

Universidad de Barcelona

Facultad de Medicina
Farmacología y Química Terapéutica

**Eficacia de los fármacos utilizados
tras angioplastia coronaria con stent**

Tesis presentada por el licenciado Juan Rigla Cros para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía

Director: Prof. Pere Puig-Parellada

**Tutores: Dr. Eulogio García
y Prof. Ricardo Seabra Gomes**

2003

Agradecimientos

La introducción de una tesis doctoral suele justificar las razones que dieron lugar a su realización. Si esto es así, entonces tengo que contarles una pequeña historia.

La cosa empezó un buen día siendo niño, cuando vi los diplomas del catedrático Miquel Arbona. Al mostrármelos, dejó para el final los más llamativos: los de doctorado. Fue entonces cuando me prometí conseguir un diploma por lo menos con los mismos colores.

Mucho más tarde comencé a estudiar medicina complaciendo a mis padres: no les hacía ninguna gracia que quisiera ser ciclista profesional. La verdad es que la medicina me gustó y cambió mi vida: a partir del tercer curso me pasaba las mañanas en el ambulatorio de cardiología con el Dr. Albert Periz, las tardes en la biblioteca de la Facultad, los viernes de guardia en la clínica Sant Jordi con el Dr. Fernando Ramos, los sábados tenía examen y los domingos hacía cicloturismo. En aquella época conocí a mi esposa y desde entonces ella ha sido mi amor y mi gerente. Terminé medicina, empecé a trabajar en el Centro Hospitalario de Manresa y en cuanto ella me dio el sí, nos casamos.

En la fase inicial de mi vida profesional, la actividad clínica y asistencial me hacía completamente feliz. Por entonces me fue posible realizar la especialidad médica, el postgrado en la Escuela Española de Farmacología y los cursos de doctorado en Farmacología. El estudio español de muerte súbita me llevó a intimar con la amiodarona, y gracias al interés que me despertaba, empecé a trabajar en el laboratorio Sanofi-Winthrop Syntelabo como responsable médico de la línea cardiológica. Allí pude desarrollar todo lo que había aprendido en farmacología con las fragmentables heparinas, el cómodo irbesartán, la eficaz ticlopidina, la fugaz adenosina, la sensible milrinona, el esperado clopidogrel y el clásico AAS, colaborando en los estudios CAPRIE y EMIAT,...En aquel tiempo nació Teresa.

Durante una boda coincidí por casualidad con el Dr. José Luis Gómez; allí mismo me ofreció trabajo dentro de la cardiología intervencionista. A mí me pareció interesante ese mundo que apenas emergía y que me hacía sentir más próximo al paciente. Así, durante los últimos años he tenido la suerte de participar en el desarrollo y evaluación clínica de tecnologías avanzadas de repermeabilización coronaria. Durante este tiempo ha nacido Helena.

Sin embargo no me he relajado y he seguido trabajando en la tesis. Mi esposa se lo puede confirmar. El impulso final se lo debo al hecho de que mi hermana (más joven que yo) presentase

su tesis el año pasado, al hecho de que se me estuviera terminando la última prórroga y también a la promesa que me arrancó mi mujer: si ella se presentaba a sus oposiciones yo terminaría mi tesis. Así que este año también hemos renunciado a las vacaciones para poner el punto final, esperando que merezca la aprobación del tribunal.

Este trabajo ha sumado los esfuerzos de muchas personas: Todo mi agradecimiento a los doctores Andrés Iñiguez, Pascual Bordes y Armando Bethencourt, así como a los demás doctores y colaboradores de cada uno de los centros participantes, los cuales se nombran en el Anexo I.

Quiero agradecer su participación a los estadísticos Jaume Marrugat y Marco Pavese, a los responsables de las cuantificaciones angiográficas Alicia Barros y Carlos Crespo y también al informático Jaume Balaguer, quien realizó los programas del estudio.

Mi agradecimiento a Boston Scientific Ibérica que esponsorizó este estudio y que me dio todas las facilidades durante su realización. Debo destacar la participación de Carlos Ibares, Director General de Boston Scientific Ibérica, de los responsables de Portugal Alberto Rosa y Pedro Caetano y del Director Financiero Xavier Veciana. También quiero agradecer su ayuda y comprensión a mis jefes directos: Rick Olson, Silvia Fiorilla, Xavier Rego, Cristiano Franzi y Martina Law y a todo el equipo de Boston Scientific Ibérica SCIMED.

También mi agradecimiento a la Dra. Carme Comelles, quien siempre me ha recordado los plazos y tramites en los momentos más oportunos.

Respecto a este documento, debo agradecer la ayuda de mi hermano José Francisco y la de mi hermana Mercedes, así como la de Ricardo Arche, Meritxell Bellet y Lourdes Vegas.

Mi reconocimiento al estímulo continuado y a la incombustible paciencia del Dr. Puig-Parellada, Director de esta tesis, y a mis tutores el Dr. Eulogio García y el Prof. Ricardo Seabra Gomes.

Finalmente quiero agradecer a mi familia su permanente aliento: Pepe, Mercedes, Samuel, Pilar y Josep.

Por último quiero dedicar este trabajo, que considero de todos los mencionados pero muy especialmente de mi esposa y mío, a nuestras queridas hijas Teresa y Helena.

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	7
1.2 BIOLOGÍA BÁSICA	10
1.3 CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	13
1.4 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA	14
1.5 CIRUGÍA CORONARIA	15
1.6 ANGIOPLASTIA	19
1.7 RESTENOSIS	27
1.8 STENTS	35
1.9 BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES II _B /III _A .	36
1.10 ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO (AAS)	49
1.11 TICLOPIDINA	55
1.12 INHIBIDORES DEL ENCI ^M A DE CONVERSIÓN (IECA)	56
1.13 BETA BLOQUEANTES	62
1.14 ANTAGONISTAS DEL CALCIO	66
1.15 HIPOLIPEMIANTE ^S	72
1.16 NITRITOS	84
1.17 FARMACOTERAPIA EN LA ANGIOPLASTIA	90
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	93
2.1 OBJETIVOS:	93
2.2 HIPÓTESIS:	93
3. PACIENTES Y MÉTODOS	95
3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	95
3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	95
3.3 PROTOCOLO DE IMPLANTACIÓN DEL STENT Y SEGUIMIENTO	96
3.4 SEGUIMIENTO ANGIOGRÁFICO	97
3.5 MEDICACIÓN DURANTE LA ANGIOPLASTIA	98
3.6 SEGUIMIENTO	98
3.7 INFORMACIÓN AL PACIENTE	99
3.8 INVESTIGADORES PRINCIPALES, MONITOR DEL ESTUDIO, PROMOTOR DEL ESTUDIO	99
3.9 COMPROMISOS DEL INVESTIGADOR	100
3.10 IMPRESO INFORMÁTICO DE RECOGIDA DE DATOS	100
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.	101
5. RESULTADOS	103
5.1 POBLACIÓN GENERAL DE PACIENTES ESTUDIADOS	103
5.2 SUBGRUPO DE SEGUIMIENTO ANGIOGRÁFICO OBLIGATORIO	109
5.3 RESULTADOS EN SUBGRUPOS ESPECÍFICOS	114

