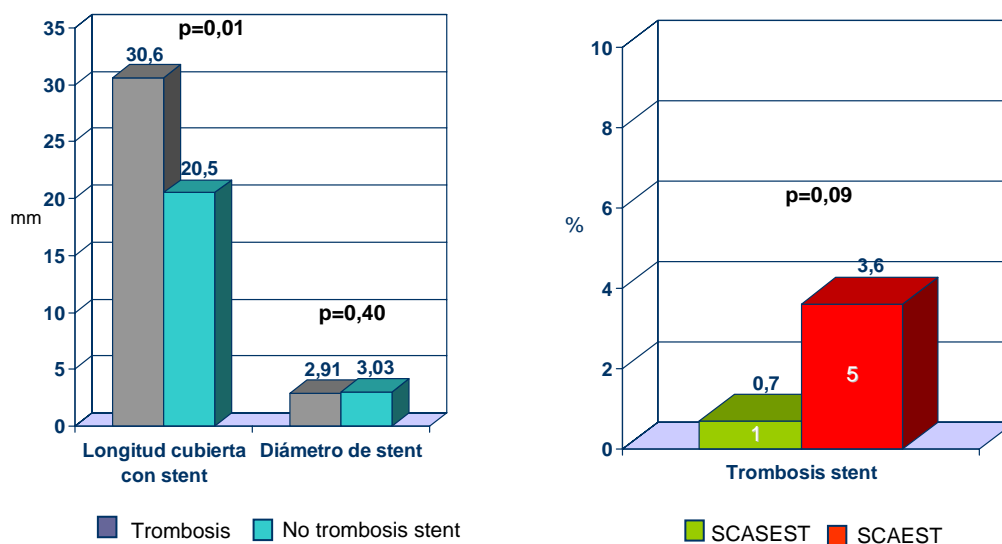


Figura 25.- Longitud cubierta por stent y diámetro del stent en pacientes con trombosis y sin trombosis de stent (gráfico izquierda). Incidencia de trombosis de stent dependiendo del tipo de SCA (gráfico derecha).

RESULTADOS CLINICOS A LOS 6 MESES

El seguimiento a los 6 meses se realizó en todos los pacientes. No se registraron diferencias entre ambos grupos en las tasas de mortalidad y de infarto. La recurrencia de angina fue mayor en el grupo SC aunque sin significación estadística. Sí que hubo una mayor incidencia de eventos adversos mayores combinados en el grupo SC (11,6 % vs 4,8 %; p=0,03) a expensas, fundamentalmente, de una mayor necesidad de nueva revascularización (8% vs 2,8%; p=0,03). En total se realizó revascularización sobre el vaso diana en el 2,8 % de pacientes del grupo SLF y un 11% del grupo SC. En la tabla 8 se muestran los eventos adversos acumulados durante los seis primeros meses de seguimiento.

Tabla 8 . Eventos adversos acumulados a los 6 meses de seguimiento			
	SC (n=138)	SLF (n=145)	Valor p
Muerte	3 (2,2 %)	2 (1,4 %)	0,61
IAM no fatal	4 (2,9 %)	3 (2,1 %)	0,65
Necesidad revascularización	12 (8,7 %)	4 (2,8 %)	0,03
Nueva ACTP sobre lesión diana	9	3	---
Nueva ACTP otra lesión	1	0	---
Cirugía	2	1	---
TLR	11 (8 %)	4 (2,8 %)	0,05
Recurrencia de angina	12 (8,7 %)	7 (4,8 %)	0,19
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización)	16 (11,6 %)	7 (4,8 %)	0,03
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización, recurrencia angina)	23 (16,7 %)	13 (9,0 %)	0,05

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; TLR: revascularización con ACTP o cirugía del vaso diana.

RESULTADOS CLINICOS AL AÑO

En la tabla 9 se describen todos los acontecimientos acumulados al año de seguimiento. Del total de pacientes, al año habían fallecido 12 (4,2 %) : 3 del grupo SLF y 9 del grupo SC (2,1 % vs 6,5 %; $p= 0,06$).

Tabla 9 . Eventos adversos acumulados al año de seguimiento			
	SC (n=138)	SLF (n=145)	Valor p
Muerte	9 (6,5 %)	3 (2,1 %)	0,06
IAM no fatal	4 (2,9 %)	5 (3,4 %)	0,36
Onda Q	2 (1,4 %)	2 (1,3 %)	---
Sin onda Q	2 (1,4 %)	3 (2,1 %)	---
Necesidad revascularización	29 (21 %)	14 (9,7 %)	0,008
Nueva ACTP sobre lesión diana	24 (17,4 %)	8 (5,5 %)	---
Nueva ACTP otra lesión	2 (1,4 %)	3 (2,1 %)	---
Cirugía	3 (2,2 %)	3 (2,1 %)	---
TLR	19,6 %	7,6 %	0,003
Recurrencia de angina	20 (14,5 %)	15 (10,3 %)	0,28
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización)	38 (27,5 %)	17 (11,7 %)	0,001
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización, recurrencia angina)	42 (30,4 %)	23 (15,9 %)	0,004

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; TLR: revascularización con ACTP o cirugía del vaso diana.

No se apreciaron diferencias significativas en la recurrencia de angina (14 % vs 10 %; $p= 0,28$) ni en la incidencia de IAM no fatal (2,9 % vs 3,4 %; $p=0,36$). Sin embargo, la necesidad de una nueva revascularización sí mostró diferencias entre los grupos (21 %

en el grupo SC vs 9,7 % en el grupo SLF; $p=0,008$) fundamentalmente a expensas de nueva ACTP sobre la lesión previamente tratada que fue mucho mayor en el grupo SC (17,4 % vs 5,5 %), lo que supuso una reducción relativa del TLR del 61,2 % (Figura 26). La reducción del evento combinado MACE fue del 57,4 % (27,5 % SC vs 11,7 % SLF; $p=0,001$) (Figura 27).

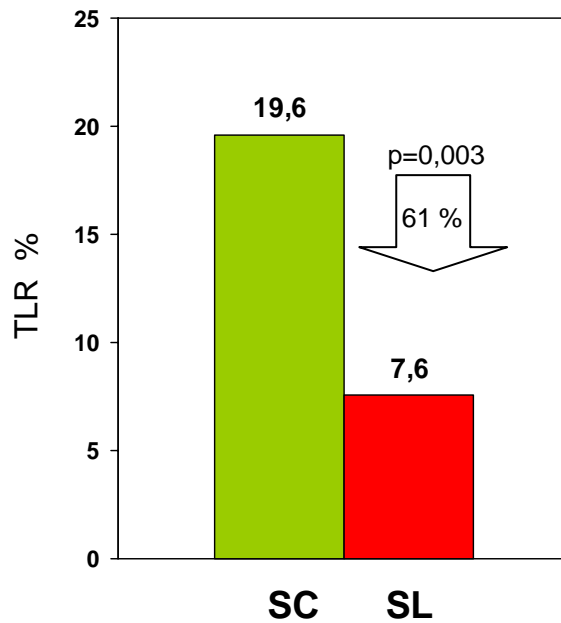


Figura 26.- TLR al año en ambos grupos. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco

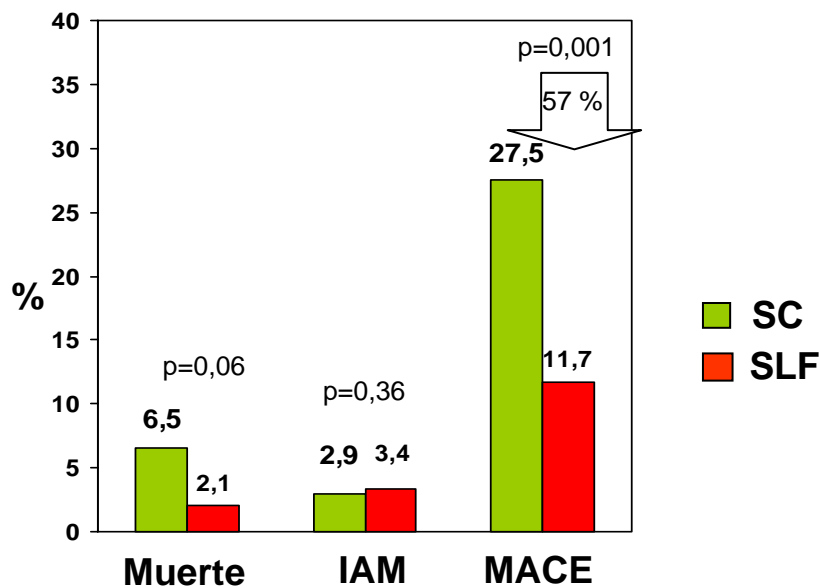


Figura 27.- Muerte, IAM y MACE al año de seguimiento en ambos grupos. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco

Al año, la supervivencia libre de eventos adversos mayores (infarto no fatal y/o necesidad de nueva revascularización) en el grupo SLF fue del 88,3 % frente al 72,5 % en el grupo SC (log rank $p= 0,0006$) (Figura 28).

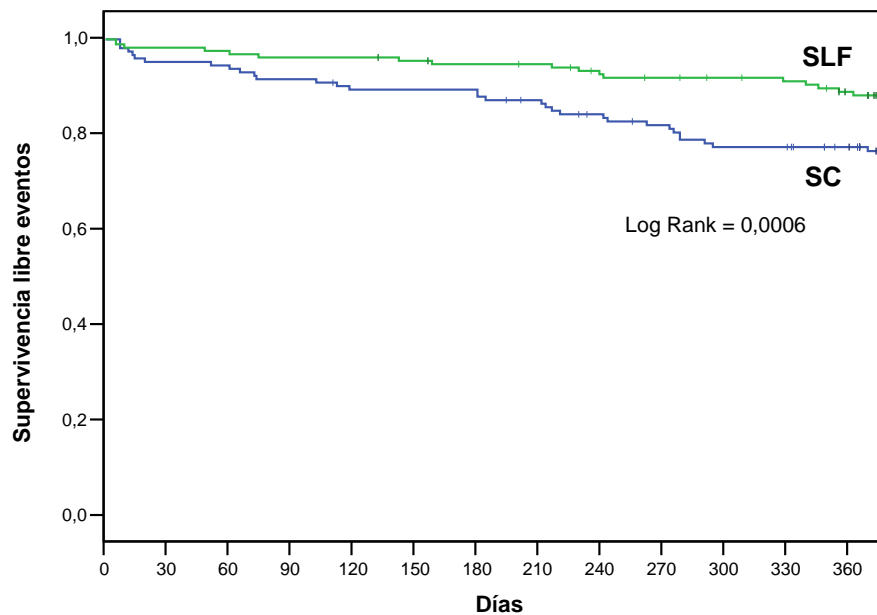


Figura 28.- Curvas Kaplan Meier de supervivencia sin eventos graves (IAM y/o necesidad de nueva revascularización) al año de seguimiento en ambos grupos.

RESULTADOS CLÍNICOS TARDIOS

Al final del estudio, se pudo disponer de un seguimiento clínico completo del 100 % de los pacientes. El tiempo medio de seguimiento fue de 522 días (rango 1-1937 días). En la tabla 10 se exponen los eventos adversos acumulados acaecidos lo largo de todo el período de seguimiento.

Después del año fallecieron sólo 2 pacientes del grupo SC y ninguno del grupo SLF. Así, al final del período de seguimiento la mortalidad del grupo SLF fue significativamente menor (2,1 % vs 8 %; $p=0,02$).

Tabla 10 . Eventos adversos acumulados al final del período de seguimiento

	SC (n=138)	SLF (n=145)	Valor p
Tiempo seguimiento (días)	458 ± 181	561 ± 176	0,001
Muerte	11 (8 %)	3 (2,1 %)	0,02
IAM no fatal	4 (2,9 %)	6 (4,1 %)	0,57
Onda Q	2 (1,5 %)	2 (1,4 %)	---
Sin onda Q	2 (1,5 %)	4 (2,7 %)	---
Necesidad revascularización	36 (26,1 %)	18 (12,4 %)	0,003
Nueva ACTP sobre lesión diana	30 (21,7 %)	10 (6,9 %)	---
Nueva ACTP otra lesión	2 (1,5 %)	3 (2,1 %)	---
Cirugía	4 (2,9 %)	5 (3,4 %)	---
TLR	24,6 %	10,3 %	0,001
Recurrencia de angina	32 (23,2 %)	25 (17,2 %)	0,21
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización)	46 (33,3 %)	22 (15,2 %)	<0,001
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización, recurrencia angina)	54 (39,1 %)	34 (23,4 %)	0,004

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; TLR: revascularización con ACTP o cirugía del vaso diana.

No se observaron diferencias significativas en la recurrencia de angina (23 % vs 17 %; p= 0,21) ni en la incidencia de IAM no fatal (2,9 % vs 4,1 %; p=0,57). Uno de los casos de IAM del grupo SLF fue debido a trombosis tardía de stent (se describe más adelante).

Un 12,4 % pacientes del grupo con SLF necesitaron nuevos procedimientos de revascularización frente a un 26,1 % del grupo SC (p=0,003). Esta reducción fue debida a un menor porcentaje de nueva ACTP sobre la lesión diana por reestenosis de la misma que fue mucho menor en el grupo con SLF (6,9 % vs 21,7 %). Así, la reducción

relativa del TLR del grupo SLF respecto al grupo SC fue del 58,1 %. Además se trataron 5 lesiones de otros vasos, 3 (2,1 %) en el grupo SLF y 2 (1,4 %) en el grupo SC. Nueve pacientes que fueron revascularizados quirúrgicamente (4 en grupo SC y 5 en el grupo SLF) no presentaban reestenosis significativa de la lesión diana.

Al final del período de seguimiento, la supervivencia libre de eventos adversos mayores (infarto no fatal y/o necesidad de nueva revascularización) en el grupo SLF fue del 84,8 % frente al 66,7 % en el grupo SC (log rank $p=0,0001$) (Figura 29).

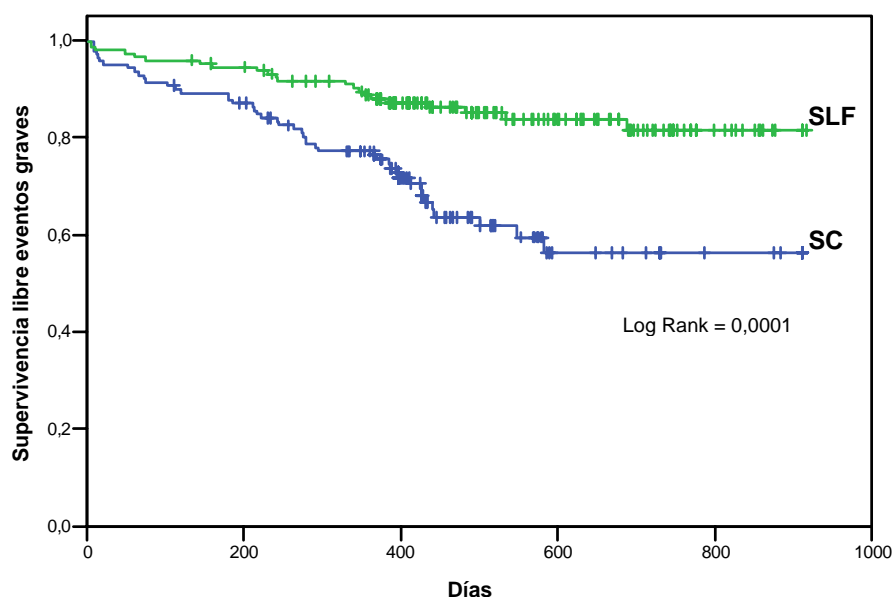


Figura 29.- Curvas Kaplan Meier de supervivencia sin eventos graves (IAM y/o necesidad de nueva revascularización) en ambos grupos al final del período de seguimiento.

Trombosis tardía del stent

Durante el período de seguimiento sólo se registró una trombosis tardía de stent. Ocurrió en un paciente de 45 años del grupo SLF a los 14 meses del implante un stent de sirolimus en la arteria descendente anterior en el contexto de una angina inestable. El paciente había suspendido 15 días antes el tratamiento con clopidogrel. El paciente fue tratado con trombolítico y no desarrollo ondas Q en el ECG. El estudio con IVUS mostró una malposición del stent.

SEGUIMIENTO ANGIOGRAFICO

Se realizó seguimiento angiográfico después del año a 106 pacientes del grupo SLF (74 % del total) con una media de 481 ± 164 días después del procedimiento inicial. En el grupo control SC se dispuso de seguimiento angiográfico en un 70 % de los casos, con una media de 305 ± 222 días. En total se analizaron 131 lesiones del grupo SLF y 101 en el grupo SC.

Los valores de la *cuantificación angiográfica* de ambos grupos de pacientes se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11 . Cuantificación angiográfica en control tardío de lesiones tratadas con stents convencionales versus lesiones tratadas con stents liberadores de fármacos.			
	Lesiones SC (n=101)	Lesiones SLF (n=131)	Valor p
DLM, (mm)	$1,94 \pm 0,91$	$2,40 \pm 1,90$	0,02
DE, (%)	$24,0 \pm 25,0$	$40,8 \pm 25,8$	0,001
Pérdida luminal tardía, (mm)	$0,91 \pm 0,83$	$0,33 \pm 0,88$	0,001
Reestenosis angiográfica (%)	33 %	13,7 %	0,001

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DLM: diámetro luminal mínimo; DE: diámetro estenosis.

La principal variable angiográfica del estudio, la reestenosis, fue significativamente menor en los pacientes del grupo SLF con una tasa del 13,7 % frente a un 33 % en el grupo control ($p < 0,001$), lo que supuso reducción absoluta de reestenosis del 20% y relativa del 58 %.

La pérdida luminal tardía (DLM post-ACTP menos DLM en control tardío) fue casi un 30% menor en el grupo SLF ($0,33$ vs $0,91$; $p = 0,001$). Las figuras 30 y 31 muestran en gráficos los principales objetivos angiográficos del estudio.

El resto de variables angiográficas analizadas fueron también favorables para el grupo SLF.

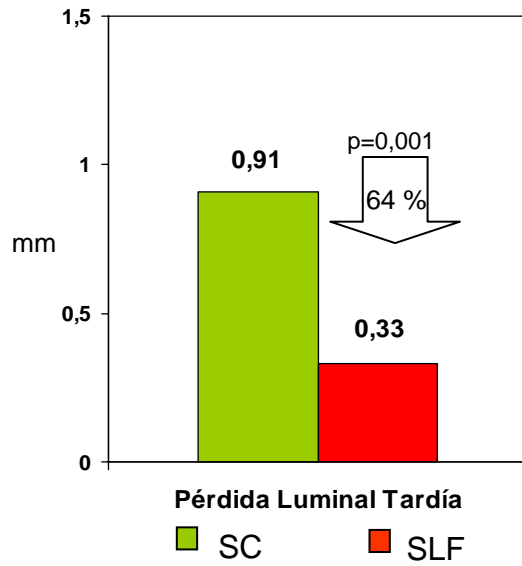


Figura 30.- Pérdida luminal tardía de ambos grupos en seguimiento angiográfico. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

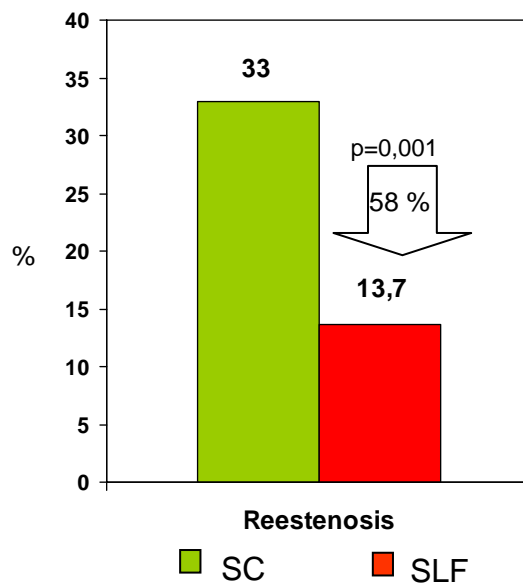


Figura 31.- Incidencia de reestenosis de ambos grupos en seguimiento angiográfico. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

La incidencia de reestenosis fue más baja en el grupo con SLF independientemente del tipo de lesión tratada (Figura 32) y del diámetro del vaso (Figura 33).

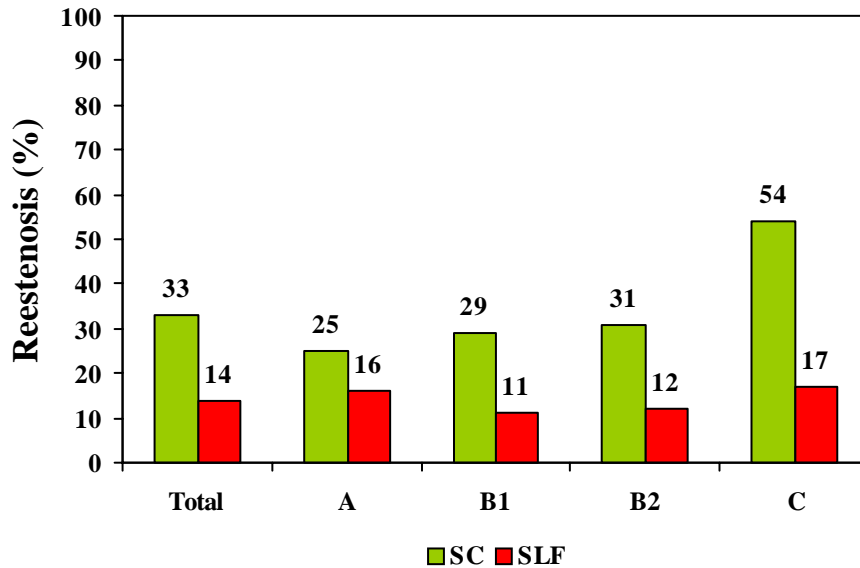


Figura 32.- Tasa de reestenosis en el total de pacientes y según el tipo de lesión tratada. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

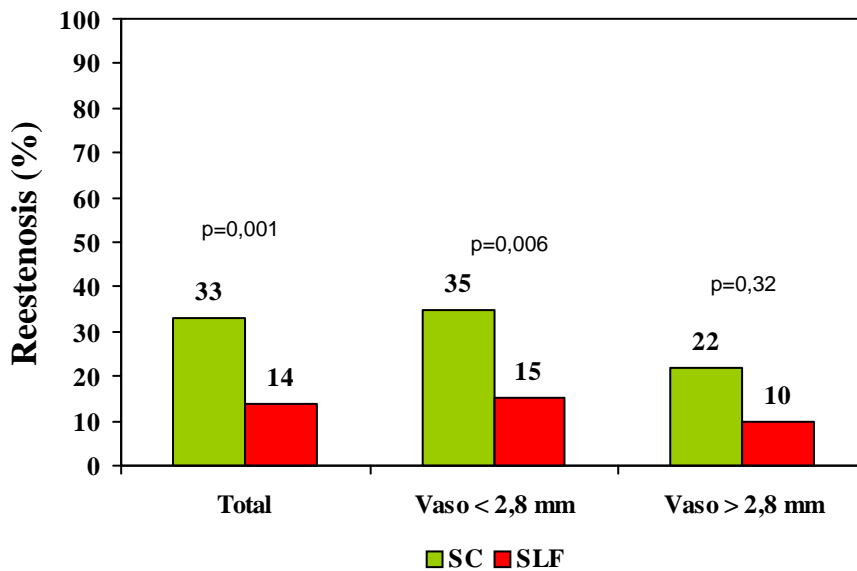


Figura 33.- Tasa de reestenosis en el total de pacientes de ambos grupos y según el diámetro de referencia del vaso < 2,8 mm y ≥ 2,8 mm. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

No se apreciaron diferencias significativas en la tasa de reestenosis entre los SLF. La tasa de reestenosis del stent de sirolimus fue del 15 % y la del stent de paclitaxel del 10,1 % (p=0,49).

Tal como se muestra en la Tabla 12, el *patrón de reestenosis* en el grupo SLF fue predominantemente focal (72 %), en su mayoría reestenosis Tipo 1B y 1C, sobre todo a nivel del borde proximal del stent.

Por el contrario en el grupo SC el patrón de reestenosis más común fue el difuso (64 %), de las que la mayoría fueron tipo II (intra-stent 36 %) y el tipo III (proliferativo 18 %).

Tabla 12 . Reestenosis angiográfica: patrón (según clasificación Mehran et al.)

	Reestenosis SC (n=33)	Reestenosis SLF (n=18)
Reestenosis focal	12 (36 %)	13 (72 %)
Tipo 1 B (Bordes stent)	8 (24 %)	8 (44 %)
Borde proximal	4	7
Borde distal	4	1
Tipo 1C (Focal intra-stent)	3 (9 %)	3 (16 %)
Tipo 1D (Multifocal)	1 (3 %)	2 (11 %)
Reestenosis difusa	21 (64 %)	5 (28 %)
Tipo II (Difusa intrastent)	12 (36 %)	3 (16 %)
Tipo III (Difusa proliferativa)	6 (18 %)	0
Tipo IV (Oclusión total)	3 (9 %)	2 (11 %)

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos. Tipos de reestenosis según clasificación Mehran et al. (Circulation 1999;100:1872-78).

RESULTADOS EN PACIENTES DIABÉTICOS

A causa de las especiales implicaciones pronósticas que lleva consigo la diabetes mellitus, hemos analizado los posibles beneficios del implante de SLF en los pacientes diabéticos de nuestra serie. En total 38 de los 145 pacientes (26,2 %) del grupo tratado con SLF padecían diabetes mellitus. En el grupo control con SC había 30 pacientes diabéticos (21,7%) En la tabla 13 se resumen las características clínicas de estos pacientes

Tabla 13 . Características clínicas de pacientes diabéticos tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos

	Grupo SC (n=30)	Grupo SLF (n=38)	valor p
Edad media (años) \pm DS	68 \pm 10	60 \pm 10	0,01
Varones	22 (73 %)	29 (76 %)	0,77
Fumadores activos	10 (33 %)	11 (29 %)	0,69
Hipertensión arterial	15 (50 %)	23 (60 %)	0,38
Hipercolesterolemia	15 (50 %)	19 (50 %)	1,00
Creatinina sérica > 1,3 mg/dl	7 (23 %)	3 (8 %)	0,74
Infarto de miocardio previo	7 (23 %)	7 (18 %)	0,61
Cirugía coronaria previa	0	3 (8 %)	0,11
ACTP previa	1 (3 %)	5 (13 %)	0,15
Presentación clínica			
SCASEST	15 (50 %)	25 (66 %)	0,28
SCACEST	15 (50 %)	13 (34 %)	0,18
ACTP primaria	14 (46 %)	1 (2,6 %)	0,02
ACTP rescate	0	2 (5,3 %)	0,18
ACTP diferida	2 (6 %)	10 (26 %)	0,03

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DS: desviación estándar; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación ST; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación ST.

La edad media de los pacientes diabéticos era de 63 ± 11 años (rango 40-83) con diferencias entre los grupos. La edad del grupo SLF fue significativamente menor que en el grupo SC (60 ± 10 vs 68 ± 10 años; $p=0,01$). No hubo diferencias significativas en el resto de características clínicas basales evaluadas, ni en la forma de presentación del SCA. En cuanto al tipo de procedimiento, se observó que respecto al grupo SC, en el grupo SLF se realizaron menor número de ACTP primarias y más ACTP diferidas.

Tabla 14 . Características angiográficas de los pacientes diabéticos tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

	Grupo SC (n=30)	Grupo SLF (n=38)	valor p
Número vasos enfermos	$2,07 \pm 0,74$	$1,84 \pm 0,82$	0,24
Enfermedad 3 vasos	30 %	26,3 %	0,23
Fracción eyección	52 ± 12	59 ± 14	0,03
Total lesiones tratadas (n)	36	54	---
Nº lesiones tratadas/paciente	$1,2 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,8$	0,05
Vasos tratados			0,35
Descendente anterior	21 (58 %)	36 (67 %)	---
Circunfleja	7 (19 %)	9 (17 %)	---
Coronaria derecha	8 (22 %)	9 (16 %)	---
Tipo lesión (ACC/AHA)			0,79
Tipo A	1 (2,8%)	2 (3,7 %)	---
Tipo B1	14 (39 %)	16 (30 %)	---
Tipo B2	14 (39 %)	23 (43 %)	---
Tipo C	7 (19 %)	13 (24 %)	---
Reestenosis	0	4 (10,5 %)	0,06
Bifurcación	6 (20 %)	10 (26,3 %)	0,54
Localización ostial	2 (6,7 %)	3 (7,9 %)	0,84
Oclusión total crónica	4 (13,3 %)	1 (2,6 %)	0,09

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DS: desviación estándar. ACC/AHA: American Collage Cardiology / American Heart association.

En la tabla 14 se muestran las características angiográficas de ambos grupos. No se apreciaron diferencias en el número de vasos enfermos o el porcentaje de enfermedad de 3 vasos. Aunque la función ventricular media de ambos grupos estaba conservada, la fracción de eyección resultó mayor en el grupo SLF que en el grupo SC (59 ± 14 vs 52 ± 12 ; $p=0,03$).

En total se trataron 36 lesiones en el grupo SC y 54 en el grupo SLF. No hubo diferencias en cuanto a la localización y tipo de lesión responsable del SCA, aunque el porcentaje de lesiones complejas (tipo B2 y C) fue algo mayor en el grupo SLF (67 %) que en el grupo SC (58 %).

La *cuantificación angiográfica* (QCA) de las lesiones (Tabla 15), no mostró diferencias entre ambos grupos en el diámetro medio del vaso referencia ni en la longitud de la lesión.

Tabla 15 . Cuantificación angiográfica basal de lesiones en pacientes diabéticos tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos

	Lesiones SC (n=36)	Lesiones SLF (n=54)	valor p
Diámetro referencia (mm)	$2,94 \pm 0,36$	$2,89 \pm 0,5$	0,59
Longitud lesión (mm)	$15,7 \pm 6,9$	$14,3 \pm 7,5$	0,39
DLM (mm)	$0,28 \pm 0,4$	$0,47 \pm 0,3$	0,01
Diámetro vaso < 2,8 mm	26,5 %	35,2 %	0,36
Porcentaje estenosis (%)	$92,3 \pm 10,7$	$83,0 \pm 9,5$	0,01

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos. DLM: diámetro luminal mínimo.

Aunque el porcentaje de vasos con diámetro < 2,8 mm fue mayor en el grupo SLF (35 % vs 26 %), esta diferencia no alcanzó significación estadística.

El grupo control (SC) mostraba mayor grado de estenosis debido principalmente a la existencia de más casos de IAM con arterias completamente cerradas.

Resultados del procedimiento en pacientes con diabetes.

Como ya se ha comentado en los resultados generales, la angioplastia se realizó con éxito en todos los casos. En la tabla 16 se muestran las características y resultados del procedimiento en los pacientes diabéticos de ambos grupos.

Tabla 16 . Características del procedimiento en pacientes diabéticos tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

	SC (n=30)	SLF (n=38)	Valor p
Nº total lesiones tratadas	36	54	---
Intervención en > 1 lesión	6	20	---
Nº stents implantados	44	64	---
Nº stents/lesión	1,22 ± 0,48	1,19 ± 0,39	0,31
Stents solapados (n, (%))	15 (34)	20 (31)	0,17
Longitud total cubierta por stent (mm)	20,4 ± 18,3	21 ± 8,6	0,74
Stent directo	13,9 %	31,5 %	0,02
Presión máxima (mm Hg)	12,8 ± 2,6	13,4 ± 1,7	0,21
Tipo de stent			
Stent liberador fármaco	---	64	---
Sirolimus	---	51 (80%)	---
Paclitaxel	---	13 (20%)	---
Stent convencional	44	---	---
Acero inoxidable	32 (73%)	---	---
Cromocobalto	7 (16%)	---	---
Recubrimiento Carbono	5 (11%)	---	---
Utilización de I Ib/IIIa	26,7 %	65,8 %	0,01

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos;

En total, de las 233 lesiones tratadas, 90 (38 %) correspondían a pacientes diabéticos (54 del grupo SLF y 36 del grupo SC). No se apreciaron diferencias entre los diabéticos

de ambos grupos en cuanto al número de stents implantados por lesión, porcentaje de solapamientos, longitud total cubierta por stent y presión máxima utilizada en la liberación del stent. Sin embargo, la técnica de implante fue diferente, realizando más implante directo en el grupo con SLF (31,5% vs 13,9 %; p=0,02)

Al comparar el tipo de stent utilizado en los diabéticos del grupo SLF, observamos que el stent de sirolimus fue el más utilizado (80%). En los no diabéticos este porcentaje fue menor (67%). En los pacientes diabéticos la utilización de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa fue más frecuentemente asociada al implante de stents farmacoactivos (65 % vs 26 %; p=0,01).

Los valores de la *cuantificación angiográfica post-intervención* se muestran en la tabla 17. Como puede observarse, no se apreciaron diferencias significativas en los resultados angiográficos post-procedimiento de los pacientes diabéticos dependientes del uso de stents convencionales o de SLF.

Tabla 17 . Cuantificación angiográfica post-procedimiento en pacientes diabéticos tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

	Lesiones SC (n=36)	Lesiones SLF (n=54)	Valor p
DLM post procedimiento (mm)	2,71 ± 0,32	2,53 ± 0,49	0,07
Porcentaje estenosis residual (%)	12,5 ± 3,4	12,1 ± 6,6	0,71

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DLM: diámetro luminal mínimo

Resultados clínicos en pacientes diabéticos

Como ya se comentó en los resultados generales, se ha tenido un seguimiento clínico completo de todos los pacientes. En la tabla 18 se exponen los eventos adversos acumulados acaecidos al año de seguimiento.

Tabla 18 . Eventos adversos acumulados en pacientes diabéticos al año de seguimiento

	SC (n=30)	SLF (n=38)	Valor p
Muerte	3 (10 %)	0	0,04
IAM no fatal	2 (6,6 %)	2 (5,2 %)	0,67
Necesidad revascularización	6 (20 %)	5 (13,2 %)	0,44
Nueva ACTP sobre lesión diana	5	2	---
Nueva ACTP otra lesión	1	1	---
Cirugía	0	2	---
TLR	5 (16,7 %)	4 (10,5 %)	0,45
Recurrencia de angina	4 (13,3 %)	4 (10,5 %)	0,72
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización)	9 (30 %)	6 (15,8 %)	0,16
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización, recurrencia angina)	11 (36,7 %)	6 (15,8 %)	0,04

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; TLR: revascularización con ACTP o cirugía del vaso diana.

Del total de pacientes diabéticos, al año habían fallecido 3 del grupo SC (10 %), frente a ninguno del grupo SLF (p= 0,04).

No se apreciaron diferencias significativas en la recurrencia de angina (13 % vs 10 %; p= 0,45) ni en la incidencia de IAM no fatal (6.6 % vs 5,2 %; p=0,67). La necesidad de una nueva revascularización de la lesión tratada (TLR) fue menor en el grupo SLF pero sin significación estadística (10,5 % vs 16,7 %; p=0,04). Aunque el evento combinado de muerte, IAM y necesidad de revascularización (incluyendo los 2 casos operados) fue menor en el grupo SLF (15 % vs 30%), esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa.

El evento combinado de muerte, IAM, necesidad de revascularización y recurrencia de angina si fue significativamente menor en el grupo SLF (15,8 % vs 36,7 %; p=0,04).

Después del año, y hasta el final del seguimiento (516 ± 174 días), fallecieron otros 2 pacientes del grupo SC y ninguno del grupo SLF. Así, al final del período de seguimiento la mortalidad del grupo SLF fue nula frente a un 16 % del grupo SC (p=0,009). En la tabla 19 se muestran el total de eventos en la población diabética al final del seguimiento.

Tabla 19 . Eventos adversos acumulados en pacientes diabéticos al final del período de seguimiento

	SC (n=30)	SLF (n=38)	Valor p
Muerte	5 (16,7 %)	0	0,009
IAM no fatal	2 (6,6 %)	2 (5,2 %)	0,67
Necesidad revascularización	9 (30 %)	7 (18,4 %)	0,26
Nueva ACTP sobre lesión diana	7	2	---
Nueva ACTP otra lesión	1	1	---
Cirugía	1	4	---
TLR	8 (26,7 %)	6 (15,8 %)	0,27
Recurrencia de angina	6 (20 %)	9 (23,7 %)	0,71
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización)	13 (43,3 %)	8 (21,1 %)	0,04
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización, recurrencia angina)	16 (53,3 %)	12 (31,6 %)	0,07

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; TLR: revascularización con ACTP o cirugía del vaso diana.

No se registraron nuevos infartos en ninguno de los grupos ni diferencias significativas en la recurrencia de angina.

La necesidad de nueva revascularización del vaso diana (TLR) al final del seguimiento continuó siendo menor en el grupo SLF pero sin significación estadística (15,8 % vs 26,7 %; $p=0,27$). Sin embargo, el evento combinado (MACE) fue significativamente menor en el grupo SLF (21 % vs 43 % ; $p=0,04$).

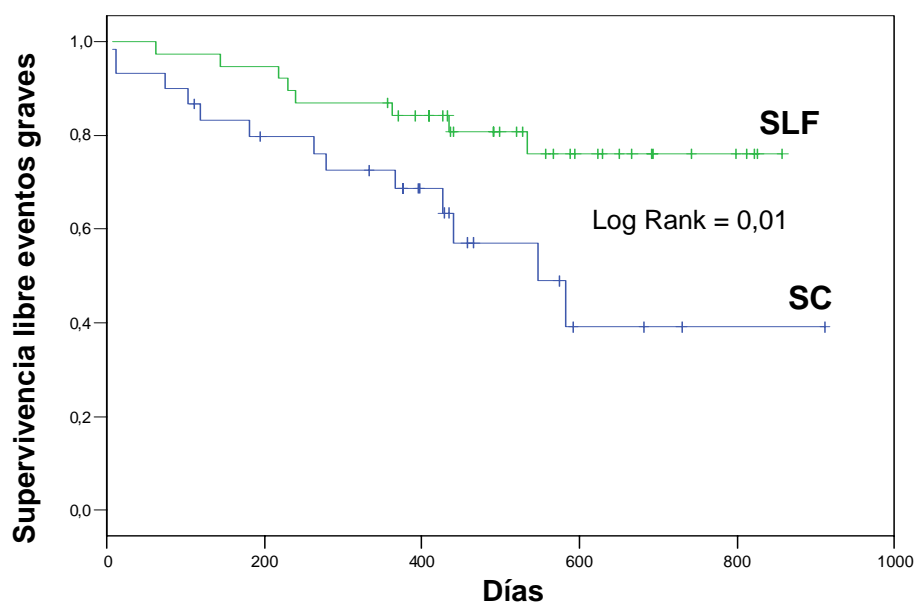


Figura 34.- Curvas Kaplan Meier de supervivencia sin eventos graves (IAM y/o necesidad de nueva revascularización) al final del seguimiento en los pacientes diabéticos de ambos grupos.

Al final del periodo de seguimiento, la supervivencia libre de eventos adversos mayores (infarto no fatal y/o necesidad de nueva revascularización) en el grupo SLF fue del 78,9 % frente al 56,6 % en el grupo SC (log rank $p= 0,01$) (Figura 34). La variable combinada de eventos adversos graves y recurrencia de isquemia aunque también fue mejor para el grupo SLF, no alcanzo significación estadística.

En el subgrupo de pacientes diabéticos solo se registro una trombosis aguda en un paciente con stent convencional. No se registro ninguna trombosis en los tratados con SLF.

Evaluación angiográfica tardía en pacientes diabéticos

Se realizó seguimiento angiográfico después del año a 48 pacientes diabéticos (71 % del total), 19 (63%) del grupo control y 29 (73 %) del grupo SLF. En total se analizaron 19 lesiones del grupo SC y 42 en el grupo SLF.

Los valores de la *cuantificación angiográfica* se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. Cuantificación angiográfica tardía de lesiones de <u>pacientes diabéticos</u> tratadas con stents convencionales y stents liberadores de fármacos.			
	Lesiones SC (n=19)	Lesiones SLF (n=42)	Valor p
DLM, (mm)	1,36 ± 0,97	2,07 ± 0,84	0,005
DE, (%)	54,4 ± 30,6	28,4 ± 27,1	0,002
Pérdida luminal tardía, (mm)	1,42 ± 0,98	0,38 ± 0,71	<0,001
Reestenosis angiográfica (n, (%))	(10) 52,6 %	(8) 19 %	0,008

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DLM: diámetro luminal mínimo; DE: diámetro estenosis.

La principal variable angiográfica del estudio, la reestenosis, fue significativamente menor en los pacientes del grupo SLF con una tasa del 19 % frente a un 52 % en el grupo control (p=0,008), lo que supuso reducción absoluta de reestenosis del 33% y relativa del 63 % (Figura 35). La pérdida luminal tardía (DLM post-ACTP menos DLM en control tardío) fue un 73% menor en el grupo SLF (0,38 vs 1,42; p<0,001) (Figura 36). Al igual que en la población general, el resto de variables angiográficas analizadas también fueron más favorables en el grupo SLF (Tabla 20).

Las 8 reestenosis registradas en el grupo SLF se observaron 7 en stents de sirolimus y 1 en un stent de paclitaxel, lo que supuso un índice de reestenosis angiográfica del 21% vs 11% para cada tipo de SLF (p=0,49).

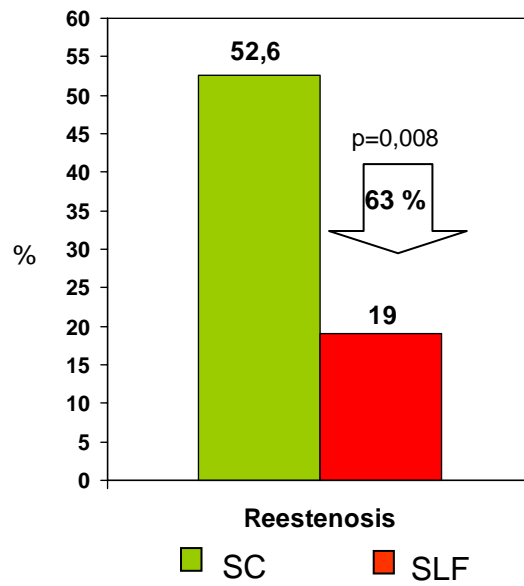


Figura 35.- Incidencia de reestenosis en los pacientes diabéticos de ambos grupos en seguimiento angiográfico. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

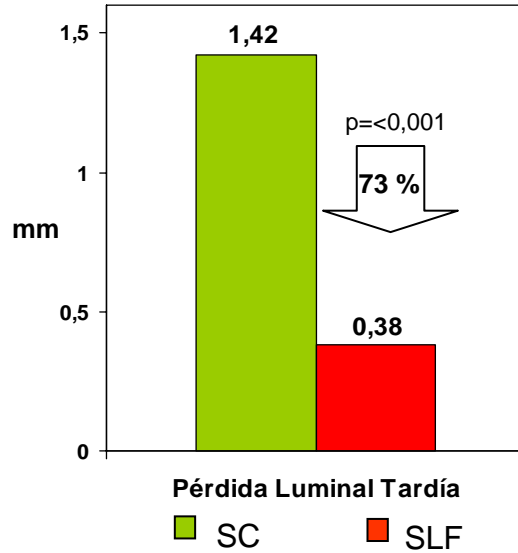


Figura 36.- Pérdida luminal tardía en pacientes diabéticos de ambos grupos en seguimiento angiográfico. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

RESULTADOS EN PACIENTES CON SINDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST

Un total de 84 pacientes del grupo SLF y 59 del grupo SC, fueron sometidos a una ICP con implante de stent como indicación terapéutica en el contexto de un SCASEST. Analizamos los resultados en este tipo de pacientes con la intención de diferenciarlos de aquellos con SCA con elevación del ST que analizaremos en el siguiente apartado. En la tabla 21 se resumen las características clínicas de estos pacientes dependiendo del tipo de stent implantado.

Tabla 21. Características clínicas de pacientes con SCASEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos

	Grupo SC (n=59)	Grupo SLF (n=84)	valor p
Edad media (años) \pm DS	64 \pm 12	60 \pm 11	0,04
Varones	49 (83 %)	60 (71 %)	0,10
Fumadores activos	33 (56 %)	14 (40 %)	0,06
Hipertensión arterial	37 (67 %)	56 (63 %)	0,62
Hipercolesterolemia	29 (49 %)	51 (61 %)	0,17
Diabetes mellitus	15 (25 %)	25 (30 %)	0,56
Creatinina sérica > 1,3 mg/dl	7 (11,9 %)	9 (10,7 %)	0,83
Infarto de miocardio previo	8 (14 %)	22 (26 %)	0,06
Cirugía coronaria previa	1 (1,7 %)	7 (8 %)	0,08
ACTP previa	1 (1,7 %)	20 (23,8 %)	<0,001
Troponina T > 0,1	36 (61 %)	40 (48 %)	0,11

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DS: desviación estándar.

No hubo diferencias significativas en las características clínicas basales evaluadas con excepción de la edad media que fue menor en el grupo SLF (60 \pm 11 vs 64 \pm 12 años; p=0,04) y el antecedente de ACTP previa que fue mayor en este mismo grupo (24 % vs 2 %; p<0,001).

En cuanto a las características angiográficas, tal como se muestran en la tabla 22, no se apreciaron diferencias en el número de vasos enfermos, porcentaje de enfermedad de 3 vasos, ni fracción de eyección ventricular izquierda.

Tabla 22. Características angiográficas de los pacientes con SCASEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

	Grupo SC (n=59)	Grupo SLF (n=84)	valor p
Número vasos enfermos	1,75 ± 0,82	1,75 ± 0,77	0,97
Enfermedad 3 vasos	23,7 %	20,2 %	0,63
Fracción eyección	60 ± 13	64 ± 11	0,09
Total lesiones tratadas (n)	75	107	---
Nº lesiones tratadas/paciente	1,27 ± 0,4	1,27 ± 0,7	0,76
Vasos tratados			0,03
Descendente anterior	31 (41 %)	62 (58 %)	---
Circunfleja	21 (28 %)	16 (15 %)	---
Coronaria derecha	23 (31 %)	26 (24 %)	---
Injerto coronario	---	3 (3 %)	---
Tipo lesión (ACC/AHA)			0,008
Tipo A	11 (15 %)	9 (8 %)	---
Tipo B1	30 (40 %)	23 (21 %)	---
Tipo B2	22 (29 %)	43 (41 %)	---
Tipo C	12 (16 %)	32 (30 %)	---
Reestenosis	1 (1,3 %)	18 (16,8 %)	<0,001
Bifurcación	9 (12 %)	14 (13,1 %)	0,81
Localización ostial	3 (4 %)	5 (4,7 %)	0,82
Oclusión total crónica	5 (6,7 %)	6 (5,6 %)	0,76

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DS: desviación estándar; ACC/AHA: American Collage Cardiology/American Heart Association.

En total se trataron 107 lesiones con SLF y 75 lesiones con SC, con una media de lesiones tratadas por paciente similar en ambos grupos (1,27 lesiones/paciente). El vaso tratado con más frecuencia en ambos grupos fue la arteria descendente anterior. El porcentaje de lesiones complejas (tipo B2 y C) fue significativamente mayor en el grupo SLF (71 %) que en el grupo SC (45 %) (figura 37).

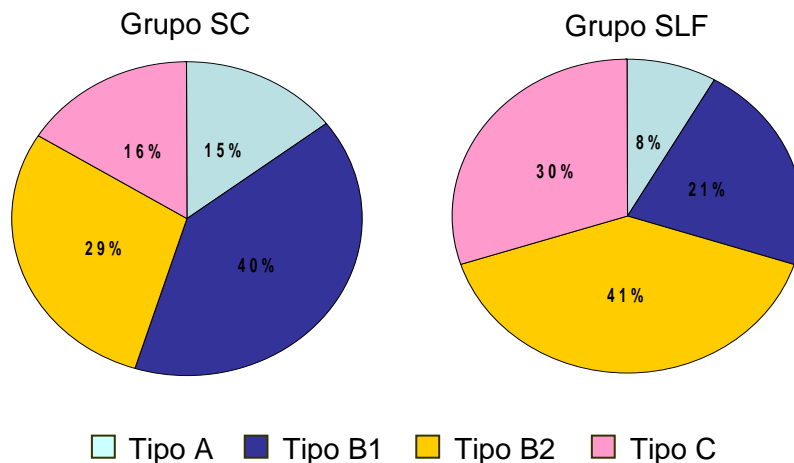


Figura 37.- Tipo de lesiones (ACC/AHA) en el grupo de estudio (SLF) y el grupo control (SC) en pacientes con SCASEST.

Además en el grupo SLF se trataron 18 reestenosis (17%) frente a tan solo 1 caso de reestenosis (1,3 %) en el grupo SC.

Tabla 23 . Cuantificación angiográfica basal de lesiones en pacientes con SCASEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos

	Lesiones SC (n=75)	Lesiones SLF (n=107)	valor p
Diámetro referencia (mm)	3,04 ± 0,41	2,87 ± 0,44	0,01
Longitud lesión (mm)	14,2 ± 6,1	15,7 ± 8,8	0,24
DLM (mm)	0,46 ± 0,33	0,44 ± 0,29	0,64
Diámetro vaso < 2,8 mm	18,7 %	39,3 %	0,003
Porcentaje estenosis (%)	87,3 ± 10,3	83,7 ± 10,1	0,07

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos. DLM: diámetro luminal mínimo.

La **cuantificación angiográfica** (QCA) de las lesiones (Tabla 23), no mostró diferencias entre ambos grupos en cuanto a la longitud de la lesión. Sin embargo, el grupo SLF tuvo un menor diámetro del vaso de referencia y un mayor porcentaje de vasos pequeños con diámetro < 2,8 mm (19 % vs 39 %; p=0,003).

Resultados del procedimiento en pacientes con SCASEST.

En la tabla 24 se muestran las características del procedimiento realizado en los pacientes con SCASEST de ambos grupos.

Tabla 24 . Características del procedimiento en pacientes con SCASEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

	SC (n=59)	SLF (n=84)	Valor p
Nº total lesiones tratadas	75	107	---
Intervención en > 1 lesión	16	37	---
Nº stents/lesión	1,18 ± 0,47	1,23 ± 0,48	0,49
Stents solapados	32 (20 %)	34 (15 %)	0,53
Longitud total cubierta por stent (mm)	19,8 ± 7,9	21,9 ± 9,5	0,12
Stent directo	37,3 %	38,3 %	0,61
Presión máxima (mmHg)	12,3 ± 2,2	13,1 ± 1,8	0,006
Stents implantados (n)	92	126	---
Stent liberador fármaco	---	126	---
Sirolimus	---	84 (67%)	---
Paclitaxel	---	42 (33%)	---
Stent convencional	92	---	---
Acero inoxidable	71 (73%)	---	---
Cromocobalto	11 (12 %)	---	---
Recubrimiento Carbono	10 (11%)	---	---
Utilización de IIB/IIIa	18,6 %	60,7 %	<0,001

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos;

El procedimiento se realizó con éxito en todos los casos. En total, se trataron 182 lesiones en pacientes con SCASEST, 107 del grupo SLF y 75 del grupo SC. No se apreciaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al número de stents implantados por lesión, porcentaje de solapamientos, longitud total cubierta por stent e implantes directos sin predilatación. La presión máxima utilizada en la liberación del stent resultó mayor para el grupo SLF (13,1 vs 12,3; p=0,006).

Al igual que en los resultados globales y en la población diabética ya descritos previamente, en el grupo SLF el stent más utilizado fue el de sirolimus (67%). También, la utilización de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa fue más frecuentemente asociada al implante de stents farmacoactivos (60,7 % vs 18,6 %; p<0,001).

Los valores de la *cuantificación angiográfica post-intervención* de todos los pacientes con SCASEST se muestran en la tabla 25. Como puede observarse, aunque el porcentaje de estenosis residual fue similar entre los grupos, la medida del DLM resultante post-procedimiento fue menor en los pacientes con SLF ($2,51 \pm 0,41$ vs $2,79 \pm 0,39$; p=0,04).