5.4 EFECTO DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS: ABCIXIMAB	120
5.5 EFECTO DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS: AAS	124
5.6 EFECTO DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS: TICLOPIDINA	128
5.7 EFECTO DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS: IECA	133
5.8 EFECTO DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS: BETABLOQUEANTES	138
5.9 EFECTO DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS: ANTAGONISTAS DEL CALCIO	143
5.10 EFECTO DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS: ESTATINAS	148
5.11 EFECTO DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS: NITRITOS	153
6. DISCUSIÓN	159
6.1 TRATAMIENTO CON EL STENT CORONARIO ESTUDIADO	159
6.2 DISCUSIÓN DE SUBGRUPOS ESPECÍFICOS	162
6.3 EFECTO DE ABCIXIMAB	164
6.4 EFECTO DE AAS	165
6.5 EFECTO DE LA TICLOPIDINA	165
6.6 EFECTO DE LOS IECA	167
6.7 EFECTO DE LOS BETABLOQUEANTES	168
6.8 EFECTO DE LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO	168
6.9 EFECTO DE LAS ESTATINAS	169
6.10 EFECTO DE LOS NITRITOS	170
6.11 IMPLICACIONES CLÍNICAS	171
6.12 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	172
7. CONCLUSIONES	175
8. BIBLIOGRAFÍA	177
ANEXO I: RELACIÓN DE CENTROS E INVESTIGADORES PARTICIPANTES EN ESTE ESTUDIO:	233
ANEXO II: ABREVIATURAS	237
ANEXO III: DEFINICIONES	239
ANEXO IV: PROGRAMA INFORMÁTICO DE RECOGIDA DE DATOS	245

1. - Introducción

1.1 Datos Epidemiológicos.

Según el Ministerio de Sanidad y Consumo, y tal como consta en su página “on line” de epidemiología, el grupo de las enfermedades del aparato circulatorio constituye la primera causa de muerte para el conjunto de la población española: En 1994 causaron 130.834 muertes (59.086 hombres y 71.748 mujeres), lo que supone el 39% de todas las defunciones (33% en hombres y 45% en mujeres), con una tasa bruta de mortalidad de 334 por 100.00 habitantes (308 en hombres y 359 en mujeres)¹.

Los dos principales componentes de las enfermedades del aparato circulatorio son la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad isquémica del corazón, que en conjunto producen cerca del 60% de la mortalidad cardiovascular total. Les sigue la insuficiencia cardíaca.

- La enfermedad cerebrovascular representa cerca de la tercera parte (32%) de toda la mortalidad cardiovascular. Este porcentaje es mayor en las mujeres (34%) que en los hombres (28%).
- La enfermedad isquémica del corazón ocasiona algo más de un cuarto (28%) de todas las muertes cardiocirculatorias (35% en hombres y 21% en mujeres). Cabe destacar que desde 1987 empieza a predominar la enfermedad isquémica del corazón sobre la cerebrovascular en los hombres, debido a la mayor caída relativa de la mortalidad cerebrovascular. En las mujeres, la diferencia de la enfermedad cerebrovascular sobre la coronaria también se va acortando, aunque todavía predomina con mucho la primera.
- La insuficiencia cardíaca ocasiona el 16% de la mortalidad cardiovascular total (13% en hombres y 19% en mujeres).

La tasa de mortalidad cardiovascular aumenta a medida que se incrementa la edad, siendo superior a mil por cada 100.000 habitantes en las personas mayores de 70 años (cuando la tasa bruta para todas las edades es de 334 por cada 100.000 habitantes). Así, las tasas específicas de mortalidad cardiovascular por grupo de edad solo ocupan el primer lugar a partir de los 70 años, situándose en segunda posición, detrás de los tumores, en personas más jóvenes. Sin embargo, para el conjunto de todas las edades, las enfermedades del aparato circulatorio ocupan el primer lugar como causa de muerte. En 1994 las enfermedades cardiovasculares ocasionaron en España el 16% de los años potenciales de vida perdidos¹. Además, constituyen la causa más común de consulta a los servicios médicos y la causa más frecuente de indicación de un tratamiento crónico¹³, consumiendo el 14% del gasto sanitario¹².

Al analizar la distribución de la mortalidad cardiovascular en las distintas Comunidades Autónomas, se constatan diferencias importantes en sus tasas de mortalidad estandarizadas por edad. Se observa Comunidades Autónomas que destacan por presentar unas tasas elevadas de mortalidad cardiovascular, estas son: Comunidad Valenciana, Extremadura, Andalucía y Murcia. En lo que se refiere específicamente a la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón sobresale Canarias, que tiene la tasa más alta de toda España, situándose a continuación las cuatro Comunidades Autónomas señaladas anteriormente. Estas cuatro Comunidades son las que tienen las mayores tasas de mortalidad por enfermedad cerebrovascular¹.

Del mismo modo hay unas Comunidades Autónomas que presentan una menor mortalidad cardiovascular: Madrid, Navarra, Castilla y León y Aragón. Finalmente el País Vasco, junto con esas

mismas Comunidades, es el que presenta menor mortalidad por enfermedad cerebrovascular. Todas estas diferencias de tasas correspondientes a las Comunidades con mayor y menor mortalidad reflejan, asumiendo una dependencia fundamental de factores exógenos modificables, el potencial de prevención alcanzable¹.

Las tasas ajustadas de mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio han disminuido en España a un ritmo anual del 2,6% en el periodo 1975-1992. La mayor parte del descenso de la mortalidad cardiovascular total se debe a una disminución media anual del 3,8% en la mortalidad cerebrovascular. También se ha producido en estos mismos años una discreta disminución de la mortalidad isquémica del corazón del 1% anual (0,9% en hombres y 1,3% en mujeres)¹.

Se pueden obtener datos recientes sobre la incidencia de la cardiopatía isquémica a partir del programa MONICA² y del registro poblacional REGICOR³. La tasa anual de episodios coronarios en hombres de 35 a 64 años es en el estudio MONICA-Cataluña de 187 por 100.000, cifra muy inferior a la media de todo el proyecto MONICA que es de 465 por 100.000. En las mujeres la tasa es de 30 por 100.000, que es la más baja de todo el MONICA (media de 101 por 100.000).