Tabla 25 . Cuantificación angiográfica post-procedimiento en pacientes con SCASEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

	Lesiones SC (n=75)	Lesiones SLF (n=107)	Valor p
DLM post procedimiento (mm)	$2,79 \pm 0,39$	$2,51 \pm 0,41$	0,04
Porcentaje estenosis residual (%)	$11,9 \pm 3,4$	$11,1 \pm 6,1$	0,31

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DLM: diámetro luminal mínimo

En la figura 38 se muestra la ganancia aguda en el DLM obtenido tras el implante de stents en ambos grupos.

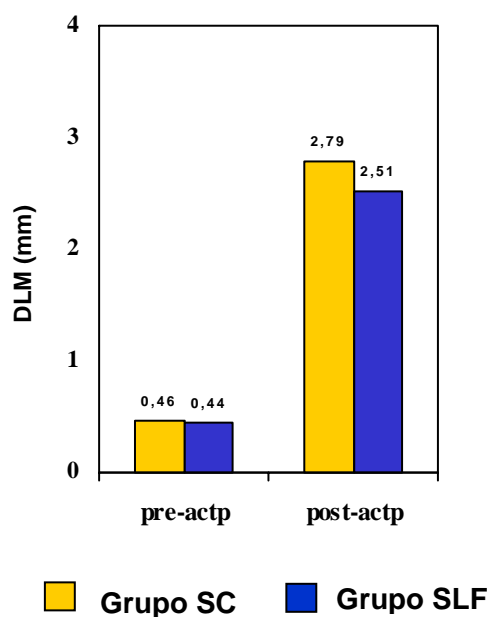


Figura 38.- Diámetro luminal mínimo (DLM) obtenido mediante cuantificación angiográfica en situación basal y post-procedimiento, en los pacientes con SCASEST de ambos grupos.

Resultados clínicos en pacientes con SCASEST.

El seguimiento clínico se completó en todos los pacientes. En las Tablas 26 y 27 se exponen los eventos adversos acumulados a los 6 meses y al año del seguimiento.

Como puede observarse en la Tabla 26, la mortalidad a los 6 meses fue baja, registrándose tan sólo una muerte no cardíaca en el grupo SLF causada por un tumor cerebral que había sido diagnosticado con posterioridad al procedimiento inicial. A los 6 meses, tampoco se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos en la recurrencia de angina (5,8 % en SC vs 4,8 % en SLF; $p=0,36$). Sin embargo, sí que había una mayor incidencia de eventos adversos mayores combinados en el grupo SC (10,2 % vs 2,4 %; $p=0,04$) a expensas de una mayor necesidad de nueva revascularización (10,2% vs 0%; $p=0,003$). Ningún caso del grupo SLF había precisado a los 6 meses una nueva revascularización sobre el vaso diana, frente a 6 casos (5 ACTP y 1 cirugía) (10,2%) en el grupo SC.

Tabla 26. Eventos adversos acumulados en pacientes con SCASEST a los 6 meses de seguimiento

	SC (n=59)	SLF (n=84)	Valor p
Muerte	0	1 (1,2 %)	0,11
IAM no fatal	0	1 (1,2 %)	0,67
Necesidad revascularización	6 (10,2 %)	0	0,003
Nueva ACTP sobre lesión diana	5	0	---
Nueva ACTP otra lesión	0	0	---
Cirugía	1	0	---
TLR	6 (10,2 %)	0	0,003
Recurrencia de angina	5 (8,5 %)	4 (4,8 %)	0,36
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización)	6 (10,2 %)	2 (2,4 %)	0,04
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización, recurrencia angina)	7 (11,9 %)	6 (7,1 %)	0,33

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; TLR: revascularización del vaso diana con ACTP o cirugía.

Al año de seguimiento (Tabla 27) había fallecido 1 paciente (1,2 %) del grupo SLF, el ya descrito previamente y 3 (5,1%) del grupo SC ($p=0,16$) de los que uno fue por causa no cardíaca y dos por causa cardíaca (una muerte súbita y una ICC refractaria en paciente con miocardiopatía isquémica).

No se apreciaron diferencias significativas en la recurrencia de angina (13,6 % vs 9,5 %; $p= 0,45$).

La necesidad de una nueva revascularización del vaso tratado (TLR) fue significativamente menor en el grupo SLF (4,8 % vs 15,3 %; $p=0,03$), con una reducción absoluta del 12 % y relativa del 71 %.

El evento combinado de muerte, IAM, necesidad de revascularización al año, también fue menor en el grupo SLF (7,1 % vs 22 %; p=0,01).

Tabla 27. Eventos adversos acumulados en pacientes con SCASEST al año de seguimiento

	SC (n=59)	SLF (n=84)	Valor p
Muerte	3 (5,1 %)	1 (1,2 %)	0,16
IAM no fatal	0	1 (1,2 %)	0,67
Necesidad revascularización	10 (16,9 %)	4 (4,8 %)	0,01
Nueva ACTP sobre lesión diana	8	2	---
Nueva ACTP otra lesión	1	0	---
Cirugía	1	2	---
TLR	9 (15,3 %)	4 (4,8 %)	0,03
Recurrencia de angina	8 (13,6 %)	8 (9,5 %)	0,45
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización)	13 (22 %)	6 (7,1 %)	0,01
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización, recurrencia angina)	14 (23,7 %)	10 (11,9 %)	0,06

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; TLR: revascularización del vaso diana con ACTP o cirugía.

Después del año, y hasta el final del seguimiento (574 ± 168 días en grupo SLF; y 491 ± 207 días en el grupo SC), no se registró ningún otro nuevo fallecimiento en ninguno de los dos grupos. Así, al final del período de seguimiento la mortalidad del grupo SLF fue 1,2% frente a un 5,1 % del grupo SC (p=0,16).

En la tabla 28 se muestran el total de eventos en la población de pacientes con SCASEST al final del seguimiento.

Tabla 28. Eventos adversos acumulados en pacientes con SCASEST al final del período de seguimiento

	SC (n=59)	SLF (n=84)	Valor p
Muerte	3 (5,1%)	1 (1,2 %)	0,16
IAM no fatal	0	1 (1,2 %)	0,67
Necesidad revascularización	12 (20,3 %)	7 (8,3 %)	0,03
Nueva ACTP sobre lesión diana	10	3	---
Nueva ACTP otra lesión	1	0	---
Cirugía	1	4	---
TLR	11 (18,6 %)	7 (8,3 %)	0,06
Recurrencia de angina	12 (20,3 %)	15 (17,9 %)	0,70
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización)	15 (25,4 %)	9 (10,7 %)	0,02
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización, recurrencia angina)	18 (30,5 %)	17 (20,2 %)	0,16

No se registraron nuevos infartos en ninguno de los grupos ni diferencias significativas en la recurrencia de angina.

La necesidad de nueva revascularización del vaso diana por reestenosis (TLR) al final del seguimiento fue un 55% menor en el grupo SLF (8,3 % vs 18,6 %) sin alcanzar significación estadística ($p=0,06$).

La supervivencia libre de eventos adversos mayores (infarto no fatal y/o necesidad de nueva revascularización) en el grupo SLF fue del 89,3 % frente al 74,6 % en el grupo SC (log rank $p=0,008$) (Figura 39). La variable combinada de eventos adversos graves y recurrencia de isquemia aunque también fue mayor para el grupo SLF, no alcanzó significación estadística.

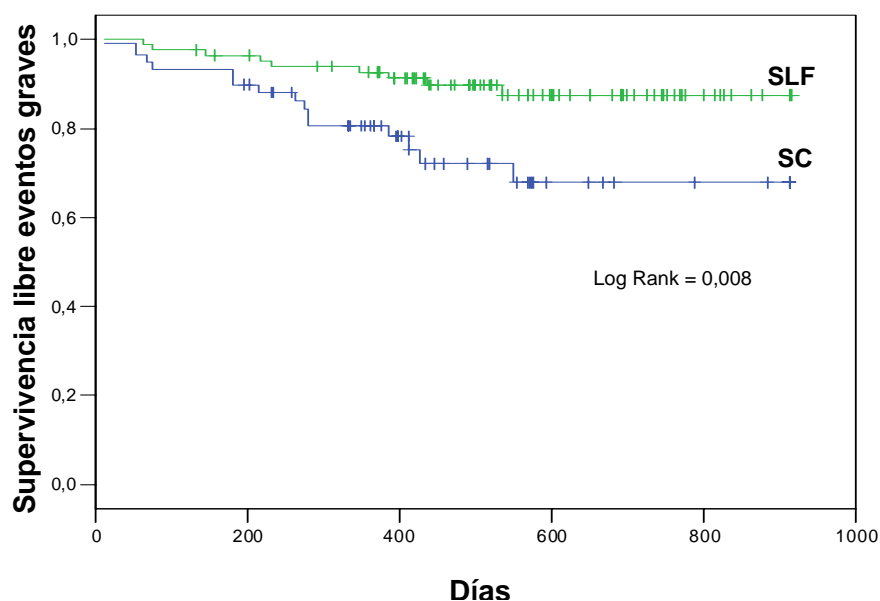


Figura 39.- Curvas Kaplan Meier de supervivencia sin eventos graves (IAM y/o necesidad de nueva revascularización) al final del seguimiento en los pacientes con SCASEST de ambos grupos.

Evaluación angiográfica tardía en pacientes con SCASEST

Del total de pacientes con SCASEST se realizó seguimiento angiográfico después del año a 61 del grupo SLF y a 31 del grupo control.

Tabla 29. Cuantificación angiográfica tardía de lesiones en pacientes con SCASEST tratadas con stents convencionales y stents liberadores de fármacos.

	Lesiones SC (n=34)	Lesiones SLF (n=80)	Valor p
DLM, (mm)	1,85 ± 0,84	2,31 ± 0,76	0,005
DE, (%)	41,4 ± 25,0	21,7 ± 22,8	<0,001
Pérdida luminal tardía, (mm)	0,94 ± 0,76	0,18 ± 0,64	<0,001
Reestenosis angiográfica (%)	35,3 %	10 %	0,001

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DLM: diámetro luminal mínimo; DE: diámetro estenosis.

En total se analizaron 80 lesiones en el grupo SLF y 34 lesiones en el grupo SC. Los valores de la *cuantificación angiográfica* de dichas lesiones se muestran en la Tabla 29.

En este grupo de pacientes con SCASEST, todas las variables angiográficas analizadas fueron favorables a los SLF. La principal variable angiográfica del estudio, la tasa de reestenosis, fue del 10 % en el grupo SLF frente a un 35,3 % en el grupo control ($p=0,001$), lo que supuso una reducción absoluta de reestenosis del 25 % y relativa del 72 % (Figura 40) . La pérdida luminal tardía (DLM post-ACTP menos DLM en control tardío) que mostraron los SLF también fue mucho menor a la que mostraron los SC (0,18 mm vs 0,94 mm; $p<0,001$) (Figura 40).

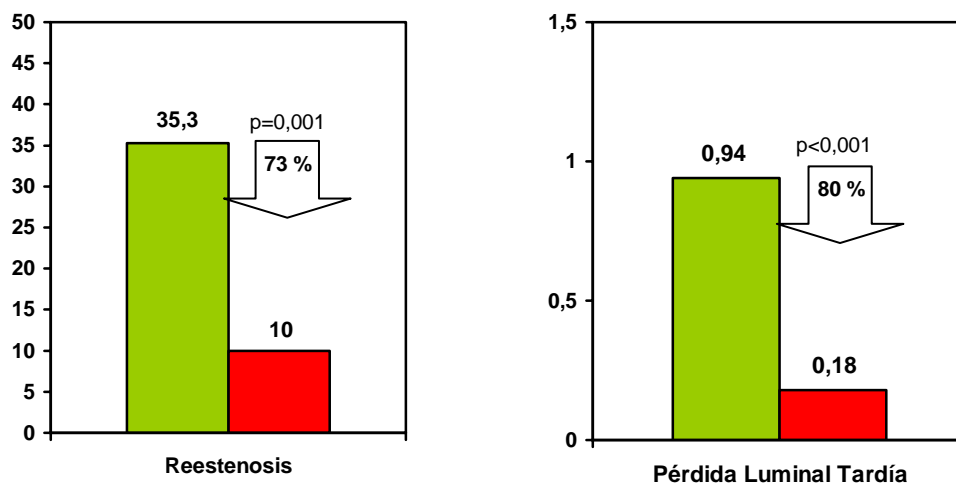


Figura 40.- Incidencia de reestenosis y Pérdida Luminal Tardía en los pacientes con SCASEST de ambos grupos en seguimiento angiográfico. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

La incidencia de reestenosis fue más baja en el grupo con SLF independientemente del tipo de lesión tratada. Como puede apreciarse en la figura 41, esta diferencia en la tasa de reestenosis fue más manifiesta en lesiones complejas tipo C.

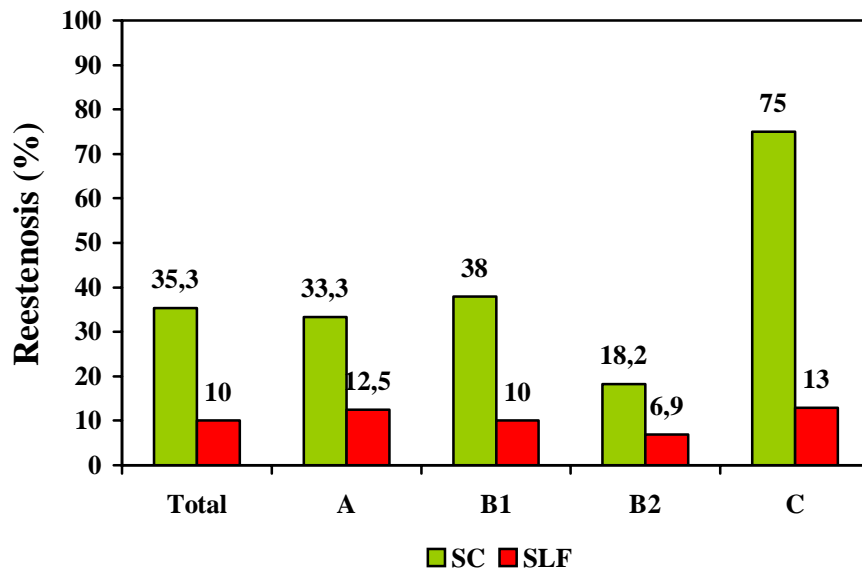


Figura 41.- Tasa de reestenosis en pacientes con SCASEST, según el tipo de lesión tratada y el tipo de stent utilizado. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

RESULTADOS EN PACIENTES CON SINDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST

Un total de 61 pacientes con SCA con elevación del segmento ST (SCAEST) fueron sometidos a ICP e implante de un SLF. Los comparamos con el grupo de 79 pacientes con SCAEST en los que se había implantado un SC. En la tabla 30 se resumen las características clínicas de estos pacientes dependiendo del tipo de stent implantado.

Tabla 30. Características clínicas de pacientes con SCAEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos

	Grupo SC (n=79)	Grupo SLF (n=61)	valor p
Edad media (años) \pm DS	60 \pm 12	55 \pm 12	0,01
Varones	66 (83 %)	53 (87 %)	0,58
Fumadores activos	44 (56 %)	33 (54 %)	0,85
Hipertensión arterial	28 (35 %)	24 (39 %)	0,63
Hipercolesterolemia	36 (46 %)	29 (47 %)	0,81
Diabetes mellitus	15 (19 %)	13 (21 %)	0,73
Creatinina sérica > 1,3 mg/dl	8 (10 %)	7 (11 %)	0,79
Infarto de miocardio previo	11 (14 %)	10 (16 %)	0,68
Cirugía coronaria previa	1 (1,3 %)	1 (1,6 %)	0,85
ACTP previa	8 (10 %)	4 (7 %)	0,45
Pico máximo CPK	1951 \pm 1469	1981 \pm 1242	0,79
Presentación clínica			0,001
ACTP primaria	68 (86 %)	9 (15 %)	---
ACTP rescate	3 (4 %)	10 (16 %)	---
ACTP diferida	8 (10 %)	42 (69 %)	---

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DS: desviación estándar; ACTP: angioplastia coronaria; CPK: creatinfosfoquinasa.

No hubo diferencias significativas en las características clínicas basales evaluadas con excepción de la edad media que fue menor en el grupo SLF (55 \pm 12 vs 60 \pm 12

años; p=0,01) y en la indicación por la que se realizó la ICP. Como se observa en la tabla 29 y debido a las diferentes épocas en las que se reclutaron los pacientes, la indicación más frecuente en el grupo SLF fue la ACTP diferida post-IAM, mientras que en el grupo control fue la ACTP primaria.

En cuanto a las características angiográficas, no se apreciaron diferencias en el número de vasos enfermos, ni fracción de eyección ventricular izquierda (Tabla 31).

Tabla 31 . Características angiográficas de los pacientes con SCAEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

	Grupo SC (n=79)	Grupo SLF (n=61)	valor p
Número vasos enfermos	1,48 ± 0,67	1,63 ± 0,70	0,18
Enfermedad 3 vasos	12,7 %	9,8 %	0,31
Fracción eyección	55 ± 13	55 ± 11	0,92
Total lesiones tratadas (n)	82	69	---
Nº lesiones tratadas/paciente	1,04 ± 0,2	1,13 ± 0,6	0,32
Vasos tratados			0,63
Descendente anterior	51 (62 %)	45 (65 %)	---
Circunfleja	5 (6 %)	5 (7 %)	---
Coronaria derecha	26 (32 %)	18 (26 %)	---
Injerto coronario	---	1 (1,4 %)	---
Tipo lesión (ACC/AHA)			0,02
Tipo A	2 (2 %)	6 (9 %)	---
Tipo B1	36 (44 %)	19 (28 %)	---
Tipo B2	36 (44 %)	29 (41 %)	---
Tipo C	8 (10 %)	15 (22 %)	---
Bifurcación	3 (4 %)	13 (19 %)	0,003
Localización ostial	2 (2,4 %)	4 (5,8 %)	0,41

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DS: desviación estándar.

En total se trataron 69 lesiones con SLF y 82 lesiones con SC, con una media de lesiones tratadas por paciente similar en ambos grupos (1,13 vs 1,04 lesiones/paciente; $p=0,32$). El vaso tratado con más frecuencia en ambos grupos fue la arteria descendente anterior. El porcentaje de lesiones complejas (tipo B2 y C) fue significativamente mayor en el grupo SLF (63 %) que en el grupo SC (54 %) (figura 42).

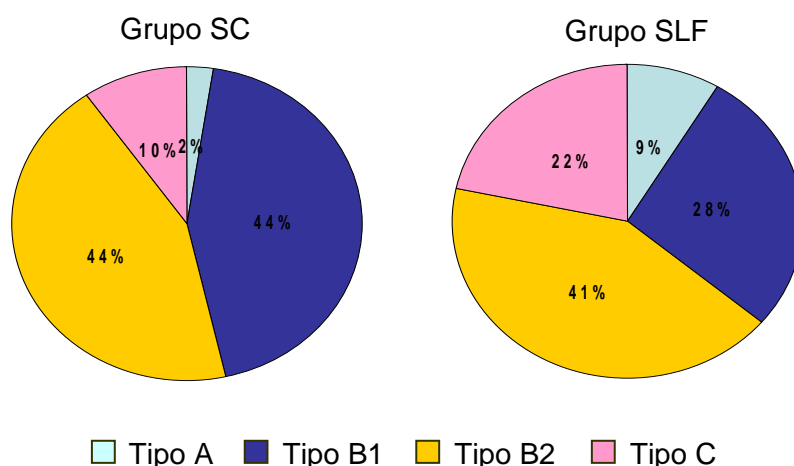


Figura 42.- Tipo de lesiones (ACC/AHA) en el grupo de estudio (SLF) y el grupo control (SC) en pacientes con SCAEST.

Además en el grupo SLF se trataron 13 lesiones en bifurcación (19%) frente a tan solo 3 casos (4 %) en el grupo SC.

Tabla 32 . Cuantificación angiográfica basal de lesiones en pacientes con SCAEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos

	Lesiones SC (n=82)	Lesiones SLF (n=69)	valor p
Diámetro referencia (mm)	3,06 ± 0,31	2,97 ± 0,40	0,11
Longitud lesión (mm)	13,3 ± 5,1	15,1 ± 8,08	0,10
DLM (mm)	0,12 ± 0,19	0,42 ± 0,44	0,09
Diámetro vaso < 2,8 mm	8,5 %	29 %	0,001
Porcentaje estenosis (%)	97,8 ± 5,2	91,5 ± 10,4	0,08

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos. DLM: diámetro luminal mínimo.

La *cuantificación angiográfica* (QCA) de las lesiones (Tabla 32), no mostró diferencias entre ambos grupos en cuanto a la longitud de la lesión y diámetro del vaso de referencia. Sin embargo en el grupo SLF se apreció un mayor porcentaje de vasos pequeños con diámetro < 2,8 mm (29 % vs 8,5 %; p=0,001).

Resultados del procedimiento en pacientes con SCAEST.

En la tabla 33 se muestran las características del procedimiento realizado en los pacientes con SCAEST de ambos grupos.

Tabla 33 . Características del procedimiento en pacientes con SCAEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

	SC (n=79)	SLF (n=61)	Valor p
Nº total lesiones tratadas	82	69	---
Nº stents/lesión	1,11 ± 0,31	1,28 ± 0,51	0,01
Stents solapados	18 (19 %)	36 (41 %)	0,03
Longitud total cubierta por stent (mm)	17,9 ± 8,3	22,4 ± 10,7	0,05
Stent directo	4,9 %	40,6 %	<0,001
Presión máxima (mm Hg)	14,1 ± 3,2	13,1 ± 1,8	0,03
Stents implantados (n)	91	88	---
Stent liberador fármaco	---	88	---
Sirolimus	---	68 (77%)	---
Paclitaxel	---	20 (23%)	---
Stent convencional	91	---	---
Acero inoxidable	78 (85%)	---	---
Cromocobalto	6 (7 %)	---	---
Recubrimiento Carbono	7 (8 %)	---	---
Utilización de Iib/IIIa	29,1 %	60,7 %	<0,001

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos.

El procedimiento se realizó con éxito en todos los casos. En el grupo de estudio se trataron 69 lesiones sobre las que se implantaron uno o más SLF con una media de 1,28 stents/lesión. Este porcentaje fue mayor al del grupo SC con una media de 1,11 stents/lesión. El porcentaje de stents solapados y la longitud total cubierta por stent también resultó mayor en el grupo SLF. En el grupo SLF se realizó con más frecuencia implante de stent directo, sin predilatación (40 % vs 5 %).

Al igual que en los resultados globales y que en la población de pacientes con SCASEST, ya descritos previamente, en el grupo SLF el stent más utilizado fue el de sirolimus (77%). También, la utilización de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa fue más frecuentemente asociada al implante de stents farmacoactivos (60,7 % vs 29,1 %; $p < 0,001$).

Los valores de la **cuantificación angiográfica post-intervención** de los pacientes con SCAEST se muestran en la tabla 34. Como puede observarse, no hubo diferencias en el porcentaje de estenosis residual ni en el DLM resultante post-procedimiento.

Tabla 34 . Cuantificación angiográfica post-procedimiento en pacientes con SCAEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

	Lesiones SC (n=82)	Lesiones SLF (n=69)	Valor p
DLM post procedimiento (mm)	2,87 ± 0,34	3,05 ± 0,90	0,60
Porcentaje estenosis residual (%)	13,0 ± 5,5	11,8 ± 6,3	0,19

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DLM: diámetro luminal mínimo

En la figura 43 se muestra la ganancia aguda en el DLM obtenido tras el implante de stents en ambos grupos.

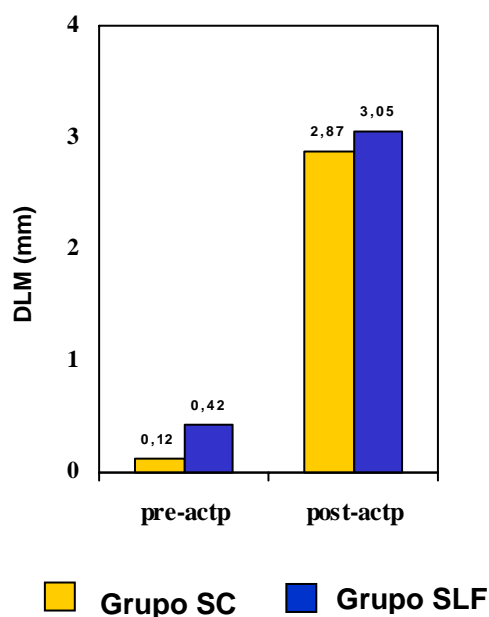


Figura 43.- Diámetro luminal mínimo (DLM) obtenido mediante cuantificación angiográfica en situación basal y post-procedimiento, en los pacientes con SCAEST de ambos grupos.

Resultados clínicos en pacientes con SCAEST.

Se registraron 5 casos de trombosis agudas y subagudas de stent, 3 en el grupo SLF y 2 en el grupo SC, lo que supone una incidencia del 4,9% y 2,5 % ($p=0,38$). Todas ocurrieron en los 3 primeros días post-intervención.

El seguimiento clínico se completó en todos los pacientes. En las tablas 35 y 36 se exponen los eventos adversos acumulados a los 6 meses y al año del seguimiento.

Como puede observarse en la Tabla 35, la mortalidad a los 6 meses, tratándose de pacientes con IAM, fue baja, registrándose tan solo una muerte por ICC en el grupo SLF a los 48 días del procedimiento y 3 en el grupo SC (dos de ellas antes del alta por shock cardiogénico y la tercera una muerte súbita a los 3 meses de evolución). A los 6 meses, tampoco se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos en la

recurrencia de angina (8,9 % en SC vs 4,9 % en SLF; $p=0,36$), ni en la incidencia de eventos adversos mayores combinados (12,7 % en SC vs 8,2 % en grupo SLF; $p=0,39$).

La necesidad de revascularización sobre el vaso previamente tratado también fue similar en ambos grupos (6,3 % vs 6,6 %)

Tabla 35 . Eventos adversos acumulados en pacientes con SCAEST a los 6 meses de seguimiento

	SC (n=79)	SLF (n=61)	Valor p
Muerte	3 (3,8 %)	1 (1,6 %)	0,12
IAM no fatal	4 (5 %)	2 (3,2 %)	0,67
Necesidad revascularización	6 (7,6 %)	4 (6,6 %)	0,84
Nueva ACTP sobre lesión diana	4	3	---
Nueva ACTP otra lesión	1	0	---
Cirugía	1	1	---
TLR	5 (6,3 %)	4 (6,6 %)	0,95
Recurrencia de angina	7 (8,9 %)	3 (4,9 %)	0,36
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización)	10 (12,7 %)	5 (8,2 %)	0,39
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización, recurrencia angina)	16 (20,3 %)	7 (11,5 %)	0,16

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; TLR: revascularización del vaso diana con angioplastia o cirugía.

Al año de seguimiento (Tabla 36) habían fallecido 6 pacientes (7,6 %) del grupo SC, y 2 (3,3 %) del grupo SLF ($p=0,27$).

No se apreciaron diferencias significativas en la recurrencia de angina (15,2 % vs 11,5 %; $p= 0,52$).

La necesidad de una nueva revascularización del vaso tratado (TLR), fue significativamente menor en el grupo SLF (11,5 % vs 22,8 %; p=0,04), lo que supone una reducción absoluta del 11 % y relativa del 49 %.

El evento combinado de muerte, IAM, necesidad de revascularización al año, también fue menor en el grupo SLF (18 % vs 31,6 %; p=0,05).

Tabla 36 . Eventos adversos acumulados en pacientes con SCAEST al año de seguimiento

	SC (n=79)	SLF (n=61)	Valor p
Muerte	6 (7,6 %)	2 (3,3 %)	0,27
IAM no fatal	4 (5 %)	4 (6,5 %)	0,36
Necesidad revascularización	19 (24,1 %)	10 (16,4 %)	0,22
Nueva ACTP sobre lesión diana	16	6	---
Nueva ACTP otra lesión	1	3	---
Cirugía	2	1	---
TLR	18 (22,8 %)	7 (11,5 %)	0,04
Recurrencia de angina	12 (15,2 %)	7 (11,5 %)	0,52
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización)	25 (31,6 %)	11 (18 %)	0,05
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización, recurrencia angina)	28 (35,4 %)	13 (21,3 %)	0,05

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; TLR: revascularización del vaso diana con angioplastia o cirugía.

Después del año, y hasta el final del seguimiento (543 ± 187 días en grupo SLF; y 434 ± 156 días en el grupo SC), fallecieron sólo 2 pacientes del grupo SC y ninguno del grupo SLF. Así, al final del período de seguimiento la tasa de mortalidad de pacientes con SCAEST tratados con SLF fue 3,3 % frente a un 10,1 % del grupo SC (p=0,11).

En la tabla 37 se muestran el total de eventos en la población de pacientes con SCAEST al final del seguimiento.

Tabla 37. Eventos adversos acumulados en pacientes con SCAEST al final del período de seguimiento

	SC (n=79)	SLF (n=61)	Valor p
Muerte	8 (10,1%)	2 (3,3 %)	0,11
IAM no fatal	4 (5 %)	5 (8,2 %)	0,67
Necesidad revascularización	24 (30,4 %)	11 (18 %)	0,09
Nueva ACTP sobre lesión diana	20	7	---
Nueva ACTP otra lesión	1	3	---
Cirugía	3	1	---
TLR	23 (29,1 %)	8 (13,1 %)	0,02
Recurrencia de angina	20 (25,3 %)	10 (16,4 %)	0,20
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización)	31 (39,2 %)	13 (21,3 %)	0,02
Evento combinado (muerte, IAM, nueva revascularización, recurrencia angina)	36 (45,6 %)	17 (27,9 %)	0,03

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; TLR: revascularización del vaso diana con angioplastia o cirugía.

Después del año, 1 paciente al que se había implantado un stent de sirolimus sufrió una trombosis tardía de stent (ya descrita en los resultados generales) que causó un IAM no Q. No se observaron diferencias significativas en la recurrencia de angina.

En este grupo de pacientes con SCAEST, la necesidad de nueva revascularización del vaso diana por reestenosis (TLR) al final del seguimiento fue un 45% menor en el grupo SLF (13 % vs 29 %) (p= 0,02).

Al final del período de seguimiento, la supervivencia libre de eventos adversos mayores (infarto no fatal y/o necesidad de nueva revascularización) en el grupo SLF fue del 72 % frente al 54 % en el grupo SC (log rank $p= 0,015$) (Figura 44). La variable combinada de eventos adversos graves y recurrencia de isquemia también fue inferior para el grupo SLF (28 % vs 45 %; $p=0,03$).

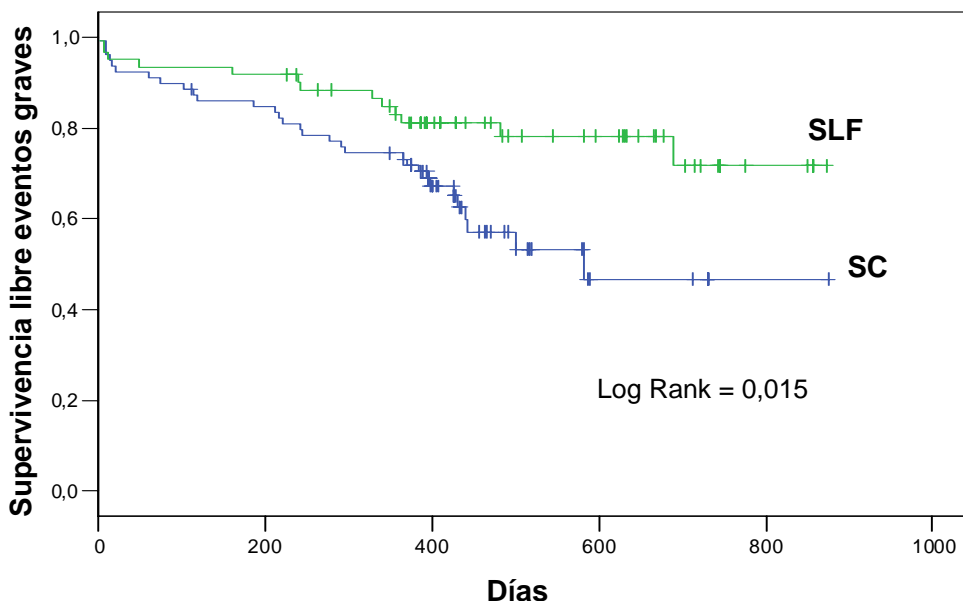


Figura 44.- Curvas Kaplan Meier de supervivencia sin eventos graves (IAM y/o necesidad de nueva revascularización) al final del seguimiento en los pacientes con SCAEST de ambos grupos.

Evaluación angiográfica después del año en pacientes con SCAEST

Del total de 61 pacientes con SCAEST en los que se implanto un SLF, se realizó seguimiento angiográfico después del año (475 ± 185 días post-procedimiento) a 45 (70%) de ellos, que comparamos con 66 casos con SCAEST del grupo control en los que se había implantado un SC.

En total se analizaron 51 lesiones en el grupo SLF y 67 lesiones en el grupo SC. En este tipo de pacientes con SCAEST, todas las variables angiográficas analizadas fueron favorables a los SLF. Los valores de la *cuantificación angiográfica* de dichas lesiones se muestran en la Tabla 38.

La principal variable angiográfica del estudio, la tasa de reestenosis, fue del 15,6 % en el grupo SLF frente a la observada en el grupo control que fue un 31,3 %, lo que supuso una reducción absoluta de reestenosis del 16 % y relativa del 50 % (p = 0,02), (Figura 45).

Tabla 38 . Cuantificación angiográfica tardía de lesiones en pacientes con SCAEST tratadas con stents convencionales y stents liberadores de fármacos.

	Lesiones SC (n=67)	Lesiones SLF (n=51)	Valor p
DLM, (mm)	1,99 ± 0,95	2,55 ± 1,91	0,005
DE, (%)	40,5 ± 26,4	27,6 ± 28,0	0,01
Pérdida luminal tardía, (mm)	0,90 ± 0,87	0,57 ± 1,03	0,01
Reestenosis angiográfica (n, (%))	31,3 %	15,6 %	0,02

SC: grupo control con stents no liberadores de fármacos; SLF: grupo estudio con stents liberadores de fármacos; DLM: diámetro luminal mínimo; DE: diámetro estenosis.

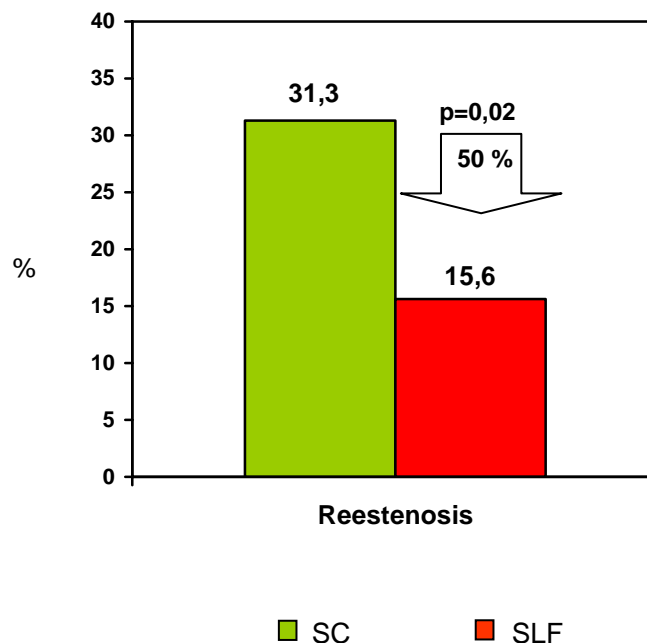


Figura 45.- Incidencia de reestenosis en los pacientes con SCAEST de ambos grupos en seguimiento angiográfico. SC: grupo con stents convencionales . SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

La pérdida luminal tardía que mostraron los SLF también fue menor a la que mostraron los SC (0,57 mm vs 0,90 mm; p=0,01) (Figura 46).

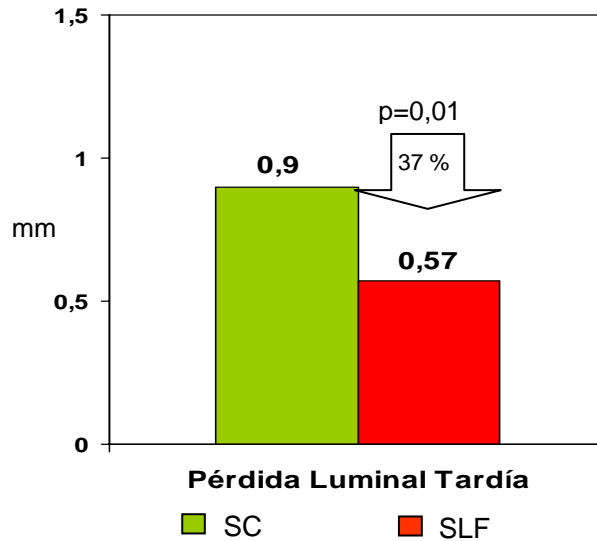


Figura 46.- Pérdida luminal tardía en pacientes con SCAEST de ambos grupos en seguimiento angiográfico. SC: grupo con stents convencionales . SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

La incidencia de reestenosis fue más baja en el grupo con SLF independientemente del diámetro de referencia del vaso tratado (Figura 47).

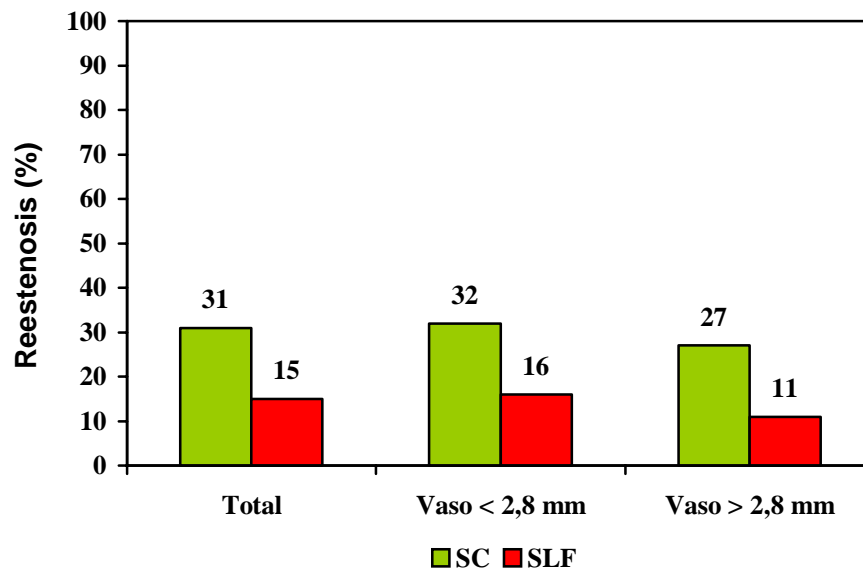


Figura 47.- Tasa de reestenosis en el total de pacientes con SCAEST de ambos grupos y según el diámetro de referencia del vaso < 2,8 mm y ≥2,8 mm. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

Discusión

El implante de SLF ha mostrado un descenso marcado en la incidencia de eventos adversos combinados y sobre todo en el TLR, en el contexto de ensayos randomizados (135, 137). Sin embargo, estos estudios han incluido a pacientes de relativamente bajo riesgo, con lesiones poco complejas. Por tanto, estos resultados favorables no deben ser extrapolados al resto de pacientes tratados en la práctica diaria, como son aquellos con lesiones más complejas y escenarios más desfavorables, como el SCA.

Este trabajo es el primero en nuestro medio que analiza el impacto del implante de SLF en los resultados clínicos y angiográficos, tanto precoces como tardíos, de pacientes con SCA. Se trata de un estudio observacional transversal en el que se han comparado dos grupos de pacientes, todos ellos con SCA: uno prospectivo incluye a pacientes tratados con angioplastia con implante de SLF y el otro de forma retrospectiva incluye a casos tratados con stents convencionales en un período inmediatamente anterior al inicio de este estudio.

Los resultados de este estudio demuestran la seguridad del implante de SLF en pacientes con SCA, con tasas de reestenosis y necesidad de nuevos procedimientos de revascularización significativamente menores que cuando se utilizan SC.

Características de los pacientes y procedimiento de angioplastia

Los pacientes incluidos en este estudio muestran características clínicas basales comparables a las descritas en amplios registros de pacientes con SCA, como el EHS (Euro Heart Survey ACS) (146) o el GRACE (147), con una edad media alrededor de 60 años, predominio del sexo masculino (80%), y prevalencia similar de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Otro estudio más específico de intervencionismo coronario en SCA, como el registro CRUSADE, incluyendo 8.852 pacientes con SCA sometidos a ICP, también mostró características clínicas basales parecidas a las de nuestro estudio (148) con prevalencia de diabetes del 28%, hipertensión arterial 65%, dislipemia 53% e insuficiencia renal del 6,8% . El porcentaje de diabéticos en el grupo SLF de nuestro estudio del 26,2% coincide también con el aportado para el grupo de pacientes con SCA en el ensayo TAXUS IV que comparó un stent liberador de

paclitaxel con un stent convencional y que fue del 26,6% (149). También el registro RESEARCH que evaluó un stent de sirolimus en pacientes con SCA aporta características basales similares, aunque en este estudio el porcentaje de diabéticos es menor (18 %) (150).

Cuando comparamos los dos grupos de nuestro estudio, los pacientes tratados con SLF difieren en algunos aspectos del grupo control tratado con SC. El antecedente de ACTP previa se observó con mayor frecuencia en el grupo SLF (16% vs 6%). También otros factores que incrementan el riesgo, como la presencia de un infarto previo o cirugía previa fue más frecuente en el grupo SLF aunque sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, en el grupo SLF la indicación clínica más frecuente para el procedimiento de ICP fue el SCASEST, mientras que en el grupo control hubo un mayor porcentaje de SCAEST tratados con angioplastia primaria. Este hecho, debido al cambio ocurrido en nuestro centro en el sistema de alerta de hemodinámica durante el período de inclusión del grupo SLF, podría condicionar un incremento del riesgo de eventos en el grupo SC.

En cuanto a las características angiográficas, los pacientes incluidos en el grupo SLF de nuestro estudio, conforman una cohorte que podríamos considerar como de “lesiones complejas”, con un elevado porcentaje de lesiones B2/C (68 %), un 15% de lesiones de bifurcación y un 35% de vasos menores de 2,8 mm. Nuestros datos son parecidos a los del registro RESEARCH, ya comentado anteriormente, en donde el porcentaje de lesiones B2/C fue ligeramente mayor (78%), pero con menor porcentaje de bifurcaciones (13%) (150). En el ensayo SIRIUS el porcentaje de lesiones B2/C fue menor (59%) y en el TAXUS IV sólo un 22% de las lesiones tenían diámetro de referencia menor de 3 mm (135,137).

Cuando comparamos los dos grupos de nuestro estudio, observamos que las lesiones tratadas con SLF eran más complejas. Presentaban mayor porcentaje de lesiones tipo C (27 % frente a un 13 %; $p=0,002$), mayor número de vasos menores a 2,8 mm (35% vs 13%; $p<0,001$) y de reestenosis (11% vs 1%; $p<0,001$). Además, el grupo SLF tenía mayor porcentaje de bifurcaciones (15% vs 8%; $p=0,02$), que como es bien conocido

supone un factor de riesgo para las complicaciones del procedimiento (151,152). A pesar de esa mayor complejidad de las lesiones a tratar en el grupo SLF, no observamos diferencias en cuanto a la seguridad en el implante, con tasas de éxito del procedimiento similares a las obtenidas con SC. La ganancia aguda (diferencia entre el DLM pre-procedimiento y DLM post-procedimiento) y el porcentaje de estenosis residual post-implante fue similar en los dos grupos.

Otros aspectos que definen un ICP de mayor riesgo como son la actuación sobre la arteria coronaria descendente anterior, la localización ostial de un vaso principal o la oclusión total crónica fueron similares en los dos grupos.

Al igual que en otros estudios realizados en poblaciones sin SCA, la longitud de segmento cubierto por stent ha sido mayor cuando se han utilizado SLF (150). En nuestro trabajo la diferencia entre longitud de stents y longitud de lesión ha sido de 6,7 mm. para los SLF y de 5,1 mm. para los SC, con una relación longitud de stent/longitud de lesión de 1,43 en el grupo SLF y 1,37 en el grupo SC. Esta tendencia general a usar mayor longitud de stent cuando se implantan SLF es debida a que, así como con los SC el riesgo de reestenosis se correlaciona claramente con la longitud del stent (107), cuando se utilizan SLF el efecto anti-reestenosis del fármaco minimiza esa correlación y el uso de stent más largos disminuiría la posibilidad de tener disecciones de bordes y sus consecuencias (153). Este hecho pensamos que también puede aplicarse cuando se utiliza en pacientes con SCA.

Algunos otros aspectos de la técnica de implante también han sido diferentes entre los grupos. El porcentaje de implantes sin predilatación previa, lo que conocemos como stent directo, ha sido mayor en el grupo con SLF. En nuestra opinión, este hecho está más relacionado con las tendencias técnicas de la época de implante que con el propio stent. Los SLF se implantaron en un periodo posterior en donde el implante sin predilatación ha sido más extendido. Así, según datos del Registro de Hemodinámica de la Sociedad Española Cardiología, en el año 1998 se utilizó stent directo en el 12% de los casos (154), mientras en el 2005 el stent sin predilatación se realizó en el 35,5% de los casos (97). En el caso exclusivo de stents liberadores de fármacos estas cifras se

sitúan también en torno al 33% (155) similares a las nuestras con un 39,2 % en el grupo SLF.

La administración de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa fue más frecuente en el grupo SLF que en el grupo control (60% vs 24%; $p=,001$). Esto fue debido probablemente a la mayor proporción de pacientes con SCASEST, donde este grupo de fármacos antiagregantes ha demostrado de forma manifiesta sus beneficios, sobre todo cuando se administran asociados al intervencionismo coronario (64). En el estudio CRUSADE, un registro de SCASEST realizado en 262 hospitales de EEUU durante los años 2003 y 2004 se administraron IIb/IIIa al 63,3 % de los casos (156). Sin embargo, en estudios recientes como el TAXUS IV, sólo un 9,7% de los pacientes con SCA en los que se implantó un stent de paclitaxel recibieron tratamiento con inhibidores IIb/IIIa (149).

Seguridad y eficacia de los SLF en pacientes con SCA

Al igual que en otros estudios, el implante de SLF en el contexto del SCA, muestra condiciones de seguridad similares a los SC con tasas de éxito del procedimiento elevadas para ambos tipos de stent. Estudios como el SIRIUS con lesiones complejas reportan un 99% en el éxito del procedimiento (157).

En el presente estudio realizado en pacientes con SCA, el implante de SLF respecto al uso de SC, proporciona beneficios clínicos por reducción del MACE (muerte, reinfarto y necesidad de nueva revascularización) que alcanza significación a partir del 6º mes y aumenta progresivamente con el seguimiento a más largo plazo.

Al igual que en otros estudios, en el nuestro, a los 30 días todavía no se observan diferencias significativas en cuanto a muerte, reinfarto y necesidad de nueva revascularización (5% en el grupo SLF vs 2% en el grupo SC). Resultados similares a los del registro RESEARCH, donde se evaluaba un stent de sirolimus en 198 pacientes con angina inestable e IAM, y en donde el MACE a los 30 días fue de un 6% para los

stents convencionales y de un 7% para el grupo de stent de sirolimus, concluyendo que la utilización de stents de sirolimus en pacientes con IAM o angina inestable es segura a los 30 días. (142). En el subgrupo de pacientes con SCA del ensayo TAXUS IV realizado en 450 pacientes, de los que 237 fueron tratados con stent recubierto de paclitaxel, tampoco hubo diferencias significativas a los 30 días entre los dos grupos (149). Park C et al, al igual que los anteriores, no aprecian diferencias en el objetivo de eventos adversos mayores a los 30 días, en una población de 211 pacientes consecutivos ingresados con el diagnóstico de SCA tratados con stents liberadores de fármacos comparados con 228 pacientes tratados con stents convencionales (158).

Debemos destacar que durante el primer mes registramos 6 casos de trombosis del stent, pero sin diferencias entre los grupos (3 en cada grupo). Otros estudios como el TAXUS IV, tampoco observaron diferencias en la incidencia de trombosis entre el stent liberador de paclitaxel y un stent convencional, aunque sí apreciaron una tendencia hacia una mayor tasa de trombosis de stent en aquellos pacientes tratados con stent liberador de paclitaxel en el contexto de un SCA que aquéllos sometidos a ICP en cuadros coronarios estables (0,8% vs 0%; $p=0,06$) (149). Probablemente, como ya comentaremos más adelante en un apartado específico sobre trombosis de stent, el medio trombogénico en pacientes con SCA, con una teórica propensión hacia la hipercoagulabilidad podría favorecer la trombosis de stent.

En nuestro estudio, a los 6 meses de seguimiento, el grupo tratado con SLF ya mostró una reducción significativa del MACE respecto a los tratados con SC (12% vs 5%; $p=0,03$) a expensas fundamentalmente de una reducción en el TLR (11% vs 3%; $p=0,05$).

En otros estudios realizados con stents recubiertos de sirolimus, con un seguimiento clínico también a 6 meses y en una población de SCA en torno al 50% obtuvieron unas tasas del objetivo mayor combinado 3-12% (155,159). Uno de los predictores más importantes de muerte o IAM fue una presentación clínica inicial con SCA (IAMSEST o IAMEST) (159). En otros ensayos que incluyeron pacientes de más bajo riesgo

excluyendo el IAM (135,137), pero con un seguimiento clínico superior, a 9 meses, presentan unas tasas de eventos combinados del 6-7%.

Analizando exclusivamente la mortalidad y el IAM no fatal en los primeros 6 meses, en nuestro estudio fueron del 1,4% y 2% respectivamente, cifras que coinciden con las reportadas en los registros anteriormente comentados (1,4-1,8% de mortalidad y 1-2,3% de IAM) (155,159).

El seguimiento más prolongado hace que los beneficios clínicos de los SLF se acentúen. Así, al año, la reducción del evento combinado MACE fue del 57,4 % (27% para el grupo SC vs 12% grupo SLF), lo que supone menos de la mitad de eventos en el grupo tratado con SLF. Esta reducción del MACE se debe atribuir principalmente a la reducción del TLR (20% vs 8%; $p=0,03$). En otros estudios realizados en poblaciones que incluyen a pacientes con SCA tratados con stents farmacoactivos, los resultados al año muestran también reducciones del evento adverso mayor combinado en comparación con los tratados con stents convencionales (6-11% vs 15-22%) a expensas prácticamente de la reducción del TLR (4-5% vs 11-16%) (149,150,155,160).

En nuestro estudio se ha llegado a disponer de un seguimiento a más largo plazo (561±176 días en el grupo SLF y 458± 181 días en el grupo SC) de todos los pacientes, y los beneficios clínicos de los SLF se mantienen (MACE 33% vs 15% y TLR 25% vs 10% en grupo SC y grupo SLF respectivamente). Stone G et al., en un metaanálisis de ensayos randomizados realizados con stents recubiertos de sirolimus y paclitaxel con un total de 5.261 pacientes (878 tratados con stents de sirolimus y 1.755 tratados con stents de paclitaxel) y comparados con pacientes tratados con stents no farmacoactivos (870 y 1758, respectivamente), observaron que ambos SLF redujeron marcadamente el TLR a los 4 años (8% vs 24%, HR 0,29 (0,22- 0,39) $p< 0,001$ en el caso de stents de sirolimus, y 10% vs 20%, HR 0,46 (0,38- 0,55) $p< 0,001$ en el caso de stents de paclitaxel) (161). Esta diferencia alcanzó su máximo hacia el año y después se mantuvo estable hasta el cuarto año de seguimiento.

En cuanto a la mortalidad acumulada en nuestro estudio, aunque al año las diferencias entre grupos todavía no alcanzaron significación estadística (2% en el grupo SLF y en el 6,5% en el grupo SC), sí se apreció ya una tendencia a favor de los stents recubiertos de fármacos que, al completar el seguimiento, fue significativa (8% vs 2%, $p=0,02$). Sin embargo, no hubo diferencias en la incidencia de IAM no fatal, ni al año ni más tardíamente.