La tasa de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del aparato circulatorio fue en España, el año 1994, de 1.015 por 100.000 habitantes (1.155 en los hombres y 881 en las mujeres)¹: Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, causando algo más de cuatro millones y medio de estancias hospitalarias. La tasa de morbilidad hospitalaria de la enfermedad isquémica del corazón fue de 259 por 100.000 habitantes (369 en los hombres y 154 en las mujeres). Respecto a la enfermedad cerebrovascular la tasa de morbilidad fue de 178 por 100.000 habitantes (189 en los hombres y 166 en las mujeres). Por tanto, se observa que la morbilidad hospitalaria por enfermedad isquémica del corazón es mucho mayor que la cerebrovascular en los hombres, mientras que en las mujeres la morbilidad cerebrovascular es ligeramente superior a la isquémica del corazón¹.

Desde 1970 la mortalidad de la enfermedad coronaria ha ido declinando paulatinamente en la mayoría de los países desarrollados. Este descenso ha sido más evidente en los países en los cuales la mortalidad era inicialmente más alta. Se ha atribuido este descenso a la prevención primaria, mediante la reducción en los niveles de colesterol de la población, la disminución del tabaquismo y el control de los niveles de presión arterial⁵⁻¹¹.

Además, los avances en la asistencia médica parecen haber contribuido considerablemente a la disminución de la mortalidad asociada a la enfermedad cardíaca coronaria^{5,6}. La introducción de la trombólisis y la utilización de fármacos antiplaquetarios, anticoagulantes y betabloqueadores, junto a la aparición de la angioplastia coronaria, han hecho que desde los años 80 la mortalidad intrahospitalaria se haya visto disminuida del 16% al 13%⁸, manteniéndose esta reducción a medio y largo plazo⁹⁻¹¹.

La incidencia de angina depende de los criterios utilizados para su diagnóstico. Cuando el diagnóstico se basa únicamente en los datos de la anamnesis, resulta poco específico, sobrestimando la incidencia de angina¹⁴. Podemos asumir que la verdadera incidencia sería un 50% menor si solo acepta el diagnóstico de angina confirmada por un test de esfuerzo positivo¹⁵. El estudio de Oslo, bajo criterios estrictos, estimaba una incidencia de angina del 1,7% en hombres de 40 a 49 años¹⁶.

La epidemiología cardiovascular se caracteriza por tener una etiología multifactorial y por el hecho de que los factores de riesgo cardiovascular se potencian entre sí y con frecuencia se presentan asociados¹. Dejando a un lado factores genéticos y familiares, los tres factores de riesgo cardiovascular modificables más importantes son: el consumo de tabaco, la hipertensión

arterial y la hipercolesterolemia. Además, se pueden considerar otros factores como la diabetes, la obesidad, el sedentarismo y el consumo excesivo de alcohol.

Consumo de tabaco

El consumo de tabaco constituye uno de los principales riesgos para la salud del individuo y es la principal causa de morbi-mortalidad prematura y susceptible de prevención en cualquier país desarrollado. El tabaquismo aumenta entre dos y cuatro veces la probabilidad de padecer enfermedad coronaria y cerebrovascular. Según estimaciones realizadas en España en 1992, el tabaco fue responsable de 6.703 muertes por cardiopatía isquémica y 5.803 por enfermedad cerebrovascular. El tabaquismo es un factor de riesgo muy prevalente en España. Según la Encuesta Nacional de Salud de 1997 la prevalencia del consumo de cigarrillos fue del 36% (45% en hombres, 27% en mujeres)¹.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial se asocia a un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular, incluso cuando las elevaciones son ligeras. Los estudios epidemiológicos muestran una incidencia de HTA en la población adulta española del 20% (22% en varones y 18% en mujeres)¹.

En estudios recientes se señala que entre el 13% y el 26% de los hipertensos esenciales españoles, tratados farmacológicamente, están controlados óptimamente (presión arterial menor de 140/90 mm Hg). El coste de la hipertensión arterial en España puede estimarse en unos 160.000-210.000 millones de pesetas en 1994. Además, la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial se encuentran asociadas frecuentemente, y presentan un efecto sinérgico sobre el riesgo cardiovascular. El estudio Al Andalus 1990 estima que existe hipercolesterolemia en el 31% de los hipertensos, diabetes mellitus en el 10% y obesidad en el 33% de los hipertensos, cifras significativamente mayores que las presentes en no hipertensos¹.

Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia es otro de los principales factores modificables de riesgo cardiovascular. Distintos estudios observacionales han confirmado el papel predictor y la existencia de una relación causal entre hipercolesterolemia y cardiopatía coronaria. El estudio MRFIT⁴, mostró una relación continua, gradual y consistente (sin nivel umbral para el comienzo de esa relación), entre colesterolemia y mortalidad por enfermedad coronaria. La reducción de la colesterolemia produce una disminución de la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular en general. Según un estudio realizado en la población española de 35 a 64 años de edad, un 18% tiene una colesterolemia igual o superior a 250 mg/dl y un 58% igual o superior a 200 mg/dl¹.

Otros factores de riesgo cardiovascular

En distintos estudios se ha observado que un índice de masa corporal elevado (indicador de obesidad) tiene un marcado efecto sobre la presión arterial. La prevalencia de obesidad en España es alta. El 23% de los españoles entre 35 y 64 años están obesos (índice de masa corporal igual o superior a 30 Kg/m²). La prevalencia de obesidad es mayor en las mujeres (27%) que en los hombres (18%). Otro fenómeno que se observa es el aumento de la prevalencia de obesidad con la edad; de esta forma, mientras el grupo de edad de 35 a 44 años el 17% presenta obesidad, en las personas de 55 a 64 años la prevalencia es del 30%. El consumo de alcohol se asocia a una mayor tasa de mortalidad cardiovascular en bebedores excesivos (más de 60-100 gramos de alcohol al día)¹.

1.2 Biología Básica

Los progresos en la biología celular y molecular de la pared vascular, y particularmente los que se refieren al endotelio¹⁷, han permitido conocer mejor el proceso fisiológico subyacente a la arterosclerosis.