En otros estudios realizados también a largo plazo no se han observado diferencias en cuanto a mortalidad y/o incidencia de IAM no fatal entre los dos stents a estudio. Así, Stone G et al comunicaron una mortalidad acumulada durante el seguimiento a 4 años del 6-7% en los grupos SLF y del 5-7% en los grupo SC, sin diferencias entre ambos. Tampoco hubo diferencias en la tasa de IAM no fatal (6% vs 6-7%) (161). Datos similares aportó el metaanálisis de Kastrati et al realizado sobre 14 ensayos comparando los SLF (stents recubiertos de sirolimus, exclusivamente) con los SC con un seguimiento de 12- 59 meses, y donde no hubo diferencias en la mortalidad e IAM no fatal en el seguimiento (162). Es probable que la menor mortalidad acumulada a largo plazo en nuestro estudio observada con los SLF, esté favorecida por el mayor número de procedimientos de ICP primaria realizados en los de SCAEST del grupo SC.

Recientemente, algunos estudios publicados han cuestionado los beneficios de los SLF, relacionando la utilización de estos stents con mayores tasas de eventos adversos en el seguimiento a largo plazo (163,164). Spaulding et al, en un análisis conjunto de los 4 ensayos randomizados realizados con stents recubiertos de sirolimus, y que reunió a 1.748 pacientes en un seguimiento de hasta 4 años, no observaron diferencias significativas en la supervivencia del conjunto de los pacientes, aunque fue algo mayor en el grupo SC (95% vs 93%, HR 1,24; 95% IC, 0,84-1,83; $p=0,28$). Sin embargo, sí que hubo diferencias significativas en el subgrupo de pacientes diabéticos a favor del grupo SC (96% vs 88%; HR 2,9; 95% IC, 1,38-6,10; $p=0,008$), atribuido a un mayor riesgo de trombosis tardía en esta población (164). El registro sueco (SCAAR) evaluó el pronóstico a largo plazo de todos los pacientes en los que se implantó un stent en Suecia durante los años 2003 y 2004 (163). Analizaron de forma consecutiva un total de 19.771 pacientes no seleccionados (6.033 tratados con SLF comparados con 13.738 pacientes

tratados con SC). La indicación de tratamiento percutáneo fue un SCA en el 69% de los pacientes tratados con SLF y en el 77% de los tratados con SC. En este registro, a los 6 meses del seguimiento el riesgo de muerte fue similar en los dos grupos, pero a partir del sexto mes aquellos pacientes tratados con SLF presentaron un riesgo superior con una separación continua de las curvas que se mantuvo a los 3 años (RR 1,32;95% IC 1,11-1,57).

Por lo que respecta al evento combinado de muerte e IAM, hubo una tendencia favorable al grupo SLF en los primeros 6 meses, con una mayor tasa de eventos a partir de entonces. Como proponen los autores, es probable que la duración del tratamiento antiagregante combinado con AAS y clopidogrel (recomendada durante 6 meses en ese país) sea uno de los factores implicados en este pronóstico desfavorable, y que la mayor mortalidad e IAM a partir del sexto mes sea secundaria a un posible incremento en la incidencia de trombosis tardía de stent, ya que la retirada precoz de los antiagregantes se ha mostrado como el predictor más importante en la trombosis de stent (163). También, otra explicación es la extremadamente baja reestenosis en el grupo de stent convencional (5,9% vs 3,6%) que anularía el beneficio reconocido y atribuible a los stents con fármacos en cuanto a disminución de la reestenosis y necesidad de nueva revascularización de la lesión tratada.

Sin embargo, en el análisis de Stone G et al, a pesar de que hubo más trombosis tardías de stent a partir del año en el grupo SLF (0,6-0,7% vs 0-0,2%), tanto la mortalidad (4,6-5,5% SLF vs 4,6-4,9% SC) como la incidencia de IAM tardío (2,8% SLF vs 1,8-2,2% SC) desarrollados entre el 1º y 4º años fueron similares en ambos grupos (161). También el metaanálisis de Kastrati halló mayor número de trombosis tardías (a partir del primer año) en el grupo SLF (0,6% vs 0,05%; $p=0,02$), pero que no se tradujeron en una mayor mortalidad y/o IAM a largo plazo (162). Esta complicación tuvo una asociación temporal con la retirada de la doble antiagregación plaquetaria con AAS y clopidogrel, por lo que estos autores sugieren la necesidad de una duración mayor de la doble terapia antiplaquetaria en aquellos pacientes tratados con SLF. En nuestro caso, esta doble antiagregación fue mantenida por lo menos durante 12 meses, lo que podría explicar el mejor pronóstico de los pacientes tratados con SLF.

Reestenosis y pérdida luminal tardía

El implante de SLF ha demostrado reducir la incidencia de reestenosis en el contexto de ensayos randomizados (135,137). Sin embargo, estos ensayos han incluido a pacientes de relativamente bajo riesgo, con lesiones no complejas y en procedimientos electivos. Por ello, estos resultados tan favorables no pueden ser extrapolados a la práctica clínica diaria, en la que los pacientes de alto riesgo, con SCA y lesiones complejas son la rutina en el laboratorio de hemodinámica.

En nuestro estudio se pudo realizar un control angiográfico a 106 pacientes del grupo SLF y a 96 pacientes del grupo SC, lo que supone un 74% y un 70% del total de pacientes en cada grupo, porcentajes comparables a los de otros ensayos publicados (76% en el TAXUS IV; 43% en el TAXUS IV-ACS; 70% en el RESEARCH; 76% en Ozcan et al; 83% en el TYPHOON;) (137,149,150,160,165). En este control angiográfico tardío, todas las variables angiográficas fueron favorables a los SLF.

La principal variable angiográfica, la reestenosis, fue significativamente menor en el grupo SLF (13,7% vs 33%; $p < 0,001$). La incidencia de reestenosis publicada en la mayoría de ensayos varía ampliamente en función de la complejidad del paciente y de las lesiones a tratar, y se sitúa en cifras que oscilan del 0%-9% (135,137,149, 150,165,166). Estas tasas de reestenosis menores a las encontradas por nosotros pueden ser motivadas por diversas causas. En primer lugar, en todos estos ensayos el control angiográfico se realizó entre el 6º y 9º mes, mientras que en nuestro caso, éste fue más tardío con una media de 481 ± 164 días en el grupo SLF, lo que puede relacionarse con una mayor incidencia de reestenosis en nuestro estudio. Ozcan et al, comunican una tasa de reestenosis del 10%, más aproximada a la nuestra, en una población de 207 pacientes no seleccionados, a los que se implantó uno o más stents recubiertos de sirolimus, y en los que se realizó un control angiográfico tardío de rutina a los 18 meses (160). Además, en este estudio la prevalencia de SCA fue solo del 64%, mientras que en el nuestro el 100% de los pacientes tenían un diagnóstico de SCA. Probablemente, esta variable también influya en la incidencia de reestenosis, como han identificado varios estudios en el contexto de implante de stents convencionales

(167,168). Sin embargo, otro estudio, el TAXUS IV realizado en pacientes con SCA (149), no reveló diferencias en cuanto a la incidencia de reestenosis entre los pacientes con SCA y aquellos que tenían una enfermedad coronaria estable (5% vs 9,5%). Tampoco, la pérdida luminal tardía fue superior en pacientes inestables ($0,19 \pm 0,41$ mm en SCA y $0,25 \pm 0,45$ mm en pacientes sin SCA; $p=0,23$). Sin embargo, aquellos pacientes con SCA tenían una mayor incidencia de mortalidad cardíaca al año (2,5% vs 0,7%; $p=0,051$), no así de IAM no fatal (149).

La pérdida luminal tardía, que es la manera más específica de medir la eficacia antiproliferativa de los SLF, en nuestro estudio también fue favorable al grupo SLF ($0,33 \pm 0,88$ mm vs $0,91 \pm 0,83$ mm; $p<0,001$) al igual que las otras variables angiográficas estudiadas (diámetro luminal mínimo y diámetro de estenosis). Resultados similares se derivan de otros ensayos publicados que han realizado control angiográfico y que muestran cifras de pérdida luminal tardía entre 0,04-0,24 mm. para los SLF y de 0,61-0,83 mm para los SC (135,137,143,149). Nuevamente, nuestra pérdida luminal es algo superior a estos ensayos, y puede explicarse por las mismas causas antes descritas para el caso de la reestenosis.

Los estudios publicados han demostrado que la tasa de reestenosis es diferente dependiendo de las distintas características del paciente y de las lesiones. Así, los tres principales determinantes de reestenosis identificados tras el implante de un stent convencional son la diabetes mellitus, el diámetro de referencia del vaso y la longitud de la lesión (101,169,170). Sin embargo, en la era de los SLF las características clínicas del paciente y la longitud de la lesión parece que juegan un papel menos relevante como predictores de reestenosis, aunque el tamaño del vaso sigue siendo un fuerte predictor de reestenosis, así como el tipo de SLF utilizado. En nuestro caso, la incidencia de reestenosis en vaso pequeño ($< 2,8$ mm) y lesiones complejas (tipo C) fue significativamente menor en el grupo SLF con una reducción absoluta del 20% y 37% respectivamente. En el TAXUS IV en vasos $\leq 2,5$ mm y longitud > 20 mm, la reestenosis se redujo en un 38,5% y un 41,5% respectivamente (171). En el análisis angiográfico del estudio SIRIUS la tasa de reestenosis en vaso pequeño ($< 2,5$ mm) y lesiones largas (> 15 mm) fue del 46% en el grupo SC y del 11,5% en el grupo SLF, con

una reducción absoluta del 35% (157). En el estudio TAXUS V que evaluó específicamente el comportamiento del stent recubierto de paclitaxel en lesiones desfavorables (vasos pequeños, lesiones muy largas) la reestenosis a los 9 meses fue significativamente menor en el grupo SLF (19% vs 34%; $p < 0,001$), aunque lógicamente con tasas de reestenosis más elevadas que en lesiones menos complejas (172). En nuestro estudio, la reestenosis con SLF en lesiones B1/B2 fue del 11-12% mientras que alcanzó el 17% en lesiones tipo C. También en vasos $\geq 2,8$ mm la reestenosis fue del 10% en comparación con el 15% en los vasos pequeños. Los beneficios de los SLF fueron particularmente evidentes en estos tipos de lesiones, que obtuvieron la mayor reducción absoluta en el riesgo de reestenosis.

En cuanto al tipo de SLF utilizado, el stent más frecuentemente usado en nuestro estudio fue el recubierto de sirolimus con 152 stents implantados en comparación con 62 stents recubiertos de paclitaxel. No hubo diferencias significativas entre ambos stents en la tasa de reestenosis (15% vs 10%, respectivamente). Sin embargo, algunos estudios han sugerido que el tipo de stent utilizado si puede ser un predictor de reestenosis, observando que tanto la reestenosis como la pérdida luminal tardía serían menores en los stents recubiertos de sirolimus, sobre todo en el contexto de vaso pequeño (153, 173)

Finalmente, un aspecto importante de la reestenosis es que se puede presentar con distintos patrones angiográficos y que estos patrones predicen de forma independiente el pronóstico a largo plazo en cuanto a la necesidad de nueva revascularización (116). La clasificación más utilizada es la de Mehran et al. en la que los tipos de reestenosis difusa, proliferativa y oclusiva (tipos II, III y IV) representan un espectro creciente en cuanto a severidad y el pronóstico a largo, de forma que el TLR es del 19% en la reestenosis tipo I o focal y del 83% en la tipo IV o oclusiva (116). Según este autor, en el caso de los SC, los patrones de reestenosis son mayoritariamente difusos 58% vs 42% focales. La introducción de los SLF no sólo ha reducido la incidencia de reestenosis sino que ha modificado su patrón angiográfico. En los primeros grandes ensayos publicados el patrón predominante fue el focal (< 10 mm de longitud) con una reducción asombrosa del patrón difuso (58-83% en SC y 13-37% en SLF) (137,149,

157,172). Nuestros resultados coinciden con ellos, también el patrón focal fue mayoritario en nuestra serie de pacientes con SLF. Un 72% de las reestenosis tras implante de SLF fueron focales frente a únicamente un 36% en el grupo SC, a expensas de un menor porcentaje de reestenosis difusas en el grupo SLF (28% vs 64%). También observamos que la reestenosis focal más frecuente fue la localizada en los bordes. Este hecho también ha sido descrito en otros ensayos y parece que es debido al daño vascular producido en los márgenes del stent que quedaría sin cubrir por el mismo (157, 174). De ahí que la práctica clínica habitual se haya modificado con la utilización de los SLF en un intento de minimizar el daño vascular utilizando balones más pequeños y cortos para predilatar, cubriendo de segmento sano a segmento sano, consiguiendo una buena aposición del stent a la pared del vaso y posdilatando siempre dentro del stent. En nuestro estudio, de las 8 reestenosis de bordes en el grupo tratado con SLF, 7 se localizaron en el borde proximal y únicamente una en el borde distal. Esta presentación es concordante con otros estudios publicados previamente en los que la reestenosis focal de bordes fue la más frecuente y la mayoría de ellas ocurrieron en el borde proximal del stent, tanto de sirolimus como de paclitaxel (174,175). Lemos P et al. propusieron que esta localización fundamentalmente proximal podría estar relacionada con un efecto superior de la droga a nivel distal por un fenómeno de lavado (174). No obstante, este aspecto deberá aclararse en futuras investigaciones.

Los stents liberadores de fármacos en pacientes diabéticos con SCA.

La diabetes mellitus es una pandemia que afecta actualmente a más de 171 millones de personas en todo el mundo y debido al incremento en su prevalencia se espera que para el año 2030 alcance los 366 millones (176). Los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de padecer enfermedad coronaria y de sufrir un SCA (177). Además la diabetes se asocia con una elevada morbimortalidad cardiovascular que es responsable del 75% de los ingresos hospitalarios y del 80% de las muertes en estos pacientes (178,179). Según datos publicados recientemente, obtenidos desde el estudio Euro Heart Survey los pacientes con enfermedad coronaria y diabetes tienen un incremento de 2,4 veces del riesgo de morir al año comparado con los no diabéticos (180). La enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos se caracteriza fundamentalmente por ser difusa, afectando no solo a los vasos principales sino también al árbol coronario distal, y suele presentar una progresión acelerada, lo que les confiere en general un peor pronóstico.

Al igual que en la mayoría de estudios, en nuestro trabajo los pacientes diabéticos mostraron con más frecuencia enfermedad multivaso (66% vs 43 %; $p=0,001$) y un diámetro de referencia de las arterias tratadas menor que en los no diabéticos (2,89 mm vs 3,01 mm; $p=0,03$) (182).

Aunque en los pacientes con diabetes mellitus los resultados de la revascularización coronaria son peores que en la población no diabética, debido principalmente a la mayor tasa de reestenosis y a la rápida progresión de la enfermedad coronaria, esta sigue siendo un componente vital en la estrategia de tratamiento del diabético con SCA (183-185).

Con la utilización de stents los resultados de la revascularización coronaria han mejorado ostensiblemente y esto es aplicable también en la población diabética. Así, en el estudio STRESS, la tasa de reestenosis a los 6 meses en los pacientes diabéticos tratados con angioplastia con balón fue del 60%, frente a un 24% en el grupo tratado con stents convencionales y la necesidad de nueva revascularización del 31% y 13 % respectivamente (186).

Pero incluso con la utilización de stents, la diabetes continúa siendo un indicador de riesgo elevado en el intervencionismo coronario. En un reciente análisis que incluye 2.694 pacientes diabéticos en el Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial, todos ellos tratados con stents convencionales, la diabetes fue un predictor independiente de eventos adversos, incluyendo muerte (RR 1,87; 95% IC 1,31-2,68, $p < 0,01$) y necesidad de nueva revascularización (RR 1,27; 95% IC 1,14-1,42, $p < 0,01$) (187).

En nuestro trabajo la tasa de reestenosis de los pacientes diabéticos del grupo control que fueron tratados con stents convencionales fue del 52 % y la necesidad de nueva revascularización del 30 %. Esta tasa de reestenosis con stents convencionales elevada y mayor a la comentada anteriormente en el estudio STRESS, sería atribuible a que se trata de poblaciones con características diferentes. Así, en el estudio STRESS los pacientes seleccionados fueron de bajo riesgo, incluyendo sólo casos con angina estable y lesiones favorables (longitud menor de 15 mm en vasos de más de 3 mm) (186). En otro estudio, el SIRIUS, con pacientes de un riesgo similar al de nuestro trabajo, la tasa de reestenosis en los stents convencionales implantados en pacientes diabéticos fue del 50,5%, cercana a la observada en nuestro grupo control SC que como ya se ha comentado fue del 52% (135).

En los últimos años la utilización de SLF en pacientes diabéticos ha demostrado, al igual que se ha observado en la población no diabética, reducciones importantes del riesgo de reestenosis y complicaciones isquémicas (188,189). En nuestro trabajo, la utilización de SLF en los pacientes diabéticos con SCA se asoció con una importante disminución de la tasa de reestenosis respecto al uso de SC (19 % vs 52,6 %; $p = 0,008$), lo que supuso una reducción absoluta del 33% y relativa del 63 %. Esta reducción en la tasa de reestenosis fue mayor a la observada en el análisis de la población general que ya fue comentada previamente. También la incidencia de acontecimientos adversos durante el seguimiento fue menor cuando se utilizaron SLF. Aunque al año las diferencias en la necesidad de nueva revascularización (13 % vs 20 %) no alcanzaron significación estadística, al final del período de seguimiento tanto el TLR (5,2 % vs 26,7%; $p = 0,03$) como el evento combinado (muerte, IAM y necesidad revascularización)

(21,1 % vs 43.3 %, $p=0,04$) fue significativamente menor el grupo de diabéticos tratados con SLF que en los tratados con SC.

Nuestros resultados son coincidentes con otros estudios publicados en los que se analizan pacientes con diabetes mellitus. Sin embargo, aunque la mayoría incluyen una proporción de pacientes con angina inestable, no son ensayos específicos de SCA. Así, en el ensayo TAXUS IV, los pacientes diabéticos que recibían insulina y que fueron tratados con un SLF también mostraron una reducción significativa de la tasa de reestenosis, siendo del 7,7% con stent de paclitaxel frente a un 42,9% cuando se implantó un SC (190). En este mismo estudio, el TLR al año también fue menor en los pacientes randomizados a SLF que en los tratados con SC, independientemente de que tomaran sólo antidiabéticos orales (7,9% SLF vs 21,6% SC, $p<0,005$) o que estuviesen tratados con insulina (6,2% SLF vs 19,4% SC, $p=0,07$). En otro estudio, el SIRIUS, el subgrupo de diabéticos tratados con SLF también reveló a los 9 meses reducciones similares de la tasa de reestenosis (17,6 % vs 50,5%, $p<0,001$) y del TLR (6,9 % vs 22,3 %, $p<0,001$) (135,191).

El estudio DIABETES, un ensayo randomizado realizado en cuatro hospitales españoles, y que fue diseñado específicamente para evaluar la eficacia de un stent liberador de rapamicina en pacientes con diabetes mellitus, demostró una marcada reducción en la pérdida luminal tardía (objetivo primario del estudio) con reducción significativa de la reestenosis angiográfica y el TLR a los 9 meses (192). En este estudio el 70% de los casos eran angina inestable (17,5% con troponina positiva). La pérdida luminal tardía se redujo en un 88% cuando se utilizó el stent Cypher (SLF $0,09\pm 0,4$ mm. vs SC $0,67\pm 0,5$ mm, $p<0,001$). Nuestros resultados son similares con una reducción del 73% en la pérdida luminal tardía que fue de $0,38\pm 0,71$ mm en el grupo SLF frente a $1,42\pm 0,98$ en el grupo SC ($p<0,001$). En este mismo estudio DIABETES, la reestenosis del segmento fue del 7,8% en el grupo tratado con stent de sirolimus y del 33,7 % en los tratados con stent convencional ($p<0,001$) y los eventos adversos cardiacos mayores (MACE) al año fueron un 11,3 % en el grupo de SLF frente a un 36,3% en el grupo SC ($p<0,0001$) (192).

Registros observacionales, más similares a nuestro trabajo, también han demostrado beneficio del uso de SLF en los pacientes diabéticos. En el registro RESEARCH, que incluyó pacientes de riesgo (ACTP primaria, lesiones largas, etc..) la tasa de reestenosis de los 52 pacientes que tenían diabetes mellitus fue del 7,9 % utilizando un stent liberador de rapamicina. A pesar de ese beneficio, en el registro RESEARCH, la diabetes fue un predictor independiente de reestenosis (OR 2,63;95% CI 1,14-6,31; p=0,02) (143). Sin embargo, en otro registro del “mundo real” realizado en la Universidad de Seúl, incluyendo 786 pacientes tratados con SLF, de los que 226 eran diabéticos, observaron que tanto las tasas de reestenosis como los resultados clínicos observados en los pacientes diabéticos fueron similares a los no diabéticos (reestenosis 10,1% vs 8,2 %, p=0,41 y MACE 4,9 % vs 4,8 %, p=1,00), con tasas de necesidad de nueva revascularización del 4,4% y 4,1% respectivamente (193). Hay que destacar que en este registro los pacientes insulino dependientes mostraron mayor prevalencia de reestenosis (25 % vs 8,5 %, p=0,04), TLR (13,8 % vs 3,1 %, p=0,03) y MACE (17,2 % vs 3,1 %, p=0,01) que los diabéticos no insulino dependientes (193).

Recientemente varios estudios han cuestionado los beneficios a largo plazo de los stents de sirolimus en pacientes diabéticos. El primero es el análisis realizado por Spaulding et al., ya comentado previamente, de cuatro ensayos randomizados, que compararon el stent farmacoactivo Cypher y el stent convencional Bx Velocity, y que incluían un 26,8 % y 22,2 % de pacientes diabéticos en cada grupo (164). En este estudio la supervivencia a los 4 años en el subgrupo de diabéticos tratados con stent de sirolimus fue significativamente menor que los que habían sido tratados con un stent convencional (87,8% vs 95,6%; p=0,008). Sin embargo, hay que destacar que en los cuatro ensayos no se incluyeron SCAEST y que el tratamiento con clopidogrel se administró con un período mínimo de 2 ó 3 meses y además la mortalidad del grupo con SC más baja de la esperada (tan solo un 4,4 %), por razones que para los propios autores permanecen sin aclarar.

En otro estudio también ya comentado, Kastrati et al., realizan un análisis de 14 ensayos que habían comparado stents de sirolimus con stents convencionales, con un total de 4958 pacientes de los que 1411 tenían una diabetes mellitus y durante un período de seguimiento de 12 a 58 meses (162). En este estudio no se encuentran

diferencias significativas en el objetivo combinado de muerte, infarto de miocardio y necesidad de revascularización, entre los pacientes diabéticos tratados con stent de sirolimus y los tratados con stents convencionales. Aunque tampoco hubo diferencias en el porcentaje final de trombosis de stent, si que es interesante apreciar que las trombosis tardías (después del primer año) ocurrieron en su mayoría sobre stents de sirolimus (0,6 % stent sirolimus vs 0,05 % stents no farmacológico) (162). Nosotros solo observamos una trombosis tardía, que ocurrió sobre un stent de sirolimus en un paciente que no era diabético.

En un estudio analizando los dos tipos de SLF en diabéticos, basado en un metaanálisis de 10 ensayos (6 con sirolimus y 6 con paclitaxel) con 4513 pacientes, de los que 1146 eran diabéticos, se muestra como en los pacientes no diabéticos los stents de sirolimus ofrecen mejores resultados, sin embargo en los diabéticos no se aprecian diferencias significativas entre stents de sirolimus y los de paclitaxel (194).

En nuestro estudio, de los 38 diabéticos tratados con SLF, 31 fueron tratados con stents de sirolimus y solo 7 con stents de paclitaxel. Probablemente esta tendencia a utilizar stents de sirolimus en los diabéticos se debió a las menores tasas de reestenosis que en ensayos previos parecían tener estos stents, y pensando que en la población diabética, como ya hemos comentado previamente la posibilidad de reestenosis es mayor. La reestenosis angiográfica fue del 21% en el stent de sirolimus y del 11% en el de paclitaxel, sin significación estadística. Nuestra muestra es pequeña y el objetivo de nuestro análisis fue comparar SLF con SC, sin tener en cuenta si el SLF era de sirolimus o de paclitaxel y por lo tanto no debemos sacar conclusiones sobre este respecto.

Así pues, podemos concluir que los SLF implantados en pacientes diabéticos con SCA se asocian a mejores resultados que los SC a corto y medio plazo (1-2 años). Sin embargo, y sobre todo en este tipo de pacientes de elevado riesgo, deberemos realizar seguimientos más largos para poder evaluar si estos beneficios se mantienen en el tiempo.

Stent liberadores de fármacos antiproliferativos en pacientes con SCAEST.

La realización de una angioplastia coronaria con implante rutinario de stent, en el contexto de un IAM con elevación del ST (ya sea primaria, rescate o diferida), ha demostrado ampliamente su seguridad, obteniendo resultados inmediatos en cuanto a éxito del procedimiento, y pronóstico clínico superiores a aquellos pacientes tratados con angioplastia con balón, fundamentalmente, a expensas de la reducción del TLR (80). Sin embargo, estos excelentes resultados iniciales, se ven limitados en el seguimiento a medio y largo plazo por la reestenosis. De ahí que los stents liberadores de fármacos se hayan incorporado también al tratamiento de este grupo de pacientes, aunque con pocas evidencias a medio- largo plazo. La experiencia con los SLF en los pacientes con SCAEST es todavía muy limitada debido a su exclusión de la mayoría de estudios.