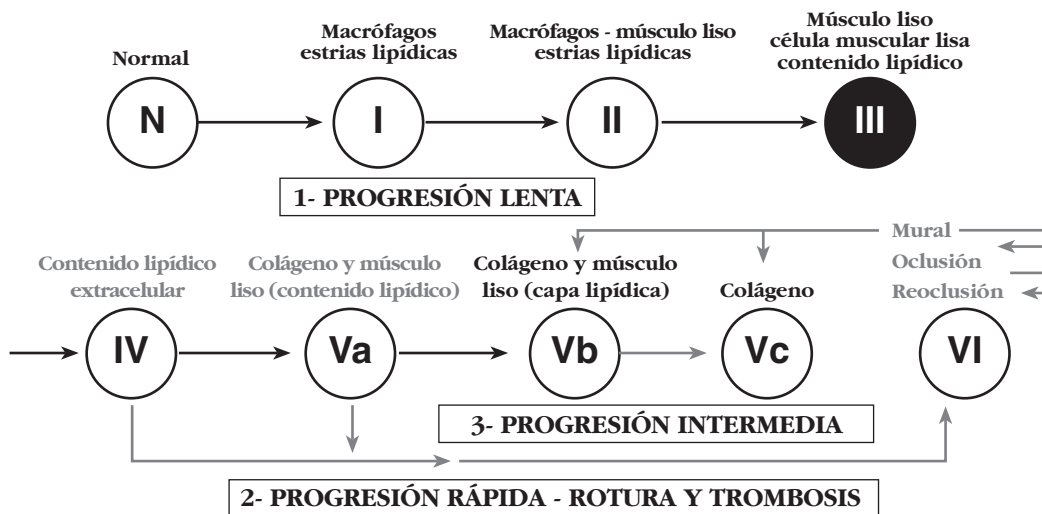
Ha quedado demostrada la importancia de la interacción entre los múltiples componentes celulares sanguíneos y la pared arterial, en respuesta a la agresión vascular. Además, han aparecido nuevas evidencias de la importancia de los factores genéticos y ambientales en la etiología de la enfermedad arteriosclerótica coronaria¹⁸⁻²³.

Valentí Fuster ha sentado las bases de una nueva clasificación de los estados evolutivos de la lesión arteriosclerótica, basada en su substrato histológico y relacionada con su posible evolución a acontecimientos isquémicos²⁴, definiendo ocho tipos de lesiones y tres mecanismos de progresión.

Los primeros rasgos de enfermedad arteriosclerótica aparecen entre los 20 y 30 años de vida, con una progresión muy lenta. Este proceso es universal, pero se ve favorecido por factores de riesgo tales como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la diabetes y el tabaquismo, que facilitan la entrada de LDL en el endotelio.

En las zonas de bifurcación de las arterias y en relación con su angulación, las turbulencias del flujo de la sangre producen un estrés en las células endoteliales. Se ha demostrado que las células endoteliales sometidas a turbulencias en el flujo circulatorio²⁰ se distorsionan estructuralmente y que su matriz presenta filamentos dirigidos en la dirección del flujo sanguíneo. La superficie endotelial cambia de lisa a muy arrugada. En estos puntos se produce un aumento de la permeabilidad del endotelio y como consecuencia una entrada al interior de la pared vascular de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de colesterol. También se produce disminución de la síntesis de moléculas vasodilatadoras tales como la prostaciclina y el óxido nítrico, de forma que la célula endotelial dañada se hace más vulnerable. Además, la situación puede verse

EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES ARTERIOSCLERÓTICAS



Fuster et al., Circulation 1994; 90:2126

agravada por factores de riesgo tales como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, diabetes, etc. de manera que aparezcan regiones con lesiones incipientes.

Estas lesiones iniciales van evolucionando lentamente desde el estadio I al III. En esta fase inicial, la enfermedad arteriosclerótica es subclínica y las lesiones muchas veces son reversibles mediante la corrección de los factores de riesgo.

A continuación se detallan las principales características de los estadios de la enfermedad arteriosclerótica:

Estadio I

Histológicamente sólo se distingue un acumulo de LDL en el endotelio. El exceso de colesterol tiende a liberarse hacia la sangre, transportado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las HDL representan el primer mecanismo de defensa frente a la acumulación de colesterol intramural.

Estadio II

Las lipoproteínas LDL y Lp (a) sufren una oxidación y estimulan la migración de algunas células musculares lisas de la media, con producción de colágeno. Aparecen macrófagos, procedentes de los monocitos que han pasado a través del endotelio.

Estadio III

Pueden observarse células espumosas en la lesión. Son macrófagos que han digerido los lípidos oxidados y que provienen de los monocitos infiltrados. Se llegará a producir una red de colágeno y se modificará el contenido éster de los lípidos de la placa.

Estadio IV

Se establece un equilibrio entre la constante entrada de lípidos y su salida mediante la oxidación macrofágica y el transporte por HDL. De hecho, en estas placas se produce una competencia entre la entrada de colesterol y la defensa mural, que se basa en la proliferación muscular y la cicatrización, cuyo resultado final será la curación o la evolución clínica de la placa. Aunque esta situación puede permanecer estable durante mucho tiempo, las lesiones en estadio IV corresponden a un punto de inflexión en la progresión arteriosclerótica.

La evolución puede ser en dos sentidos:

- una proceso de cicatrización cuyo resultado final puede ser la curación.
- una proliferación continuada de fibras musculares lisas que dará lugar a la progresión de la enfermedad.

La lesión en estadio IV se caracteriza por ser poco oclusiva, cubierta por una delgada cápsula exterior muy frágil y con un contenido lipídico líquido. Las células espumosas fagocitan los lípidos libres. Cuando la entrada de lípidos supera su salida, las células espumosas se saturan de lípidos y pueden llegar a romperse. Como consecuencia se libera el colesterol oxidado y los radicales libres, lo que comporta la muerte de la célula endotelial por toxicidad interna. El endotelio puede llegar a denudarse y cuando esto se produce, se estimula la adhesión de plaquetas. Aunque por su pequeño tamaño las placas tipo IV producen una escasa estenosis arterial, su

ruptura es muy frecuente y puede ser peligrosa, ya que al romperse estas placas jóvenes exponen una gran superficie lipídica que estimulará intensamente la agregación plaquetaria. De esta forma en algunos casos pueden producirse trombos oclusivos en pocas horas, dando lugar a accidentes coronarios agudos²⁴. Se cree que los episodios agudos corresponden en su mayoría a rupturas de placas del tipo IV ya que en las lesiones causantes de infarto se encuentra un gran número de macrófagos (típico de las placas IV).

La rotura responde a fenómenos físicos (tensión arterial permeabilidad del vaso, grosor de la placa arteriosclerótica, presencia o no de material calcificado, etc.) que puede resumirse en la fórmula:

$$\sigma = \frac{PxR}{h}$$

Donde (σ es el estrés mural, P la tensión arterial, R el radio de la luz arterial y h la resistencia (grosor) de la cápsula fibrosa de la placa arteriosclerótica²⁴⁻²⁷, siendo el estrés mural (σ) directamente proporcional a la tensión arterial (P) y al radio de la luz arterial (R) e inversamente proporcional al grosor de la capa fibrosa (h).

Estadio V

Las placas V tienen tendencia a progresar lentamente. Cuando finalmente la estenosis se hace completa se produce de forma silente, ya que la circulación colateral se ha ido formando paralelamente al estímulo isquémico. El mecanismo de regresión consiste en que la placa se vacía de lípidos fluidos, se endurece su cápsula (formación de colágeno por las células musculares lisas), aparece el depósito de cristales de colesterol (sólido) y finalmente se propone la reparación del endotelio.