En nuestro estudio, un total de 140 pacientes con SCAEST fueron tratados con angioplastia e implante de stent (61 pacientes con SLF y 79 pacientes con SC). Entre las características de nuestros pacientes, destaca la mayor prevalencia de diabéticos en ambos grupos (21% en el grupo SLF y 19% en el grupo SC) en comparación con estudios como el RESEARCH y el PASSION realizados también en pacientes con SCAEST, y en los que solo un 12,5% y un 11%, respectivamente, de los pacientes tratados con stent liberador de fármacos eran diabéticos (143,195). Además, y probablemente relacionado con ese mayor porcentaje de diabéticos, en los pacientes con SCAEST de nuestro estudio, el diámetro de referencia del vaso en el grupo SLF, fue menor al de los pacientes tratados con stent de paclitaxel en el estudio PASSION (2,97 mm vs 3,13 mm) mencionado anteriormente (195). Debemos tener presente que la relación entre tamaño del vaso y futuros episodios de reestenosis y trombosis de stent conforme disminuye el tamaño del vaso, ha quedado ampliamente establecida en la literatura (196)

Independientemente del tipo de stent implantado, en este estudio todos los procedimientos fueron realizados de acuerdo con las técnicas establecidas. La

administración de I Ib/IIIa en pacientes con SCAEST fue mayoritaria en el grupo SLF (60% vs 29%; $p < 0,001$), debido a las diferentes épocas de los dos grupos y en virtud de las guías clínicas sobre tratamiento antitrombótico vigentes (81,197). Este porcentaje de utilización de I Ib/IIIa en nuestro grupo de SLF, es algo inferior al referido en estudios como el TYPHOON y PASSION, en los que la administración de I Ib/IIIa fue de un 69% y 73% respectivamente en los grupos tratados con stents farmacoactivos (165,195). Esta diferencia se explica por la inclusión en nuestro trabajo de pacientes sometidos a ICP de rescate, y también a ICP diferida, mientras que los dos ensayos mencionados incluían exclusivamente a pacientes sometidos a ICP primaria, donde los I Ib/IIIa han demostrado sobradamente su beneficio (78,198). Por lo tanto, podemos decir que la administración de I Ib/IIIa en nuestro estudio fue adecuada en consonancia con los grupos de pacientes incluidos.

La técnica de stent directo en pacientes con SCAEST, al igual que en los otros subgrupos ya analizados en este estudio, fue bastante más frecuente en el implante de SLF que en los SC (40,6% vs 4,9%; $p < 0,001$). Como ya se ha comentado previamente, esto puede ser debido a una mayor popularidad de esta técnica en los últimos años (97). De igual forma, la longitud del segmento cubierto por stent también fue mayor en el grupo de pacientes con SLF (22 mm vs 18 mm; $p = 0,05$). Estas características del procedimiento están en concordancia con el ensayo TYPHOON que comparaba la utilización de los stents de sirolimus con stents convencionales en el contexto de SCAEST (165). En la actualidad como ya se ha comentado previamente, cuando se utilizan stents farmacoactivos se recomienda cubrir desde segmento sano a segmento sano, lo que conlleva la utilización de stents más largos (150,153).

En nuestro estudio, durante los primeros 6 meses de seguimiento no hubo diferencias en la mortalidad, el MACE (muerte, IAM o nueva revascularización) ni tampoco en la tasa de necesidad de nueva revascularización sobre la lesión diana, entre los pacientes con SCAEST tratados con SLF y los tratados con SC.

En cuanto a la mortalidad a los 6 meses, ésta fue del 2% en el grupo SLF y del 4% en el grupo SC. En el estudio STRATEGY comparando dos estrategias distintas en ICP

primaria (abciximab+ stent convencional vs tirofiban + stent liberador de sirolimus), con seguimiento clínico a 8 meses, tampoco se apreciaron diferencias en la mortalidad entre los grupos (8% y 9% respectivamente) (166). La mortalidad en este ensayo es superior a la nuestra debido a la inclusión de los pacientes en shock cardiogénico, que fueron excluidos en nuestro estudio y al mayor tiempo de seguimiento (8 meses). En el registro RESEARCH que incluía a 96 pacientes sometidos a ICP primaria o de rescate, incluyendo el shock cardiogénico, la mortalidad a 6 meses de los pacientes tratados con stents de sirolimus fue del 7% (143). Si comparamos la mortalidad a 6 meses con otros ensayos en los que los pacientes con shock cardiogénico hayan sido excluidos como en el CADILLAC, en el Stent-PAMI, o el estudio holandés de ZWOLLE, obtenemos mortalidades similares, en torno al 2-4% (80,139,199).

En nuestro estudio la incidencia de reinfarto no fatal a 6 meses para los pacientes con SCAEST también fue similar en ambos grupos (3% en el grupo SLF y 5% en el grupo SC) al igual que los reportados en el STRATEGY (7% vs 9%) (166).

Tampoco apreciamos diferencias en el TLR a 6 meses que fue del 6% en el grupo SC y del 7% en el grupo SLF. Esta incidencia de TLR a 6 meses en nuestro grupo de SCAEST tratados con SLF es alta comparada con el registro RESEARCH que fue solo del 1% (143). Sin embargo, el estudio STRATEGY tuvo a los 8 meses un TLR similar al nuestro pero con un claro beneficio a favor del brazo tirofiban+ stent liberador de fármacos (6% vs 20%). Este menor TLR se tradujo en una reducción significativa del MACE (18% vs 32%; $p=0,04$) (166). Probablemente la acumulación de la mayoría de eventos a partir del sexto mes hace que los análisis de resultados más tardíos tengan tasas de eventos más elevadas.

Por ello, en nuestro estudio, al año de seguimiento, la utilización de SLF en el contexto de un SCAEST, si se asoció con una reducción del evento combinado de muerte, IAM o necesidad de nueva revascularización, comparado con el uso de SC (18% vs 32% respectivamente; $p=0,05$). Esta diferencia se debió fundamentalmente a la disminución de la incidencia del TLR (11% vs 23%; $p=0,04$).

En el TYPHOON que comparaba la utilización de stents liberadores de sirolimus vs stents convencionales en el contexto de un SCAEST, el TLR a 12 meses fue del 6% para el grupo de stents de sirolimus y del 13% en el grupo de stent convencional ($p < 0,001$) (165). Resultados similares se han comunicado recientemente en el SESAMI (un estudio realizado en 320 pacientes en el contexto de ICP primaria, comparando stents recubiertos de sirolimus con stent convencional, y con un seguimiento clínico y angiográfico a los 12 meses). En dicho estudio el evento clínico combinado a los 12 meses fue significativamente menor en el grupo de stents de sirolimus (7% vs 17%; $p < 0,05$) (200). También en el RESEARCH, el seguimiento a los 300 días mostró una reducción del evento combinado (9% vs 17%; $p = 0,02$) en el grupo de stent de sirolimus determinado fundamentalmente por la menor necesidad de nueva revascularización sobre el vaso tratado (1% vs 8%; $p = 0,01$) (201).

Sin embargo, en el estudio PASSION que comparaba stents liberadores de paclitaxel frente a stents convencionales en el SCAEST, no hubo diferencias significativas al año en el evento combinado (aunque sí se apreciaba una tendencia hacia una menor incidencia en el grupo farmacológico) y por lo que respecta al TLR, éste fue similar (5% en el grupo de paclitaxel y 8% en el grupo de stent convencional) (195). Hay varias posibles explicaciones para las diferencias en los resultados de este ensayo con respecto a los anteriores. Una de ellas es que la incidencia de eventos en el grupo de stent convencional fue extremadamente baja, probablemente debido a mayores diámetros de referencia del vaso tratado (3,21 mm) frente a 2,84 mm en el TYPHOON y 2,87 mm en nuestro estudio. También la realización de control angiográfico rutinario en el seguimiento en los ensayos RESEARCH, TYPHOON, y en nuestro estudio podría aumentar la realización de reintervención en presencia de reestenosis en ausencia de síntomas o evidencia de isquemia, lo que explicaría un TLR del 11% en nuestro estudio en el grupo SLF. Otro aspecto, aunque no estudiado por nosotros, podría ser la diferencia entre los dos fármacos utilizados (sirolimus o paclitaxel). Así, Hofma et al. compararon stents liberadores de sirolimus frente a stents liberadores de paclitaxel en SCAEST, objetivando una menor incidencia de eventos combinados (muerte, IAM o necesidad de nueva revascularización) al año (15% vs 10%; $p = 0,22$) en el grupo tratado

con stents de sirolimus, basado en una menor incidencia de necesidad de nueva revascularización (TLR al año 1% vs 6%; $p=0,02$) (202).

Respecto a la mortalidad o IAM no fatal al año, no encontramos diferencias entre los dos grupos. La mortalidad fue de un 3% en el grupo SLF en comparación con un 8% en el grupo SC, resultado que no alcanzó significación estadística, y que es concordante con los estudios arriba indicados. También, la incidencia de reinfarto no fatal fue similar con un 6,5% en el grupo SLF y del 5% en el grupo SC sin diferencias con la comunicada por otros ensayos (1%-7%) (165,166,195).

En un seguimiento a más largo plazo observamos que los resultados de nuestro estudio siguen siendo favorables al grupo SLF. A los 543 días de seguimiento en el grupo SLF y 434 días en el grupo SC, la supervivencia libre de eventos adversos mayores en pacientes con SCAEST en el grupo SLF fue del 72% frente al 54% en el grupo SC (log rank $p=0,015$), similares a los obtenidos en el metaanálisis de Kastrati et al. ya comentado anteriormente, realizado sobre 14 ensayos comparando stents liberadores de sirolimus con stents convencionales en un periodo de seguimiento de 5 años, y en el que la utilización de stents liberadores de sirolimus se asoció a una reducción sostenida de la necesidad de reintervención, además de una mortalidad y/o IAM no fatal que fueron similares a la observada con el uso de stents convencionales (162).

En este seguimiento tardío, no observamos diferencias significativas en cuanto a la incidencia de mortalidad o IAM no fatal, aunque sí que se apreció una tendencia hacia una menor mortalidad en el grupo SLF (3% vs 10%; $p=0,11$). Esta tendencia no es concordante con las últimas publicaciones aparecidas y que en un seguimiento mayor, a 4 años, no objetivan diferencias en la mortalidad entre los pacientes tratados con stents liberadores de fármacos y los tratados con stents convencionales (6-7% vs 5-7%, respectivamente) (161,164). Incluso, en el registro sueco de Lagerqvist B et al. que comparó 6.033 pacientes tratados con stents liberadores de fármacos con 13.738 pacientes tratados con stents convencionales durante 3 años de seguimiento, el uso de stents liberadores de fármacos se asoció con un incremento en la mortalidad a partir del

sexto mes del implante con una separación continua de las curvas de supervivencia (163). En nuestra serie de pacientes, sólo hubo 2 muertes a partir del año, ambas en el grupo SC. Probablemente, el pequeño tamaño muestral y el seguimiento más corto, en comparación con los otros grandes ensayos, expliquen estos resultados.

Los SLF, en nuestro estudio, sí que mostraron claramente beneficios en todas las variables angiográficas obtenidas en los pacientes con SCAEST en un control tardío realizado al 83% del grupo SC y al 73% del grupo SLF. La reestenosis (principal variable angiográfica) fue del 16% en el grupo SLF y del 31% en el grupo SC ($p=0,02$). Estos datos son concordantes con los publicados en otros ensayos o registros en los que se ha realizado seguimiento angiográfico tardío (6-8 meses) a un subgrupo importante de pacientes (por lo menos del 70%). Saia et al. en el registro RESEARCH no hallaron ningún caso de reestenosis binaria a los 6 meses de seguimiento en los pacientes tratados con stent de sirolimus (143). En el estudio STRATEGY donde se realizó un control angiográfico a los 8 meses de seguimiento la reestenosis fue también significativamente mayor en los pacientes tratados con abciximab+ stent convencional (36%) con respecto a los pacientes tratados con tirofiban+ stent recubierto de sirolimus (9%) (166). En el estudio TYPHOON, el seguimiento angiográfico realizado a un 83% de los pacientes también a los 8 meses aportó una tasa de reestenosis intra-stent 20% en el grupo de stent convencional y del 4% en el grupo de stent recubierto de sirolimus (165). Recientemente se han conocido los resultados del estudio SESAMI, que incluía un control angiográfico a los 12 meses y que comunicó una tasa de reestenosis inferior en el grupo de stent farmacoactivo (9% vs 21%; $p<0,05$) (200). La tasa de reestenosis en estos cuatro estudios en el grupo de pacientes con stents recubiertos de fármacos (0%-9%) son inferiores a las nuestras. Este hecho probablemente este en relación con una diferente selección de pacientes, la menor prevalencia de diabéticos en estos estudios (15-18%) en relación al 21% de nuestra serie, al control angiográfico más tardío (superior al año con respecto a los 6-8 meses de los otros estudios comentados) y también a diferencias en relación al sistema de cuantificación coronaria angiográfica utilizado.

La pérdida luminal tardía también fue significativamente menor en el grupo SLF (0,57 mm vs 0,90 mm; $p < 0,01$), pero como ocurre con la tasa de reestenosis nuestros resultados no son tan manifiestos como otros estudios publicados. Spaulding C, et al comunican una pérdida luminal tardía de 0,14 mm vs 0,83 mm para el grupo de stent convencionales (165). El estudio PROSIT, todavía no publicado, y que compara el stent Cypher con el Taxus en pacientes con SCAEST sometidos a ICP primaria comunica una pérdida luminal tardía intrastent a 6 meses de 0,45 mm en el Taxus y 0,16 mm en el Cypher (203). Aún más optimistas son los resultados del subestudio angiográfico del RESEARCH, en el que objetivan una pérdida luminal de apenas 0,04 mm (143). Nuestros resultados son nuevamente menos positivos que los tres estudios anteriores, y se pueden explicar por las mismas razones antes descritas para la tasa de reestenosis.

Finalmente, debemos destacar que la incidencia de trombosis de stent en pacientes con SCAEST parece ser más elevada que en otros contextos. En nuestro trabajo el 83 % de las trombosis precoces (agudas y subagudas) se produjeron en pacientes con IAM con elevación ST. Probablemente la situación hemodinámica de estos pacientes, con una actividad protrombótica aumentada puede ser el motivo de esta mayor incidencia de trombosis de stent. Sin embargo, no parece que los SLF implantados en pacientes con SCAEST se asocien con mayor tasa de trombosis que los SC (204). En nuestro estudio la incidencia de trombosis fue del 4,9% en el grupo SLF y 2,5 % en el grupo SC ($p = 0,38$). En estos pacientes con SCAEST deberemos optimizar nuestra técnica de implante y ser extremadamente cuidadosos con las pautas antitrombóticas y antiagregantes para minimizar la posibilidad de trombosis de stent.

En resumen, el implante de SLF en pacientes con SCAEST sometidos a ICP no parecen reducir la mortalidad o la posibilidad de sufrir un reinfarcto respecto al implante de SC. Sin embargo, ofrecen importantes beneficios angiográficos, con una marcada reducción de la tasa de reestenosis y de la pérdida luminal tardía que se traduce en una reducción significativa del MACE a partir del año de seguimiento consecuencia de una reducción en la necesidad de nueva revascularización del vaso tratado. Aunque la posibilidad de sufrir una trombosis de stent en estos pacientes con SCAEST es mayor no parece ser diferente a la observada cuando se utilizan stents convencionales.

Trombosis de stent

La trombosis de stent es una complicación poco frecuente, pero cuando ocurre generalmente se asocia con consecuencias catastróficas. Su incidencia ha disminuido con la optimización de la técnica de implante y el uso de la doble terapia antiplaquetaria (205). En estudios aleatorizados utilizando la combinación de aspirina y ticlopidina las tasas de trombosis de stent oscilan del 0,4 al 1,8 % (206,207)

En nuestro trabajo se registraron en total 7 trombosis de stent: 3 en el grupo SC (2,2 %) y 4 en el grupo SLF (2,7 %). Esta incidencia es mayor a la observada en estudios aleatorizados. Sin embargo, debemos tener presentes las diferencias en los criterios de inclusión.

En los ensayos aleatorizados los pacientes suelen estar muy seleccionados y además en la mayoría de ellos los SCA, principalmente cuando se trata de SCAEST son excluidos de los mismos. En el estudio ISAR con una incidencia de trombosis de stent de tan solo un 0,8 %, la aleatorización no se realizó hasta que el procedimiento se había completado con éxito (208). Esta selección evidentemente descartó todos los procedimientos en los que el stent no quedaba perfectamente implantado y como consecuencia excluyó pacientes con mayor riesgo de trombosis de stent. En el STARS la trombosis de stents también fue baja, se observó solo en el 0,5 % (206). Sin embargo, para incluirse en este ensayo la estenosis residual debía ser menor al 10%, en vasos de más de 3 mm y además se excluyeron pacientes con infarto de miocardio.

Cuando los pacientes no son seleccionados y se incluyen pacientes con SCA la incidencia de trombosis de stent es similar a la encontrada en nuestro trabajo. Tolleson et al, en un análisis de los ensayos SYMPHONY 1 y 2, con 4.607 pacientes con SCA en los que se realizó ICP con stent y que comparó la administración de aspirina con el sibráfíban observaron trombosis de stent en el 2,9% (209).

En los últimos años, y aunque inicialmente se postuló que los SLF ocasionan un retardo en la endotelización del segmento tratado que podría generar tasas más elevadas de trombosis de stent, y a pesar de su utilización cada vez más frecuente, no se han

observado tasas más elevadas de trombosis de los SLF respecto a las observadas con SC. (135,136,210,211,212). Sin embargo, recientemente varias publicaciones basadas en estudios randomizados y observacionales han sugerido que los SLF pueden asociarse con una mayor tasa de trombosis “tardía” de stent y mortalidad que los SC (213-215).

En nuestro trabajo de las 4 trombosis de SLF, dos ocurrieron en las primeras 24 horas, una a los 7 días y solo una fue tardía (a los 14 meses). Las consecuencias en nuestros casos no fueron demasiado catastróficas, pues aunque tres de ellos tuvieron movilización enzimática significativa, ninguno desarrollo nuevas ondas Q, ni falleció como consecuencia de la trombosis de stent. Como ya hemos comentado la incidencia entre el grupo que recibió SC del 2,2 % y el grupo SLF del 2,7 % no fue estadísticamente significativa.

Moreno et al. en un metaanálisis de 10 estudios randomizados con 5.030 pacientes tampoco observa diferencias en la incidencia de trombosis de los SLF y los SC (0,58% vs 0,54) (204). Sin embargo, los resultados del estudio BASKET-LATE realizado con 746 pacientes randomizados (1:1:1) a recibir un stent de sirolimus, de paclitaxel o convencional, mostraron que la trombosis tardía y la mortalidad o el infarto de miocardio después de los 6 meses fue el doble, aunque sin significación estadística, cuando recibieron un SLF que un SC (2,6 % en SLF y 1,3% en SC, $p=0,23$). Los eventos relacionados con la trombosis ocurrieron entre los 15 y 362 días después de la supresión del clopidogrel (215). En el metaanálisis de Kastrati et al. con 4.858 pacientes, comparando el stent de sirolimus con stent no farmacoactivos, no observaron diferencias en el riesgo de trombosis de stent entre los SLF y los SC (OR 1,09;95% IC, 0,64-1,86), aunque si que se apreciaron un ligero incremento en el riesgo de trombosis de stent después del primer año en los stents de sirolimus (162).

Las trombosis de stent, parecen estar relacionadas con procedimientos realizados en pacientes con indicación por infarto agudo de miocardio, peor fracción de eyección, implante de múltiples stents, longitud total cubierta por stents, diámetro de stent más pequeño, presencia de disección residual y abandono precoz de clopidogrel.

En nuestro trabajo el 83 % de las trombosis precoces (agudas y subagudas) se produjeron en el contexto de un IAM con elevación ST reciente y solo en 1 caso ocurrió en un paciente con SCASEST. Además, la longitud media de los stents que sufrieron trombosis precoz fue 11,1 mm mayor que la de aquellos que no la sufrieron. Sin embargo, el diámetro del stent no se relacionó en nuestro estudio con la incidencia de trombosis de stent.

En el metaanálisis de Moreno et al., mencionado anteriormente, la única variable asociada a trombosis de stent también fue la longitud de arteria cubierta por stent. En los pacientes con SLF que sufrieron trombosis de stent la longitud de vaso cubierta por stent fue 3,1 mm mayor que en aquellos que no la sufrieron (23,4 + 8,1 vs 21,3 + 2,1 mm, $p=0,025$) (204).

En un estudio realizado por Balaguer et al, en nuestro centro, desde junio de 2003 hasta junio 2004, con un total de 404 pacientes consecutivos a los cuales se les había implantado con éxito 762 stents sobre 625 lesiones (45% SC, 36,6 % SLF y 13,8 % con SC y SLF), en un seguimiento a seis meses se observaron 9 trombosis de stent (2,23 %): 8 subagudas (1,98%) con una media de $4,5 \pm 3,7$ días y una trombosis tardía (0,25%) que se produjo el día 85 tras el procedimiento. En este estudio la peor fracción de eyección, indicación por infarto agudo de miocardio, implante de stents de menor diámetro, utilización de más stents por lesión y más de un stent por paciente, y la presencia de disección residual fueron variables asociadas a la aparición de trombosis de stent (216).

Mención aparte merece el abandono de la terapia antiplaquetaria. Aunque en nuestro estudio, entre los casos de trombosis precoces de stent solo hubo un abandono del tratamiento con clopidogrel, el abandono del tratamiento antiagregante es considerada una de las más importantes causas de trombosis de stent. Kuchulakanti et al. recientemente han publicado un estudio realizado sobre 2.974 pacientes tratados con SLF en el Washington Hospital Center, con una tasa de trombosis de stent a los 6 meses del 1,27 % (217). En este estudio, la incidencia de abandono del clopidogrel fue significativamente más alta en los pacientes con trombosis de stent que en lo que no la sufrieron (36,8 % vs 10,1 %; $p<0,001$).

En el Registro e-Cypher con 15.517 pacientes a los que se les implanto ≥ 1 stent de sirolimus en 279 hospitales de 41 países. El seguimiento al año, fue posible en 13.069 pacientes (88%) hubo 126 trombosis de stent (0,87%) (0,13% agudas, 0,56% subagudas y 0,19% tardías). En 20 casos (15,9%) se había suprimido la terapia antiagregante por abandono voluntario, intolerancia, o supresión temporal por una intervención quirúrgica (155).

En el estudio ya mencionado previamente de Balaguer et al., el abandono de clopidogrel se observó en el 33 % de los que sufrieron trombosis de stent frente al 2,5% en los casos que no la sufrieron ($p=0,002$). Las causas del abandono fueron mayoritariamente el olvido y los motivos económicos (216).

Así, un aspecto pendiente de contestar actualmente es la duración de la terapia antiagregante tras el implante de un SLF. En la última actualización de las guías de la AHA/ACC indican que el clopidogrel debe ser administrado un mínimo de 3 meses después del implante de un stent de sirolimus, 6 meses después de un stent de paclitaxel y se recomienda al menos 12 meses en los casos que no tengan un riesgo elevado de sangrado (81).

Pero la cuestión que se sigue planteando es si la doble antiagregación se debe prolongar de forma rutinaria para prevenir las trombosis tardías de stent. En nuestro trabajo hubo una trombosis tardía. Ocurrió en un paciente del grupo SLF, a los 14 meses del implante un stent de sirolimus, que había suspendido 15 días antes el tratamiento con clopidogrel. Como nuestro caso, están descritas trombosis de SLF después del año, tras suprimir el clopidogrel. Es posible que algunos casos con hipersensibilidad al polímero del stent, puedan desarrollar vasculitis localizadas y remodelado positivo y que esta sea la causa de trombosis tardía de algunos SLF (218).

Recientemente, el grupo de Colombo et al., han comunicado los resultados de 3.021 pacientes todos ellos tratados con éxito con SLF (219). La trombosis de stent a los 18 meses de seguimiento ocurrió en 58 pacientes (1,9 %). En 42 (1,4 %) la trombosis se produjo antes de los 6 meses después del implante y en 16 (0,5%) después de los 6 meses. De los pacientes con trombosis de stent después de los 6 meses, 56 % mantenían

la doble antiagregación y 44% tomaban sólo aspirina. En el grupo de trombosis antes de los 6 meses, el tiempo medio entre la supresión del clopidogrel y la trombosis fue de 13,5 días, mientras que en el grupo con trombosis más tardía el intervalo entre supresión de doble antiagregación y trombosis fue de 90 días. En el análisis multivariado el más potente predictor de la trombosis de stent antes de los 6 meses post-implante fue la supresión del tratamiento con clopidogrel (HR 11,6, 96% IC 3,4-39,2, $p < 0,0001$). Por el contrario, la supresión del clopidogrel después de los 6 meses no fue predictor de trombosis de stent (HR 1,01, 95% IC 0,29-3,46, $p = 0,97$).

En el momento actual, podemos decir que la trombosis de stent sigue siendo un evento poco frecuente, con una incidencia que es algo mayor cuando se trata de pacientes con SCA, especialmente en el contexto del IAM. En segundo lugar, no parece haber diferencia en la tasa de trombosis entre los SC y los SLF. Destacar que la supresión del clopidogrel es un potente predictor de trombosis sobre todo en los primeros 6 meses y que por ello es muy importante la labor del médico prescriptor en hacer hincapié sobre la importancia de la cumplimentación terapéutica por parte del paciente. Finalmente, deberemos esperar los resultados de estudios prospectivos aleatorizados para poder contestar a la pregunta de ¿durante cuánto tiempo debemos mantener la doble antiagregación?

Así pues, y en vista de nuestros resultados, concluiremos diciendo que el implante de SLF en pacientes con SCA no seleccionados, con lesiones complejas y diámetros de vasos representativos del “mundo real”, es seguro, sin incremento en la incidencia de mortalidad o infarto en el seguimiento a medio-largo plazo y con una reducción evidente del evento combinado adverso (muerte, IAM o necesidad de nueva revascularización) a expensas de una menor necesidad de nueva revascularización de la lesión tratada. Esto es debido al efecto antiproliferativo de los SLF que disminuyen de forma significativa la reestenosis angiográfica y la pérdida luminal tardía, que es el indicador más específico de proliferación neointimal, además de modificar el patrón angiográfico de reestenosis hacia un patrón más benigno. Estos resultados son aplicables también a los subgrupos de paciente de mayor riesgo, como son los pacientes diabéticos y los SCAEST.

Limitaciones del estudio

La principal limitación de este estudio es que se trata de un estudio no aleatorizado. Esta limitación explica algunas de las diferencias en las características basales entre el grupo de estudio y el grupo control que se obtuvo retrospectivamente de una época anterior. Las diferencias en la utilización de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, así como en la utilización de implante directo de stent entre los grupos reflejan la práctica habitual de cada época. Sin embargo, las poblaciones analizadas pueden ser representativas del “mundo real” de la cardiología intervencionista.

Por otra parte, al tratarse de un estudio no aleatorizado, la inclusión prospectiva de pacientes en el grupo de stents liberadores de fármacos, se ha realizado de tal forma que no puede descartarse una selección de casos de mayor riesgo de reestenosis en este grupo. En la práctica habitual los pacientes con bajo riesgo de reestenosis son más frecuentemente tratados con stents convencionales. Este hecho ha podido introducir un sesgo en los resultados clínicos y angiográficos.

El seguimiento angiográfico, pese a ser elevado, no se ha realizado en todos los pacientes, por lo que la estimación de las tasas de reestenosis y pérdida luminal tardía son limitadas.

Por último, los resultados de este estudio se han obtenido en un único centro, con un limitado volumen de procedimientos intervencionistas, por lo que los mismos solo serían aplicables a centros con similar experiencia en dichos procedimientos.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. El implante de stents liberadores de fármacos (sirolimus o paclitaxel) en pacientes con SCA es seguro, con un porcentaje de *éxito del procedimiento*, similar al de los stents convencionales.
2. En los pacientes con SCA tratados con angioplastia e implante de uno o más stents, la *necesidad de una nueva revascularización de la lesión* tratada a los 12 meses, es menor cuando se implantan stents liberadores de fármacos (sirolimus o paclitaxel) que cuando se utilizan stents convencionales (19,6 % vs 7,6 %; p=0,003).
3. La utilización de estos stents liberadores de fármacos en el intervencionismo coronario de pacientes con SCA, respecto al uso de stents convencionales, reduce de forma significativa la *prevalencia del evento adverso mayor combinado* (MACE) definido como: muerte, IAM no fatal, o la necesidad de nueva revascularización, a los 6 y 12 meses de la intervención.
4. La reducción del evento adverso mayor combinado observada a los 6 y 12 meses de la intervención es debida principalmente a la disminución en la necesidad de nueva revascularización, pues no existen diferencias significativas en tasa de infartos ni en la mortalidad.
5. Los beneficios clínicos observados a los 12 meses con los stents liberadores de fármacos implantados en este estudio, respecto a los stents convencionales, se mantienen, e incluso mejoran cuando el seguimiento se prolonga a más largo plazo.
6. En pacientes con SCA, el implante de stents liberadores de fármacos (sirolimus o paclitaxel) proporciona respecto a los stents convencionales, una mejoría de los resultados angiográficos en el seguimiento, con un menor *porcentaje de estenosis*, mayor *diámetro luminal mínimo* y una marcada reducción (64%) en la *pérdida luminal tardía*.

7. La reducción en la pérdida luminal tardía en el control angiográfico realizado después del año de la intervención, asociada a la utilización de estos stents liberadores de fármacos, se traduce en una reducción significativa (del 58%) de la *prevalencia de reestenosis*, respecto a la observada con el uso de stents convencionales.
8. En los casos de reestenosis de stent liberador de fármaco, el patrón más frecuentemente observado es el de reestenosis focal (borde proximal), mientras que en los stents convencionales la reestenosis con patrón difuso es la más frecuente.
9. La *incidencia de trombosis aguda, subaguda y tardía* de los stents liberadores de fármacos implantados en este estudio en pacientes con SCA es baja, similar a la conocida para pacientes sin SCA, y sin diferencias con la encontrada con stents convencionales.
10. En nuestro trabajo la trombosis de stent está relacionada con implantes realizados en pacientes con SCAEST y con una mayor longitud de segmento cubierto por stent.
11. Los resultados clínicos y angiográficos de los stents liberadores de fármacos observados en este estudio son favorables para ambos tipos de SCA (SCASEST y SCAEST).
12. Aunque en los pacientes *diabéticos con SCA*, los resultados del seguimiento muestran una tendencia a ser peores que los observados en pacientes no diabéticos, la utilización de stents liberadores de fármacos proporciona marcados beneficios clínicos y angiográficos a largo plazo, respecto a los stents convencionales.

Bibliografía

- 1.- World Health Organization. The World Health Report 2005. (Acceso: 2/01/2007)
Disponible en: <http://www.who.int/es>.
- 2.- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte. Año 2005.
(Acceso: 16/02/2007) Disponible en: <http://www.ine.es>.
- 3.- Gil M, Marrugat J, Sala J, Masiá R, Elosua R, Albert X, et al. Relationship of therapeutic improvements and 28-day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR study, Gerona, Spain. *Circulation*. 1999;99:1767-73.
- 4.- Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2005.
(Acceso: 16/02/2007) Disponible en: <http://www.ine.es>.
- 5.- Pérez G, Pena A, Sala J, Roset PN, Masiá R, Marrugat J, and the REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol*. 1998; 27:599-604.
- 6.- Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P, for the WHO MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary-events rates to changes in coronary heart disease mortality: 10 year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 1999;353:1547-57.
- 7.- Centro Nacional de Epidemiología. Servicio de Enfermedades Cardiovasculares. Altas hospitalarias por enfermedad isquémica del corazón. (Acceso: 17/4/2007).
Disponible en: <http://cne.isciii.es/htdocs/cardiov/cardiovasculares.htm>.
- 8.- Murray CL, López A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
- 9.- Fuster V, Badimón L, Badimón JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326:310-318.

- 10.- Fuster V, Fayad ZA, Badimón JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet*. 1999;353:Supl.2:S115-119.
- 11.- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-126.
- 12.- Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365-372.
- 13.- Wilensky RL, Song HK, Ferrari VA. Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C48-56.
- 14.- Burke AP, Farb A, Malcolm GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276-82.
- 15.- Sambola A, Sanz G. Diferencias en la presentación clínica y el pronóstico de la angina inestable y el infarto sin onda Q. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52 (Supl 1):55-60.
- 16.- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Management of Patients With STEMI: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:671-719.
- 17.- Van der Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos D, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.
- 18.- Braunwald E, Antman E, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:366-74.

- 19.- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined- a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:959-69.
- 20.- Myocardial infarction redefined- a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502-13.
- 21.- Bosch X, López de Sá, López-Sendón J, Aboal J, Miranda-Guardiola F, Bethencourt A, et al. Perfil clínico, pronóstico y variabilidad en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:346-353.
- 22.- Serés García L, Valle Tudela V. Pronóstico actual de la angina inestable. Consideraciones sobre los resultados de los estudios clínicos. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52 (Supl 1):61-66.
- 23.- López de Sa E, López-Sendón J, Rubio R, Delcán JL. Validez de las diferentes clasificaciones de la angina inestable. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52 (Supl.1):46-54.
- 24.- Calvin JE, Klein LW, VandenBerg BJ, Meyer P, Condon JV, Snell RJ, et al. Risk stratification in unstable angina: Prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA.* 1995;273:136-141.
- 25.- The FRISC Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet.* 1996;347:561-568.
- 26.- Bodí V, Sanchís J, Llácer A, Fácila L, Núñez J, Pellicer M, et al. Estrategia invasiva en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. De los grandes estudios al mundo real. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1143-50.
- 27.- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac- specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996;335:1342-1349.

- 28.- Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M.. Prospective study of the role of cardiac troponin T en patients admitted with unstable angina. *Br Med J.* 1996;313:262-64.
- 29.- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Per Venge, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease.* *N Engl J Med.* 2000; 343:1139-47.
- 30.- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2285-93.
- 31.- Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial: A randomized comparison of tissue- plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1643-50.
- 32.- Bradshaw PJ, Ko DT, Newman AM, Donovan LR, Tu JV. Validity of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) acute coronary syndrome prediction model for six month post-discharge death in an independent data set. *Heart.* 2006;92:905-9.
- 33.- The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation.* 1994;89:1545-1556.
- 34.- Cohen M, Xiong J, Parry G, Adams Ph, Chamberlain D, Wieczorek I et al. Prospective comparison of unstable angina versus non Q wave myocardial infarction during antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1338-1343.
- 35.- Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and

death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1983;309:396-403.

- 36.- Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med.* 1985;313:1369-75.
- 37.- Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med.* 1988;319:1105-11.
- 38.- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.
- 39.- Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators., Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527-33.
- 40.- Lopez Bescos L, Aros Borau F, Lidon Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:631-42.
- 41.- Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet.* 2002;359:189-98.
- 42.- The EPIC Investigators. Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1994;330:956-61.

- 43.- The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 1997;336:1689-96.
- 44.- The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet.* 1997;349:1429-35.
- 45.- Topol EJ and The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet.* 1998;352:87-92.
- 46.- O'Shea JC, Buller CE, Cantor WJ, Chandler AB, Cohen EA, Gilchrist JC, et al; for the ESPRIT Investigators, Long- term efficacy of platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention. *JAMA.* 2002;287:618-21.
- 47.- The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms. *N Engl J Med.* 1998;338:1488-97.
- 48.- The PURSUIT trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1998;339:436-43.
- 49.- Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines C, Cohen DJ, for the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2001;344:1888-94.
- 50.- The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute

myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation*. 1997; 96: 1445-53.

- 51.- The GUSTO-IV ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: The GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1915-24.
- 52.- Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation*. 1993;88:2045-8.
- 53.- Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina meta-analysis. *JAMA*. 1996;276:811-5.
- 54.- Holdright D, Patel D, Cunningham D, Thomas R, Hubbard W, Hendry G, et al. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:39-45.
- 55.- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:447-52.
- 56.- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999;100:1593-601.
- 57.- Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery

disease. FRagmin In unstable Coronary artery disease study (FRIC) [erratum appears in Circulation 1998;97:413]. Circulation. 1997;96:61-68.

- 58.- FRAXIS study group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). Eur Heart J. 1999;20:1553-62.
- 59.- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al.; Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology.. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. Eur Heart J. 2002;23:1809-40.
- 60.- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000;284:835-42.
- 61.- Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial: a randomised comparison of tissue- type plasminogen activator vs placebo and early invasive vs early conservative strategies in unstable angina and non Q- wave myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1995;26:1643-50.
- 62.- Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non Q- wave myocardial infarction assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy: VANQWISH Trial. N Engl J Med. 1998;338:1785-92.
- 63.- FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet. 1999;354:708-15.

- 64.- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344:1879-87.
- 65.- Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet.* 2002;360:743-51.
- 66.- Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L; FRISC II Investigators. Mechanism behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:979-86.
- 67.- Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes. A collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005;293:2908-17.
- 68.- Granger CB, White HD, Bates ER, Ohman EM, Califf RM. A pooled analysis of coronary arterial patency and left ventricular function after intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1994;74:1220-8.
- 69.- The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:673-82.
- 70.- Cannon CP, McCabe CH, Gibson CM, Ghali M, Sequeira RF, McKendall GR, et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. *Circulation.* 1997;95:351-6.
- 71.- Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, Adgey AA, Schwieger MJ, Sequeira RF, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. *Circulation.* 1998;98:2805-14.

- 72.- O'Neill WW, Brodie BR, Ivanhoe R, Knopf W, Taylor G, O'Keefe J, et al. Primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (the Primary Angioplasty Registry). *Am J Cardiol.* 1994;73:627-34.
- 73.- Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:673-9.
- 74.- The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336:1621-8.
- 75.- Zijlstra F, Beukema WP, Van't Hof AW, Liem A, Reiffers S, Hoorntje JC, et al. Randomized comparison of primary coronary angioplasty with thrombolytic therapy in low risk patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:908-12.
- 76.- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13-20.
- 77.- Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al.; REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2005;353:2758-68.
- 78.- Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al. for the ADMIRAL investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;344:1895-1903.
- 79.- Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1879-885.

- 80.- Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al, for the CADILLAC investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;346:957-66.
- 81.- Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation.* 2006;113:156-75.
- 82.- Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of The European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:804-47.
- 83.- Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al.; Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet.* 2002;360:825-29.
- 84.- Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al.; DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349:733-42.
- 85.- Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al.; 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs. Immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial- PRAGUE-2. *Eur Heart J.* 2003;24:94-104.

- 86.- Schomig A, Ndrepepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schuhlen H, Nekolla S, et al. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation*. 2003;108:1084-88.
- 87.- Zahn R, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Seidl K, Voigtlander T, et al.; Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group; Myocardial Infarction Registry Study Group.. Impact of prehospital delay on mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous thrombolysis. *Am Heart J*. 2001;142:105-111.
- 88.- Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, et al.; SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001;285:190-2.
- 89.- Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER, for the Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:1389-94.
- 90.- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987;316:701-6.
- 91.- Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, Ho KK, Fortuna R, Schreiber TL, et al. Final results of the balloon vs optimal atherectomy trial (BOAT). *Circulation*. 1998;97:322-31.
- 92.- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al. A comparison of balloon- expandable- stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;331:489-95.

- 93.- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994;331:496-501.
- 94.- 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.
- 95.- Hodgson JM, King SB 3rd, Feldman T, Cowley MJ, Klein LW, Babb JD; Society for Cardiac Angiography and Interventions. SCAI Statement on Drug- Eluting Stents: Practice and Health Care Delivery Implications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;58:397-399.
- 96.- Serruys PW, Kutryk MJ, Ong A. Coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 2006; 354:483-95.
- 97.- López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vázquez F, Hernández R. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XV Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2005). *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1146-64.
- 98.- Roubin GS, King SB, Douglas JS Jr. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: The Emory University Hospital Experience. *Am J Cardiol.* 1987;60:39B-43.
- 99.- Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:183-93.
- 100.- 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.

- 101.- Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1428-36.
- 102.- Abizaid A, Kironowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:584-9.
- 103.- Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1997;95:1366-9.
- 104.- Halkin A, Mehran R, Casey CW, Gordon P, Matthews R, Wilson BH, et al. Impact of moderate renal insufficiency on restenosis and adverse clinical events after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation: Results of the TAXUS-IV trial. *Am Heart J.* 2005;150:1163-70.
- 105.- Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Emanuelsson H, Albertsson P, et al. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1444-51.
- 106.- Hoye A, Van der Giessen WJ. New approaches to ostial and bifurcation lesions. *J Interv Cardiol.* 2004;17:397-403.
- 107.- Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schomig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol.* 1999;83:1617-22.
- 108.- Heidland UE, Heintzen MP, Michel CJ, Strauer BE. Risk factors for the development of restenosis following stent implantation of venous bypass grafts. *Heart.* 2001;85:312-7.

- 109.- Akiyama T, Moussa I, Reimers B, Ferraro M, Kobayashi Y, Blengino S, et al. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting in small vessels: a comparison with coronary stenting of large vessels. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1610-8.
- 110.- Moreno R, Fernández C, Alfonso F, Hernández RA, Pérez MJ, Escaned J, et al. Coronary stenting in small vessels. A metaanalysis from eleven randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1964-72.
- 111.- Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:224-30.
- 112.- Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation.* 1999;99:44-52.
- 113.- Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1769-76.
- 114.- Schwartz RS, Henry TD. Pathophysiology of coronary artery restenosis. *Rev Cardiovas Med.* 2002;3(Suppl 5):S4-9.
- 115.- Foley JB, White J, Teefy P, Almond DG, Brown RI, Penn IM. Late angiographic follow-up after Palmaz-Schatz stent implantation. *Am J Cardiol.* 1995;76:76-7.
- 116.- 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.
- 117.- 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.

- 118.- 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.
- 119.- Stankovic G, Colombo A, Bersin R, Popma J, Sharma S, Cannon LA, et al.; AMIGO Investigators. Comparison of directional coronary atherectomy and stenting versus stenting alone for the treatment of de novo and restenotic coronary artery narrowing. *Am J Cardiol*. 2004;93:953-8.
- 120.- 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.
- 121.- Von 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.
- 122.- 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.
- 123.- 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.
- 124.- 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.
- 125.- 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.

- 126.-Moreno R. Stents recubiertos y otros dispositivos antirreestenosis. Rev Esp Cardiol. 2005;58:842-62.
- 127.-Hiatt BL, Ikeno F, Yeung AC, Carter AJ. Drug-Eluting Stents for the Prevention of Restenosis: In Quest for the Holy Grail. Catheter Cardiovasc Interv. 2002;55:409-417.
- 128.-Fuster V. La rapamicina: del laboratorio al tratamiento de las arterias en los pacientes. Rev Esp Cardiol. 2003;56:2-6.
- 129.-Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. Circulation. 1999;99:2164-70.
- 130.-Curfman GD. Sirolimus- eluting coronary stents. N Engl J Med. 2002;346:1770-71.
- 131.-Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus- coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. Circulation. 2001;103:192-195.
- 132.-Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus- eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med. 2002;346:1773-80.
- 133.-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.
- 134.-Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME. 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.

- 135.- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al; SIRIUS Investigators. Sirolimus-Eluting Stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
- 136.- Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, García E, Schampaert E, et al.. for the E- SIRIUS investigators. Sirolimus- eluting stents for the treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double- blind, randomised controlled trial (E- Sirius). *Lancet*. 2003;362:1093-99.
- 137.- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators.. A Polymer-based, paclitaxel- eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-31.
- 138.- Hod HH, Kleiman NS, Sequeira RF, Voipio-Pulkki LM. Issues in cardiac intervention for UA/ NSTEMI. *Eur Heart J*. 2001;3(Suppl J): J32-J39.
- 139.- Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:1949-56.
- 140.- Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al.; DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:733-42.
- 141.- Jacobs AK. Primary angioplasty for acute myocardial infarction- Is it worth the wait ?. *N Engl J Med*. 2003;349:798-800.
- 142.- Lemos PA, Lee CH, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis CA, et al. Early outcome after sirolimus- eluting stent implantation in patients with acute coronary

syndromes. Insights from the rapamycin- eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2093-9.

- 143.- Saia F, Lemos PA, Lee CH, Arampatzis CA, Hoye A, Degertekin M, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in ST- elevation acute myocardial infarction. A clinical and angiographic study. *Circulation.* 2003;108:1927-9.
- 144.- The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med.* 1996;335:217-25.
- 145.- Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB 3rd, Loop FD, et al.. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (subcommittee on percutaneous transluminal coronary angioplasty). *Circulation.* 1988;78:486–502
- 146.- Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J.* 2002;23:1190-201
- 147.- Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2002; 23(15):1177-89
- 148.- Tricoci P, Peterson ED, Mulgund J, Newby LK, Saucedo JF, Kleiman NS, et al; CRUSADE Investigators. Temporal trends in the use of early cardiac catheterization in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (results from CRUSADE). *Am J Cardiol.* 2006;98(9):1172-6.

- 149.- Moses JW, Mehran R, Nikolsky E, Lasala JM, Corey W, Albin G, et al. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1165-71.
- 150.- Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation.* 2004;109:190-5.
- 151.- Wilensky RL, Selzer F, Johnston J, Laskey WK, Klugherz BD, Block P, et al. Relation of percutaneous coronary intervention of complex lesions to clinical outcomes –from the NHLBI Dynamic Registry-. *Am J Cardiol.* 2002;90:216-21.
- 152.- Zaacks SM, Allen JE, Calvin JE, Schaer GL, Palvas BW, Parrillo JE, Klein LW. Value of the American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for coronary interventions in the late 1990s. *Am J Cardiol.* 1998;82:43-9.
- 153.- Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Piniuck S, Pache J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel- eluting stents. *Circulation.* 2006;113:2293-2300.
- 154.- Soriano J, Alfonso F, Cequier A, Moris C. The Registry of the Activities of the Hemodynamics and Interventional Cardiology Section in 1998. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:1105-20.
- 155.- Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, et al; e-Cypher Investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation.* 2006;113:1434-41.
- 156.- Kandzari DE, Roe MT, Ohman EM, Milford-Beland S, Chen AY, Lytle BL, et al. Frequency, predictors, and outcomes of drug-eluting stent utilization in patients

with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:750-5.

- 157.- Popma JJ, Leon MB, Moses JW, Holmes DR, Cox N, Fitzpatrick M, et al; for the SIRIUS Investigators. Quantitative Assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries. *Circulation* 2004;110:3773-80.
- 158.- Park CB, Lee CW, Lee BK, Kim YH, Hong MK, Kim JJ, et al. Safety and efficacy with drug eluting stent in ST- segment elevation and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2006;29:199-203.
- 159.- Zahn R, Hamm CW, Schneider S, Zeymer U, Richardt G, Kelm M, et al. Predictors of death or myocardial infarction during follow-up after coronary stenting with the sirolimus-eluting stent. Results from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry. *Am Heart J.* 2006;152:1146-52.
- 160.- Ozcan T, Cin VG, Yurtdas M, Akcay B, Seyis S, Acele A, et al. Angiographic and clinical outcome following sirolimus-eluting stent (Cypher) implantation. *Int Heart J.* 2007;48:11-23.
- 161.- Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2007;356:998-1008.
- 162.- Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;456:1030-9.
- 163.- Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L, for the SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug eluting stents versus bare- metal stents in Sweden.. *N Engl J Med.* 2007;356:1009-19.

- 164.- Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;356:989-97.
- 165.- Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, et al; TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355:1093-104.
- 166.- Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, Campo G, Ferrari F, Barbieri D, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction *JAMA.* 2005;293:2109-17.
- 167.- Odell A, Gudnason T, Andersson T, Jidbratt H, Grip L. One year outcome after percutaneous coronary intervention for stable and unstable angina pectories with or without application of general usage of stents in unselected european patient groups. *Am J Cardiol.* 2002;90:112-8.
- 168.- Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, Neumann FJ, Herrmann HC, Powers ER, et al. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary stenting: the TARGET trial. *Circulation.* 2002;105:2347-54.
- 169.- Ho KKL, Senerchia C, Rodriguez O, Chauhan MS, Kuntz RE. Predictors of angiographic restenosis after stenting:pooled analysis of 1197 patients with protocol-mandated angiographic follow up from 5 randomized stent trials.. *Circulation.* 1998;98: Suppl I:I-362.
- 170.- Mercado N, Boersma E, Wijns W, Gersh BJ, Morillo CA, de Valk V, et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to- stent era. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:645-52.
- 171.- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release,

polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004;109:1942-7.

- 172.- Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al; TAXUS V Investigators. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:1215-23.
- 173.- Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Goy JJ, et al. Sirolimus- eluting stents vs paclitaxel- eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;294:819-25.
- 174.- Lemos P, Saia F, Ligthart J, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. Morphological Description and Mechanistic Analysis from a consecutive series of cases.. *Circulation*. 2003;108:257-60.
- 175.- Corbett SJ, Cosgrave J, Melzi G, Babic R, Biondi-Zoccai GG, Godino C, et al. Patterns of restenosis after drug-eluting stent implantation: Insights from a contemporary and comparative analysis of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Eur Heart J*. 2006;27:2330-7.
- 176.- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047-53.
- 177.- Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:946-53.
- 178.- Laakso MLS. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev*. 1997;5:294-579.
- 179.- Pyörolä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiological view. *Diabetes Metab Rev*. 1987;3:463-524.

- 180.- Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op, et al.; Euro Heart Survey Investigators. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2006;27:2969-74.
- 181.- Taubert G, Winkelmann BR, Schleiffer T, Marz W, Winkler R, Gok R, et al. Prevalence, predictors and consequences of unrecognized diabetes mellitus in 3266 patients scheduled for coronary angiography. *Am Heart J*. 2003;145:285-291.
- 182.- Lemp GF, Vander Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz F, Ramanathan KB, et al. Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1987;60:1015-9.
- 183.- Rozenman Y, Sapoznikov D, Mosseri M, Gilon D, Lotan C, Nassar H, et al. Long-term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus: a clue to the explanation of the results of the BARI study. *Balloon Angioplasty Revascularization Investigation*. *J Am Coll Cardiol*. 1997 ;30:1420-5.
- 184.- Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1995;91:979-89.
- 185.- Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, Guyton RA. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1045-52.
- 186.- Savage MP, Fischman DL, Schatz RA, Leon MB, Baim DS, Brinker J, et al; STRESS Investigators. Stent Restenosis Study. Coronary intervention in the diabetic patient: improved outcome following stent implantation compared with balloon angioplasty. *Clin Cardiol*. 2002;25:213-7.

- 187.- Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 2004 Feb 3;109:476-80.
- 188.- Kuchulakanti PK, Torguson R, Canos D, Rha SW, Chu WW, Clavijo L, et al. Impact of treatment of coronary artery disease with sirolimus-eluting stents on outcomes of diabetic and nondiabetic patients. *Am J Cardiol*. 2005;96:1100-6.
- 189.- Yang TH, Park SW, Hong MK, Park DW, Park KM, Kim YH, et al. Impact of diabetes mellitus on angiographic and clinical outcomes in the drug-eluting stents era. *Am J Cardiol*. 2005;96:1389-92.
- 190.- Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, et al; TAXUS-IV Investigators. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1172-9.
- 191.- Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIROlimUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation*. 2004 May 18;109:2273-8.
- 192.- Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, et al; DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112:2175-83.
- 193.- Yang TH, Park SW, Hong MK, Park DW, Park KM, Kim YH, et al. Impact of diabetes mellitus on angiographic and clinical outcomes in the drug-eluting stents era. *Am J Cardiol*. 2005 Nov 15;96:1389-92.

- 194.- Stettler C, Allemann S, Egger M, Windecker S, Meier B, Diem P. Efficacy of drug eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: indirect comparison of controlled trials. *Heart*. 2006;92:650-7.
- 195.- Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, Van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, et al. Paclitaxel- eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355:1105-13.
- 196.- Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, Pache J, Dotzer F, Dirschinger J, Schomig A. Predictive factors for early cardiac events and angiographic restenosis after coronary stent placement in small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:882-9.
- 197.- ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. 2001;103:3019-41.
- 198.- Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J*. 2007;28:443-9.
- 199.- Suryapranata H, Van't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:2502-5.
- 200.- Menicelli M. Randomised trial of sirolimus stent vs bare metal stent in acute myocardial infarction (SESAMI). (Accesso:16/02/2007). Disponible en: <http://www.europcronline.com>.