Es más frecuente que se rompa una placa IV a que lo haga una placa Va. Sin embargo, las roturas de placas IV suelen ser asintomáticas y las roturas de placas V suelen ser oclusivas por la gran probabilidad de que se forme un trombo.

Va. En esta placa el pool lipídico está encapsulado mediante un recubrimiento cicatricial fibrótico que la protege. La luz arterial suele estar estenosada.

La placa Va se asocia a los siguientes fenómenos:

- **Vasoconstricción:** Cuando la célula se llena de lípidos, deja de sintetizar sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y la prostaciclina, que en condiciones normales producen la relajación de la célula muscular lisa. Además, bajo el estímulo de la turbulencia de la sangre y facilitado por los factores de riesgo, el endotelio sintetiza una sustancia vasoconstrictora: la endotelina I, que estimula una potente vasoconstricción de la microcirculación. De esta forma puede existir una vasoconstricción importante en los pequeños vasos, mientras que en los grandes aún no exista una enfermedad arteriosclerótica evidente. Además, en las mujeres puede sumarse una vasoconstricción en caso de reducción de estrógenos; con disminución del flujo de reserva coronario y aumento simultáneo de la resistencia de la microcirculación coronaria²³⁻⁴⁰.
- **Agregación Plaquetaria:** Las lesiones que con más frecuencia son causa de un síndrome agudo coronario son las de mayor contenido lipídico fluido, ya que cuando se rompe la cápsula se expone al torrente circulatorio, estimulando la aparición de un trombo. Una vez producido el primer trombo, y a pesar de la trombólisis, siempre quedará un núcleo que expone trombina. La trombosis puede dar lugar a oclusión aguda e infarto o a una progresión trombótica de la placa, con fenómenos trombóticos sucesivos durante 6 a 8 semanas, lo que

constituye el fenómeno de progresión rápida de la placa. Antes creíamos que las lesiones siempre tenían una evolución prolongada, con fisuraciones sucesivas de la placa. Hoy sabemos que muchas veces constituyen un fenómeno de trombosis múltiples tras la fisuración inicial de la placa. Las características de la hemosiderina cambian con el tiempo, de forma que puede establecerse la edad de un trombo por resonancia magnética nuclear²³.

Sin embargo, no todas las lesiones son evolutivas. Si se realiza una coronariografía cada año se ve como hay lesiones regresivas, estables o progresivas. En aquellos pacientes en los que hay progresión de la lesión, la obstrucción aparece con más frecuencia y se observa una mayor incidencia de fenómenos agudos, mientras que los que muestran regresión de la placa tienen una evolución más favorable. La regresión de la enfermedad puede ser consecuencia de la reducción del colesterol LDL plasmático y del incremento de las HDL, que dan lugar a una reducción del contenido lipídico de las placas (si bien, la HTA, la diabetes y el tabaquismo estimulan la entrada de LDL sin hiperlipidemia).

Tras una angioplastia se produce una ruptura de la placa y una denudación del endotelio de la zona. Aparece fibrinógeno expuesto al flujo circulatorio, la plaqueta se adhiere y libera plasmina que destruye la placa (y el endotelio), la célula muscular lisa migra hacia la íntima y una vez allí sintetiza colágeno a fin de “cicatrizarse” la lesión de la placa. La plasmina plaquetaria es inhibida por la trombina y por la angiotensina II.

Vb, Vc y VI: Corresponden a una reducción del contenido lipídico fluido de la placa, que se esclerosa (por producción de colágeno) y cristaliza (colesterol cristalizado). La placa se hace dura y difícil de fisurar, por lo que estas placas se consideran seguras. Se trata de lesiones poco activas pero progresivas, que si un día se cierran, probablemente lo harán de forma asintomática ya que se habrán desarrollado colaterales.

1.3 Cardiopatía isquémica

El miocardio está irrigado por dos arterias coronarias, derecha e izquierda. El tronco común de la arteria coronaria izquierda se divide en dos ramas principales: arteria coronaria descendente anterior y arteria coronaria circunfleja.

La circulación coronaria debe satisfacer los requerimientos energéticos del corazón, de manera que el aporte de oxígeno, glucosa y ácidos grasos esté adaptado a la demanda de energía del miocardio.

Las arterias coronarias pueden verse afectadas por la arteriosclerosis, que produce una oclusión progresiva de la luz del vaso. El estrechamiento de las arterias coronarias sería el motivo de que en momentos de mayor trabajo cardíaco el flujo de sangre sea insuficiente. A veces una oclusión parcial por una placa de ateroma, sumada a un espasmo coronario, puede ser la causa de una isquemia.

El angor es el dolor torácico causado por la falta transitoria de oxígeno en una región miocárdica. Se clasifica, según sea su aparición:

- **De esfuerzo:** Cuando el aumento de la demanda de sangre, debido al ejercicio, sobrepasa la capacidad de las coronarias. Cede en reposo.
- **De reposo:** Cuando el aporte de sangre no satisface las necesidades en reposo.
- **Variante:** En general causado por un espasmo coronario que puede incidir sobre una placa arteriosclerótica. Pude aparecer con las emociones.

- **Estable:** Existen pacientes que siempre presentan los episodios de angor con la misma periodicidad, ante un mismo esfuerzo, con las mismas características clínicas y que ceden con el mismo tratamiento.
- **Inestable:** Cuando un paciente presenta un angor por primera vez o su angor estable ha cambiado de características. Puede ser premonitorio de un infarto, por lo que requiere atención cardiológica urgente.

Un infarto es la oclusión de una arteria, con muerte celular de una zona del miocardio. La causa habitual en el adulto es una esclerosis coronaria con trombos sobreañadidos.

El consumo de oxígeno del miocardio (MVO_2) es proporcional a la actividad de las proteínas contráctiles. Ha sido bien establecido el papel de los diferentes factores implicados en el consumo de oxígeno: frecuencia cardíaca, tensión sistólica y contractilidad miocárdica.

1.4 Diagnóstico y tratamiento médico de la enfermedad coronaria

El diagnóstico de la cardiopatía isquémica se vio impulsado decisivamente gracias a la introducción de la coronariografía (por arteriotomía humeral -Sones⁴³⁻, y mediante la punción percutánea de la arteria femoral -Judkins⁴⁴⁻). Tras una primera fase que permitió un conocimiento anatómico de las lesiones de las arterias coronarias, fue posible establecer una correlación entre la sintomatología y la anatomía. Además, la confirmación angiográfica del número de arterias enfermas y del estado de la función ventricular izquierda aumentó nuestro conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad de las arterias coronarias. También fue posible correlacionar las angiografías con los resultados de los demás medios auxiliares de diagnóstico no invasivos.

Independientemente de los criterios angiográficos utilizados en la definición de estenosis coronaria significativa (en general del 50% al 70% de reducción de la luz arterial), y a pesar de las limitaciones de clasificaciones tan simples como enfermedad de uno, dos o tres vasos, se pusieron en marcha diversos estudios longitudinales que concluyeron que la extensión de la enfermedad coronaria era uno de los dos factores pronósticos más importantes. El otro es el grado de disfunción ventricular izquierda, que agrava el pronóstico sea cual sea el número de vasos enfermos⁴⁵⁻⁴⁷.

- En la enfermedad de un vaso con buena función ventricular, es de esperar una mortalidad del uno al tres por ciento al año.
- En la enfermedad de dos o tres vasos, la mortalidad anual varía entre el 6% y el 9%.
- La enfermedad del tronco común de la coronaria izquierda constituye el indicador angiográfico de peor pronóstico, con una tasa de mortalidad que puede ir del 15 al 20% al año.

Este tipo de información tiene un valor limitado en la actualidad, ya que estos datos fueron obtenidos en un tiempo en el que los candidatos a coronariografía presentaban necesariamente sintomatología moderada a grave, o eran remitidos tras los episodios de complicaciones de la enfermedad tales como el infarto de miocardio. En aquella época, por ejemplo, no se tenía en cuenta el significado funcional de lesiones del 50 al 70% de obstrucción luminal en individuos asintomáticos. Además, la influencia de la terapéutica médica y el mejor control de los factores de riesgo, hacen pensar que el pronóstico actualmente puede ser mejor que el referido en aquellos estudios históricos.

De modo simplificado, la angina de pecho se ha considerado el equivalente clínico de la isquemia miocárdica. La reducción del flujo coronario es invariablemente la causa primaria de isque-

mia y desencadena la respuesta de adaptación (de autorregulación), que incluye diferentes mediadores metabólicos tales como la adenosina, factores endoteliales, receptores adrenérgicos, prostaglandinas, serotonina, plaquetas, etc.⁴⁸. La regulación de la distribución transmural del flujo coronario provoca vasodilatación y protección diferencial de los lechos subendocárdicos, los más vulnerables a la isquemia⁴⁹⁻⁵¹. La cronicidad de la estenosis coronaria puede promover el desarrollo de circulación colateral, capaz de ofrecer una protección a la isquemia regional y a su sintomatología. El mecanismo de “robo miocárdico” también puede aumentar la intensidad de la isquemia en una región irrigada por colaterales⁵².

La presencia de angor hace pensar que existe miocardio normal viable distal a la arteria estenosada. Si no se produce perfusión a tiempo, la isquemia prolongada conducirá a necrosis tisular y a infarto de miocardio. Su intensidad y consecuencias dependen de las características anatómicas de la circulación coronaria. La secuencia de la llamada “onda de necrosis” desde el subendocardio hacia el subepicardio⁵³⁻⁵⁴ depende de la existencia de circulación colateral supletoria o al precondicionamiento desarrollado tras isquemia intermitente. Por lo tanto, para una misma arteria, el área miocárdica en riesgo o potencialmente viable será muy variable, dependiendo del individuo.

En experimentación animal, la reperfusión produce lesión celular acelerada sobre todo de la membrana celular. Esta lesión depende de la participación de radicales libres, del edema, de la acumulación de calcio en las mitocondrias, de la liberación de enzimas y de la presencia de bandas de contracción⁵⁵. Sin embargo, la reperfusión será siempre beneficiosa, aunque pueda tener asociada efectos adversos como la hemorragia subendocárdica y la aparición transitoria de arritmias⁵⁶.

Recientemente ha despertado un gran interés la disfunción transitoria del miocardio como consecuencia de episodios isquémicos repetitivos pero insuficientes para producir necrosis (“miocardio aturdido”). Así mismo existe un fenómeno llamado “miocardio hibernante” como respuesta a una reducción crónica del flujo miocárdico. En el contexto clínico, las dos situaciones son muchas veces difíciles de distinguir como causantes de defectos reversibles de contractilidad⁵⁷⁻⁵⁹. Estas situaciones son relativamente frecuentes en pacientes con angor repetitivo, en el infarto sometido a trombólisis precoz y tras la cirugía cardíaca o reperfusión por angioplastia. Además, el precondicionamiento miocárdico parece jugar un papel importante⁶⁰.

La terapéutica médica con los fármacos actualmente disponibles, bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas del calcio, nitritos y antiagregantes plaquetarios, puede controlar la sintomatología y estabilizar temporalmente la isquemia. Sin embargo, la enfermedad coronaria no siempre puede ser revertida por medios farmacológicos, a pesar de los progresos en la utilización de medidas preventivas y terapéuticas.

En algunas situaciones, la imposibilidad de controlar la sintomatología, las limitaciones inherentes a los efectos colaterales de los propios fármacos, lo imprevisible de la situación clínica con evolución hacia la angina inestable o el infarto de miocardio, o la aparición de muerte súbita como primera y única manifestación de la enfermedad, requerirán valorar la conveniencia de revascularización del miocardio.

1.5 Cirugía Coronaria

La revascularización quirúrgica se inició (siguiendo los criterios actuales) en 1967 por Favaro y Garrett⁶¹⁻⁶², usando injertos de vena safena, y en 1970 por Geen⁶³ usando arteria mamaria interna, convirtiéndose en la intervención quirúrgica más ampliamente estudiada de la historia de la medicina⁶⁴.

La cirugía coronaria ganó rápidamente popularidad y se convirtió en rutina dados sus brillantes resultados: reducida mortalidad y morbilidad unida a una notable reducción de la sintomatología de angor pectoris.

A través de estudios clínicos randomizados⁶⁵⁻⁶⁷ y de series observacionales⁶⁸⁻⁶⁹, la cirugía ayudó a definir mejor la historia natural de la enfermedad coronaria, y a responder la cuestión de si la repermeabilización coronaria podía mejorar y prolongar la calidad de vida de los pacientes.

El primer estudio randomizado fue el Veterans Administration⁶⁵ que demostró la superioridad del tratamiento quirúrgico al tratamiento médico en la prolongación de la supervivencia de los pacientes con enfermedad de tronco común de la arteria coronaria izquierda. Este beneficio no se demostró para otros pacientes con diferentes grados de enfermedad coronaria, si bien hay que tener en cuenta que se excluyeron los pacientes con angina inestable y función ventricular izquierda muy deteriorada.