- 201.- 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 Feb 18;43:704-8.
- 202.- Hofma SH, Ong AT, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez-Granillo GA, Valgimigli M, et al. One year clinical follow up of paclitaxel eluting stents for acute myocardial infarction compared with sirolimus eluting stents. *Heart*. 2005;91:1176-80.
- 203.- Randomised trial of paclitaxel versus sirolimus eluting stent for the treatment of acute STEMI (PROSIT). (Acceso:10/03/2007). Disponible en http://www.acc.org/2006ann_meeting/abstract/lbct.htm.
- 204.- Moreno R, Fernandez C, Hernandez 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.
- 205.- Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:9-14.
- 206.- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1665-71.
- 207.- Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103:1967-71.
- 208.- Schühlen H, Hadamitzky M, Walter H, Ulm K, Schomig A. Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after

coronary Palmaz-Schatz stent placement: analysis of a prospective risk stratification protocol in the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial. *Circulation*. 1997;95:2015-21.

209.- Tolleson TR, Newby LK, Harrington RA, Bhapkar MV, Verheugt FW, Berger PB, et al; SYMPHONY and the 2nd SYMPHONY Investigators. Frequency of stent thrombosis after acute coronary syndromes (from the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY trials). *Am J Cardiol*. 2003;92:330-3.

210.- Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus eluting-stent implantation. *Circulation*. 2004;109:1930-2.

211.- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.

212.- Windecker S, Remondino A, Eberli F, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus eluting and paclitaxel eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353:653-62.

213.- Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:2088-92.

214.- Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27:2784-814.

215.- Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al; BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an

observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2584-91.

- 216.- Balaguer-Malfagon JR, Pomar-Domingo F, Vilar-Herrero JV, Planas-del Viejo AM, Perez-Fernandez E. Stent thrombosis in the modern era: incidence, outcome and predictive factors. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:842-5.
- 217.- Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation.* 2006;113:1108-13.
- 218.- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious?. *Circulation.* 2004;109:701-5.
- 219.- Airolidi F, Colombo A, Morici N, Buellesfeld L, Bonizzoni E, Carlino M, et al. Incidence and predictors of drug eluting stent thrombosis during and following discontinuation of tienopyridine treatment. *Am J Cardiol.* 2006;98;Supplement 1:S1.

Tablas y figuras

Relación de Tablas incluidas en el texto.

Tabla 1 . Características clínicas basales de los pacientes tratados con stents convencionales versus los pacientes tratados con stents liberadores de fármacos.

Tabla 2 . Características angiográficas de los pacientes tratados con stents convencionales versus los pacientes tratados con stents liberadores de fármacos.

Tabla 3 . Cuantificación angiográfica basal de lesiones en pacientes con stents convencionales versus lesiones tratadas con stents liberadores de fármacos.

Tabla 4 . Características del procedimiento en pacientes con stents convencionales versus los pacientes tratados con stents liberadores de fármacos.

Tabla 5 . Cuantificación angiográfica post- procedimiento de lesiones en pacientes con stents convencionales versus lesiones tratadas con stents liberadores de fármacos.

Tabla 6 . Eventos adversos a los 30 días de seguimiento.

Tabla 7 . Características clínicas y angiográficas de los pacientes con trombosis de stent en seguimiento a 30 días.

Tabla 8 . Eventos adversos acumulados a los 6 meses de seguimiento.

Tabla 9 . Eventos adversos acumulados al año de seguimiento.

Tabla 10 . Eventos adversos acumulados al final del período de seguimiento.

Tabla 11 . Cuantificación angiográfica en control tardío de lesiones tratadas con stents convencionales versus lesiones tratadas con stents liberadores de fármacos.

Tabla 12 . Reestenosis angiográfica: patrón (según clasificación Mehran et al.).

Tabla 13 . Características clínicas de pacientes diabéticos tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 14 . Características angiográficas de los pacientes diabéticos tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 15 . Cuantificación angiográfica basal de lesiones en pacientes diabéticos tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 16 . Características del procedimiento en pacientes diabéticos tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 17 . Cuantificación angiográfica post-procedimiento en pacientes diabéticos tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 18 . Eventos adversos acumulados en pacientes diabéticos al año de seguimiento.

Tabla 19 . Eventos adversos acumulados en pacientes diabéticos al final del período de seguimiento.

Tabla 20 . Cuantificación angiográfica tardía de lesiones de pacientes diabéticos tratadas con stents convencionales y stents liberadores de fármacos.

Tabla 21 . Características clínicas de pacientes con SCASEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 22 . Características angiográficas de los pacientes con SCASEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 23 . Cuantificación angiográfica basal de lesiones en pacientes con SCASEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 24 . Características del procedimiento en pacientes con SCASEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 25 . Cuantificación angiográfica post-procedimiento en pacientes con SCASEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 26 . Eventos adversos acumulados en pacientes con SCASEST a los 6 meses de seguimiento.

Tabla 27 . Eventos adversos acumulados en pacientes con SCASEST al año de seguimiento.

Tabla 28 . Eventos adversos acumulados en pacientes con SCASEST al final del período de seguimiento.

Tabla 29 . Cuantificación angiográfica tardía de lesiones en pacientes con SCASEST tratadas con stents convencionales y stents liberadores de fármacos.

Tabla 30 . Características clínicas de pacientes con SCAEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 31 . Características angiográficas de los pacientes con SCAEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 32 . Cuantificación angiográfica basal de lesiones en pacientes con SCAEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 33 . Características del procedimiento en pacientes con SCAEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 34 . Cuantificación angiográfica post-procedimiento en pacientes con SCAEST tratados con stents convencionales y con stents liberadores de fármacos.

Tabla 35 . Eventos adversos acumulados en pacientes con SCAEST a los 6 meses de seguimiento.

Tabla 36 . Eventos adversos acumulados en pacientes con SCAEST al año de seguimiento.

Tabla 37 . Eventos adversos acumulados en pacientes con SCAEST al final del período de seguimiento.

Tabla 38 . Cuantificación angiográfica tardía de lesiones en pacientes con SCAEST tratadas con stents convencionales y stents liberadores de fármacos.

Relación de Figuras incluidas en el texto.

Figura 1.- Tasas anuales de mortalidad por CI ajustadas por edad por 100.000 habitantes entre 1951-2002.

Figura 2: Tasas de altas hospitalarias por CI ajustadas por edad y sexo por la población estándar europea por 100.000 habitantes entre 1977- 2002.

Figura 3.- Factores determinantes de la disfunción endotelial y de la progresión de la placa en la fisiopatología de los SCA.

Figura 4.- Etapas en la rotura de la placa y manifestaciones clínicas.

Figura 5.- Diagnóstico de los SCA.

Figura 6.- Principales ensayos realizados con HBPM frente a HNF en angina inestable, mostrando la incidencia del evento triple combinado de muerte, IAM e isquemia recurrente.

Figura 7.- Mortalidad o IAM al año de la estrategia invasiva y conservadora según los pacientes presentaran o no elevación de biomarcadores en el ensayo FRISC II.

Figura 8.- Diferencia en la tasa de flujo coronario grado TIMI 3 obtenido con tratamiento trombolítico y angioplastia primaria.

Figura 9.- Resultados a corto (A) y largo (B) plazo comparando la angioplastia primaria (ICP) con la fibrinólisis.

Figura 10.- Registro de actividad de la Sección Hemodinámica de la SEC desde el año 1992 al 2005.

Figura 11.- Corte histológico visto al microscopio (A) y macroscópicos (transversal (B) y longitudinal (C)) que muestra la existencia de una reestenosis intrastent secundaria a proliferación neointimal.

Figura 12.- A- Placa arteriosclerótica antes de la intervención. B- Resultado inmediato tras el implante del stent con denudación endotelial y depósito de plaquetas. C y D- Reclutamiento leucocitario, proliferación y migración de células musculares lisas en los días posteriores. E- Engrosamiento neointimal en las semanas siguientes, con continuación de la migración de células musculares y lisas. F- Mayor crecimiento neointimal (semanas o meses después) con predominio de la matriz extracelular y menor contenido celular.

Figura 13.- Patrones angiográficos de reestenosis. Clasificación de Mehran.

Figura 14.- Mecanismo de acción de la rapamicina (o sirolimus).

Figura 15: Mecanismo de acción del paclitaxel. El paclitaxel se une a la subunidad β de la tubulina e impide la disociación de los microtúbulos.

Figura 16.- Lugares donde sirolimus y paclitaxel interrumpen el ciclo celular de las células musculares lisas.

Figura 17.- Diseño de un stent liberador de fármacos (en este caso concreto, de un stent recubierto con sirolimus).

Figura 18.- Diseño del stent Cypher.

Figura 19.- Diseño del stent Taxus.

Figura 20.- Tasas de reestenosis de los ensayos SIRIUS y TAXUS IV comparando stents convencionales (SC) y stents liberadores de fármacos antiproliferativos (SLFA).

Figura 21.- Procedencia de los pacientes en el grupo de estudio (SLF) y el grupo control (SC).

Figura 22.- Motivo de indicación de la ICP en el grupo de estudio (SLF) y el grupo control (SC).

Figura 23.- Tipo de lesiones (ACC/AHA) en el grupo de estudio (SLF) y el grupo control (SC).

Figura 24.- Diámetro luminal mínimo (DLM) y porcentaje de estenosis obtenidos de la cuantificación angiográfica inicial y post-procedimiento en ambos grupos.

Figura 25.- Longitud cubierta por stent en pacientes con trombosis y sin trombosis de stent (gráfico izquierda). Incidencia de trombosis de stent dependiendo del tipo de SCA (gráfico izquierda).

Figura 26.- TLR al año en grupo con stents convencionales y grupo con stents liberadores de fármaco.

Figura 27.- Muerte, IAM y MACE al año de seguimiento en grupo con stents convencionales y grupo con stents liberadores de fármaco.

Figura 28.- Curvas Kaplan Meier de supervivencia sin eventos graves (IAM y/o necesidad de nueva revascularización) al año de seguimiento en ambos grupos.

Figura 29.- Curvas Kaplan Meier de supervivencia sin eventos graves (IAM y/o necesidad de nueva revascularización) en ambos grupos al final del período de seguimiento.

Figura 30.- Pérdida luminal tardía de ambos grupos en seguimiento angiográfico. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

Figura 31.- Incidencia de reestenosis de ambos grupos en seguimiento angiográfico. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

Figura 32.- Tasa de reestenosis en el total de pacientes y según el tipo de lesión tratada. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

Figura 33.- Tasa de reestenosis en el total de pacientes de ambos grupos y según el diámetro de referencia del vaso $< 2,8$ mm y $\geq 2,8$ mm. SC: grupo con stents convencionales. SLF: grupo con stents liberadores de fármaco.

Figura 34.- Curvas Kaplan Meier de supervivencia sin eventos graves (IAM y/o necesidad de nueva revascularización) al final del seguimiento en los pacientes diabéticos de ambos grupos.

Figura 35.- Incidencia de reestenosis en los pacientes diabéticos de ambos grupos en seguimiento angiográfico.

Figura 36.- Pérdida luminal tardía en pacientes diabéticos de ambos grupos en seguimiento angiográfico.

Figura 37.- Tipo de lesiones (ACC/AHA) en el grupo de estudio (SLF) y el grupo control (SC) en pacientes con SCASEST.

Figura 39.- Diámetro luminal mínimo (DLM) obtenido mediante cuantificación angiográfica en situación basal y post-procedimiento, en los pacientes con SCASEST de ambos grupos.

Figura 39.- Curvas Kaplan Meier de supervivencia sin eventos graves (IAM y/o necesidad de nueva revascularización) al final del seguimiento en los pacientes con SCASEST de ambos grupos.

Figura 40.- Incidencia de reestenosis y Pérdida Luminal Tardía en los pacientes con SCASEST de ambos grupos en seguimiento angiográfico.

Figura 41.- Tasa de reestenosis en pacientes con SCASEST, según el tipo de lesión tratada y el tipo de stent utilizado.

Figura 42.- Tipo de lesiones (ACC/AHA) en el grupo de estudio (SLF) y el grupo control (SC) en pacientes con SCAEST.

Figura 43.- Diámetro luminal mínimo (DLM) obtenido mediante cuantificación angiográfica en situación basal y post-procedimiento, en los pacientes con SCAEST de ambos grupos.

Figura 44.- Curvas Kaplan Meier de supervivencia sin eventos graves (IAM y/o necesidad de nueva revascularización) al final del seguimiento en los pacientes con SCAEST de ambos grupos.

Figura 45.- Incidencia de reestenosis en los pacientes con SCAEST de ambos grupos en seguimiento angiográfico.

Figura 46.- Pérdida luminal tardía en pacientes con SCAEST de ambos grupos en seguimiento angiográfico

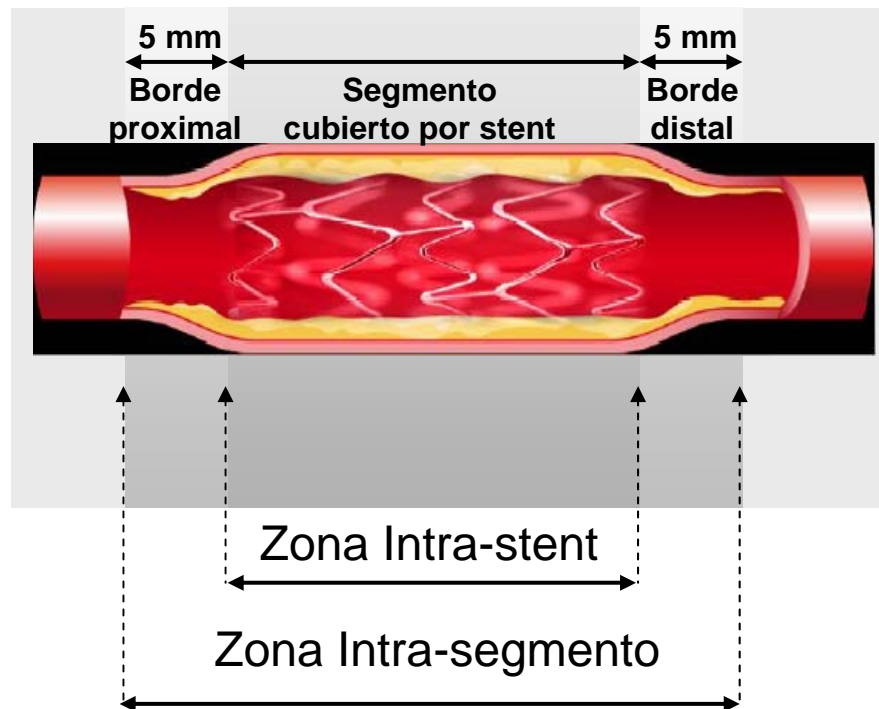
Figura 47.- Tasa de reestenosis en el total de pacientes con SCAEST de ambos grupos y según el diámetro de referencia del vaso $< 2,8$ mm y $\geq 2,8$ mm.

Anexos

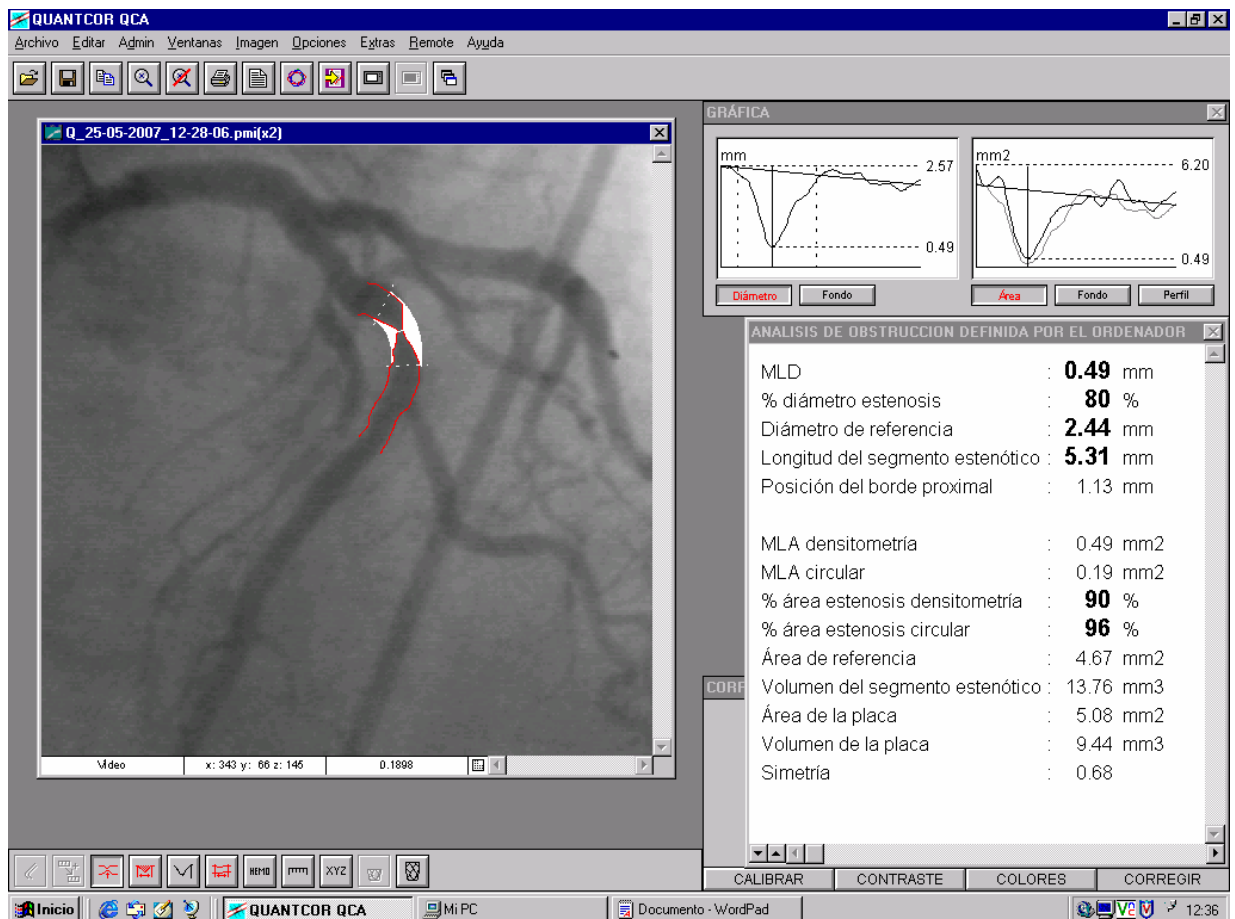
ANEXO 1

ANALISIS ANGIOGRAFICO

SEGMENTO ANALIZADO EN LA CUANTIFICACION ANGIOGRAFICA (QCA)



CUANTIFICACION ANGIOGRAFICA MEDIANTE DETECCION AUTOMATICA DE BORDES (Quantcor QCA. Siemens)



ANEXO 2

FORMULARIO RECOGIDA DE VARIABLES EN FILE MARKER PRO 5.5

<u>STENT EN PACIENTES CON SCA</u>				caso numero <input style="width: 50px;" type="text"/>
Nombre <input style="width: 200px;" type="text"/>		NHC <input style="width: 50px;" type="text"/>	Telefono <input style="width: 80px;" type="text"/>	
Sexo <input style="width: 50px;" type="text"/>	Edad <input style="width: 50px;" type="text"/>	Procedencia <input style="width: 150px;" type="text"/>		
<hr/>				
Fecha <input style="width: 50px;" type="text"/>	días desde ingreso <input style="width: 50px;" type="text"/>	Grupo SLF/SC <input style="width: 50px;" type="text"/>	nº cine <input style="width: 50px;" type="text"/>	
<hr/>				
ANTECEDENTES				
Hipertension <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Dislipemia <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Diabetes <input type="checkbox"/> Tipo 1 <input type="checkbox"/> Tipo 2 <input type="checkbox"/> No		
Fumador activo <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Antec. familiares <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Insulina <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
Infarto previo <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Creatinina <input style="width: 50px;" type="text"/>		
ACTP previa <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	CAGB previa <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
<hr/>				
CUADRO CLINICO POR EL QUE SE INDICA LA ICP				
Tipo SCA <input style="width: 50px;" type="text"/>	Isquemia silente <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Tipo ICP <input style="width: 50px;" type="text"/>		
Infarto reciente <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Via acceso <input style="width: 100px;" type="text"/>		
<hr/>				
TRATAMIENTO ANTITROMBOTICO Y ANTIAGREGANTE PREVIO				
AAS <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	HBPM <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Trombolisis <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
Clopidogrel <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Tirofiban <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Tiempo desde lisis (hh:mm) <input style="width: 50px;" type="text"/>		
Heparina Na <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Reopro <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No			
<hr/>				
ANGIOGRAFIA BASAL Y DESCRIPCION LESIONES TRATADAS				
Numero vasos enfermos <input style="width: 50px;" type="text"/>	Fraccion eyeccion <input style="width: 50px;" type="text"/> %	Número lesiones tratadas <input style="width: 50px;" type="text"/>		
<hr/>				
<u>LESION Nº 1</u>		Uso de Iib IIIa <input style="width: 100px;" type="text"/>		
Arteria tratada <input style="width: 50px;" type="text"/>	Tipo de lesion <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B1 <input type="checkbox"/> B2 <input type="checkbox"/> C	Oclusion completa <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
Reestenosis <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	Tipo reestenosis <input style="width: 50px;" type="text"/>	Bifurcación <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
		Ostial <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
<u>QCA:</u>				
Diametro referencia <input style="width: 50px;" type="text"/>	Longitud lesion <input style="width: 50px;" type="text"/>			
<hr/>				
<u>QCA BASAL, POST ICP y SEGUIMIENTO L 1</u>			<u>DATOS ICP y STENT L 1</u>	
	Basal	Post- ACTP	Control tardío	Predilatación <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Diametro medio	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Tipo stent <input style="width: 100px;" type="text"/>
Diametro minimo	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Diametro <input style="width: 50px;" type="text"/>
% Estenosis	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Longitud <input style="width: 50px;" type="text"/>
				Presion máxima <input style="width: 50px;" type="text"/>

REESTENOSIS \geq 50% en control tardio Si No

nº stents

Solapamiento

EXITO IMPLANTE STENT Si No

TROMBOSIS STENT L 1

trombosis stent Tratamiento

Días desde ICP: Consecuencia clínica

LESION Nº 2

Uso de I Ib IIIa

Arteria tratada Tipo de lesion A B1 B2 C Oclusion completa Si No

Reestenosis Si No Tipo reestenosis Bifurcación Si No

Ostial Si No

QCA:

Diametro referencia Longitud lesion

QCA BASAL, POST ICP y SEGUIMIENTO L 2

	Basal	Post- ACTP	Control tardio
Diametro medio	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diametro minimo	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
%Estenosis	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

REESTENOSIS \geq 50% en control tardio Si No

DATOS ICP y STENT L 2

Predilatación Si No

Tipo stent

Diametro

Longitud

Presion máxima

nº stents

Solapamiento

EXITO IMPLANTE STENT Si No

TROMBOSIS STENT L 2

trombosis stent Tratamiento

Días desde ICP: Consecuencia clínica

LESION Nº 3

Uso de I Ib IIIa

Arteria tratada Tipo de lesion A B1 B2 C Oclusion completa Si No

Reestenosis Si No Tipo reestenosis Bifurcación Si No

Ostial Si No

QCA:

Diametro referencia Longitud lesion

QCA BASAL, POST ICP y SEGUIMIENTO L 3

	Basal	Post- ACP	Control tardio
Diametro medio	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diametro minimo	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
% Estenosis	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

REESTENOSIS \geq 50% en control tardio Si No

DATOS ICP y STENT L 3

Predilatación Si No

Tipo stent

Diametro

Longitud

Presion máxima

nº stents

Solapamiento

EXITO IMPLANTE STENT Si No

TROMBOSIS STENT L 3

trombosis stent Tratamiento

Días desde ICP: Consecuencia clinica

LESION Nº 4

Uso de Iib IIIa

Arteria tratada Tipo de lesion A B1 B2 C Oclusion completa Si No

Reestenosis Si No Tipo reestenosis Bifurcación Si No

Ostial Si No

QCA:

Diametro referencia Longitud lesion

QCA BASAL, POST ICP y SEGUIMIENTO L 4

	Basal	Post- ACP	Control tardio
Diametro medio	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diametro minimo	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
% Estenosis	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

REESTENOSIS \geq 50% en control tardio Si No

DATOS ICP y STENT L 4

Predilatación Si No

Tipo stent

Diametro

Longitud

Presion máxima

nº stents

Solapamiento

EXITO IMPLANTE STENT Si No

TROMBOSIS STENT L 4

trombosis stent Tratamiento

Días desde ICP: Consecuencia clinica

EVOLUCION HOSPITALARIA

Evento antes alta Si No Tipo evento
Pico CK Troponina Nueva elevación enzimas post-ICP Si No
EXITO PROCEDIMIENTO Si No

SEGUIMIENTO CLINICO

1 mes 6 meses 12 meses
Fecha ultima revision
Eventos seguimiento Si No

Evento 1	Fecha
Evento 2	Fecha
Evento 3	Fecha
Evento 4	Fecha
Evento 5	Fecha
Evento 6	Fecha

CONTROL ANGIOGRAFICO DESPUES 12 MESES

Fecha control angiografico Reestenosis \geq 50% alguna lesion : Si No

(PONER VALORES QCA en apartado lesiones)

Observaciones

ANEXO 3

TIPOS DE LESIONES CORONARIAS (Clasificación ACC/AHA) (145).

TIPO A: discreta (< 10 mm longitud) concéntrica fácilmente accesible angulación segmento < 45° contorno liso	ligera o sin calcificación no totalmente oclusiva no localización ostial no involucra rama secundaria mayor ausencia de trombo
TIPO B: tipo B1: 1 característica de tipo B tipo B2: 2 características de tipo B tubular (10-20 mm longitud) excéntrica moderada tortuosidad segmento proximal contorno irregular	moderada o severa calcificación oclusión total < 3 meses localización ostial. Bifurcación que precisa guía presencia de trombo
TIPO C: difusa (> 20 mm longitud) tortuosidad excesiva de seg. Proximal angulación extrema del segmento (>90°)	oclusión total > 3 meses imposibilidad protección rama lateral injertos venosos degenerados.

ANEXO 4

Patrones de reestenosis según la clasificación de Mehran et al. (116)