La mortalidad quirúrgica (5,6%) y el porcentaje de infartos peroperatorios (18%) fueron elevados, siendo baja la permeabilidad de los injertos (69%). Recientemente fueron publicados los resultados a los 18 años de seguimiento⁷⁰, siendo semejantes en supervivencia en el grupo médico (34%) y en el grupo quirúrgico (30%), y similares en el porcentaje de infartos durante el seguimiento (respectivamente del 41% y del 49%), aunque el riesgo combinado de infarto y muerte fue significativamente más bajo en el grupo médico (75%) que en el grupo quirúrgico (82%). El porcentaje de pacientes sin angor a los 15 años tras la cirugía era del 4% y únicamente del 3% para los pacientes con tratamiento médico.

El segundo gran estudio randomizado, el European Coronary Surgery Study⁶⁶ confirmó la eficacia de la cirugía en pacientes sintomáticos con buena función ventricular, con enfermedad en los tres vasos coronarios o con afectación del tercio proximal de la arteria coronaria descendente anterior. No aparecieron diferencias significativas en los pacientes con enfermedad del tronco común. Este estudio ha sido criticado por incluir enfermedad coronaria con solo un 50% de obstrucción del lumen arterial, por tener una mortalidad quirúrgica elevada (3,2%) y por una supervivencia de pacientes en el grupo médico inferior a la de otros estudios previos. A los 5 años de la cirugía, la supervivencia en el grupo quirúrgico era del 92% y en el grupo médico del 83%, pero a los 12 años de seguimiento las diferencias se redujeron respectivamente al 71% y al 68%⁷¹.

El tercer estudio fue el Coronary Artery Surgery Study⁶⁷ (CASS), que randomizó pacientes con angor estable ligero o moderado (Clases I y II de la Canadian Cardiovascular Society) y excluyó a pacientes graves con enfermedad de tronco común y con fracción de eyección inferior al 35%. La conclusión inicial del estudio fue que la cirugía no ofrece ventajas sobre el tratamiento médico, aunque en un seguimiento más prolongado aparecieron los beneficios para la cirugía en pacientes con:

- Enfermedad de 3 vasos con angor grave⁷²
- Función ventricular comprometida⁷³, especialmente tras revascularización⁷⁴
- Cuando había enfermedad de la arteria descendente anterior⁷⁵.

En el estudio observacional de Seattle⁷⁰ se concluye que los pacientes con enfermedad significativa del tronco común deben ser sometidos a cirugía, lo mismo que los pacientes sintomáticos con enfermedad de dos y tres vasos, cuando se veía comprometida la función ventricular izquierda.

En el estudio de la Universidad de Duke⁷¹, comparando series de 1970, 1977 y 1984 se valoró la supervivencia quirúrgica respecto de la médica en pacientes con enfermedad de 1, 2 o 3 vasos, independientemente del estado de la función ventricular izquierda. El mayor incremento de probabilidad de supervivencia se verificó en pacientes con enfermedad del tronco común y función ventricular deprimida. También fue superior la cirugía sobre el tratamiento médico en la enfermedad de uno o dos vasos coronarios (solo para la serie de pacientes tratados en 1984, pues estos resultados no aparecían en las series de 1970 y 1977). En el seguimiento de 20 años de este estudio⁷⁶ se mantienen las ventajas de la cirugía sobre la terapéutica médica en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, la cirugía no previene el infarto no fatal subsiguiente. En este estudio, como en otros previos, se confirma que el beneficio quirúrgico depende fundamentalmente del estado de la enfermedad coronaria, pero también de la edad, del grado de angor, o del estado de la disfunción ventricular izquierda. A pesar de una mortalidad y morbilidad quirúrgica mayor a la esperada, en los pacientes con mayor riesgo de muerte e infarto, la cirugía ofrece más ventajas que la terapéutica médica⁷⁶.

Estos estudios fueron fundamentales en el desarrollo de la revascularización coronaria quirúrgica. Sin embargo, aunque son plenamente pertinentes para la decisión terapéutica, no pueden ser extrapolados directamente a la práctica clínica actual: Los progresos en las técnicas quirúrgicas⁶⁴ desde la publicación de estos estudios incluyen la utilización sistemática de la arteria mamaria interna⁷⁷ y otras arterias⁷⁸, que han confirmado ser mejores que los puentes quirúrgicos de vena safena. Además, se han producido progresos muy destacables en la hemostasia⁶⁴ en la preservación del miocardio y en las técnicas anestésicas⁶⁴, en el concepto de revascularización completa, en el efecto aún discutible de injertos secuenciales⁷⁹, en la utilización cada vez menor de transfusiones sanguíneas (incluida sangre autóloga)⁶⁴ y en los progresos farmacológicos tales como el uso de bloqueadores beta, antagonistas del calcio, inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina y antiagregantes plaquetarios. Todos estos avances hacen de la realidad actual algo bien distinto de la existente en el momento de la realización de estos estudios históricos. Sin embargo, el establecimiento definitivo de la cirugía como terapéutica de la enfermedad coronaria impide que éticamente sea posible que en el presente o en el futuro se repitan estos trabajos.

En la actualidad, la supervivencia de la enfermedad coronaria tratada con cirugía es próxima al 95% al final del primer año, del 88% a los 5 años, del 75% a los 10 años y del 60% a los 15 años⁶⁴. La mortalidad operatoria, entre el 1 y el 5%, tiene como principales factores de riesgo la edad avanzada, el sexo femenino, la menor superficie corporal, la gravedad del angor, la presencia de angina inestable o el infarto previo, la inestabilidad hemodinámica, la clase funcional más avanzada, el grado de urgencia y la existencia de enfermedades asociadas, como diabetes, enfermedad pulmonar o renal, enfermedad arterial periférica o accidente vascular previo⁶⁴.

Desde el punto de vista de la muerte cardíaca, la gravedad de la enfermedad coronaria y el grado de disfunción ventricular son los factores de riesgo más importantes, del mismo modo que lo son otros factores relacionados con la técnica, tales como la ausencia de arteria mamaria interna para realizar el puente quirúrgico a la arteria coronaria descendente anterior, la incidencia de revascularización incompleta y el infarto peroperatorio⁷⁹. La incidencia del infarto peroperatorio, que en el estudio CASS⁸⁰ fue del 5 al 8%, debe situarse actualmente en el 2,5%, siendo de esperar la aparición tardía de infarto en cerca del 15% a los 10 años y en el 35% a los 15 años⁶⁴.

La aparición de muerte súbita se sitúa a los 10 años en el 5% de los pacientes y en el 10% a los 15 años⁸¹. Solo del 5% al 10% de estas muertes ocurren en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Con el uso de injertos de safena es de esperar su permeabilidad a los 10 años en solo el 50% al 60% de los casos, siendo a partir de entonces el fracaso de los puentes quirúrgi-

cos de cerca del 5% por año⁸². Con la arteria mamaria interna para realizar el puente quirúrgico a la arteria descendente anterior es de esperar una permeabilidad a los 10 años cercana al 95% de los casos, no siendo probada su superioridad sobre los injertos venosos para las demás arterias coronarias⁸³.

La cirugía es, sin embargo, una forma terapéutica paliativa de la enfermedad coronaria. A pesar de ser superior a la terapéutica médica en términos de supervivencia para ciertos subgrupos de pacientes, no impide la aparición futura de infarto o isquemia, responsables en la mayoría de los casos de la mortalidad tardía. De aquí la necesidad de permanencia de la terapéutica médica, de la corrección de los factores de riesgo, de las medidas para la prevención secundaria y de la eventual necesidad de repetición del proceso de revascularización.

En realidad, y observando la evolución de los pacientes operados, la cirugía crea nuevas situaciones patológicas que deben ser ponderadas cuando se opta por esta terapéutica. Se trata básicamente de la enfermedad de los injertos venosos, que también están sujetos a degeneración⁸⁴. Todos los injertos sometidos al trauma de su preparación y después al de su implantación, muestran la pérdida del endotelio, con aposición de fibrina y aparición de trombos murales plaquetarios. Estos trombos se organizan y su estudio histológico a las 4 semanas muestra placas de tejido fibroso organizado en la superficie de la luz del injerto. En algunos casos, esta placa circunferencial continúa proliferando a lo largo de los meses y puede producir su oclusión entre los 6 y 18 meses, o progresivamente a lo largo de los años. Los estudios histológicos muestran la existencia de ateromas complicados, compuestos por lípidos extracelulares y restos necróticos, cubiertos por capas fibróticas susceptibles de erosión y de promover trombosis aguda. El injerto reproduce el mismo patrón de evolución que las lesiones arterioscleróticas que vemos en las arterias nativas⁸⁵.

Las razones de esta degeneración arteriosclerótica son probablemente multifactoriales, tales como⁸⁴:

- La exposición de la vena a un ambiente arterial (de mayor presión)
- Las lesiones endoteliales en el momento de la preparación de la vena
- Los factores sistémicos y ambientales, como dislipemia y tabaquismo.

Sin embargo, el mismo proceso no aparece con la arteria mamaria interna, razón por la cual se muestra superior a los injertos de safena en términos de permeabilidad a medio plazo.

Entre las nuevas situaciones provocadas por la cirugía también está la rápida progresión de la arteriosclerosis en las arterias nativas distales a los puentes quirúrgicos, y que probablemente deriva de la competición de flujos y otras situaciones hemorreológicas desfavorables⁸⁶.

El factor principal limitante del beneficio a largo plazo de la cirugía, e independientemente del tipo de puente quirúrgico efectuado, es que la cirugía no detiene el progreso del proceso arteriosclerótico subyacente en la circulación coronaria nativa, lo que podrá llevar a la necesidad de reintervenciones. Las reintervenciones son técnicamente más difíciles por las adherencias y cicatrices del epicardio al pericardio envolviendo los vasos nativos y los injertos y también por que dificultan el acceso al corazón por estereotomía en los casos de implante previo de arteria mamaria. La mortalidad en la reintervención es generalmente superior a la de la primera cirugía⁸⁷. Por otro lado, la cantidad de material autólogo para injertos está limitada en cada paciente, lo que reduce las opciones en las reintervenciones y hace que la mayor parte de los pacientes tenga dos o tal vez tres hipótesis de cirugía.

Parece importante considerar el pronóstico a largo plazo en la medida en la que se selecciona la cirugía como la solución terapéutica más apropiada para determinado paciente. La decisión terapéutica, que ha de ser siempre individualizada, ha de tener en cuenta múltiples factores, como la anatomía, la cantidad de miocardio en riesgo, la calidad de los vasos distales, el estado general del paciente, etc., incluyendo la experiencia y los resultados del equipo quirúrgico del propio hospital donde el paciente está siendo evaluado o donde esta referenciado.

En pacientes asintomáticos o poco sintomáticos bajo terapéutica médica, sobre todo si son pacientes jóvenes o con buena esperanza de vida a medio plazo, se deben considerar otras alternativas, o en su ausencia, la cirugía debe ser retardada el mayor tiempo posible. Para el Task Force del American College of Cardiology y de la American Heart Association⁶⁴ “uno de los grandes retos futuros será convertir en seguro el retraso del procedimiento quirúrgico, de forma que la enfermedad sea suficientemente grave y resistente al tratamiento médico tolerado por el paciente, aprendiendo a prever el riesgo de un episodio isquémico agudo y a evitarlo con el tratamiento médico adecuado”.

1.6 Angioplastia

En el tratamiento de la enfermedad de las arterias coronarias, la angioplastia coronaria transluminal percutánea constituye una alternativa a la cirugía.

La posibilidad terapéutica que hoy conocemos por angioplastia se inició por accidente: En 1964 Dotter, radiólogo vascular de Portland (EE.UU.) notó que cuando el catéter de diagnóstico pasaba accidentalmente por una estenosis grave de la arteria iliaca de un paciente, la lesión se convertía en menos grave. Esta observación le llevó a construir catéteres afilados de teflón de diferentes tamaños que servían para dilatar progresivamente la luz de las arterias periféricas, haciéndolos progresar a través del catéter guía. El ensanchamiento de la luz arterial era producido por la compresión o redistribución de la placa arteriosclerótica. La técnica pasó a ser conocida por técnica de Dotter y los primeros resultados fueron publicados en 1964 conjuntamente con Judkins, quien más tarde se hizo célebre por la introducción de la angiografía coronaria⁸⁸.

Sin embargo esta técnica no se popularizó en los estados Unidos y la fase siguiente de desarrollo se experimentó en diferentes centros de Europa, como el de Zeitler en Alemania, en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica y como alternativa a la cirugía (que tenía entonces grandes listas de espera).

La primera descripción del uso de un balón elástico en el extremo del catéter fue atribuida a Porstmann⁸⁹. Gruentzig (que trabajaba temporalmente en Zeitler) se interesó por la técnica de angioplastia transluminal percutánea, a su regreso a Zurich en 1974 desarrolló un catéter balón con doble lumen para uso periférico. El balón era de material rígido, y adquiría un diámetro fijo cuando era inflado hasta 6 atmósferas (atm.). El catéter tenía un lumen distal que permitía la medición de presiones y la inyección de contraste. Estaba dotado de un alambre guía flexible en su extremo distal para permitir el paso atraumático del catéter balón a través de las lesiones arteriales. En 1976 fueron publicados los resultados de los primeros casos en pacientes con enfermedad vascular periférica, con un éxito del 75%⁸⁹. Estos resultados animaron a Gruentzig a desarrollar versiones más pequeñas del catéter para su uso en arterias coronarias. Los primeros estudios fueron practicados en perros y el primer caso humano fue realizado por Myler en San Francisco (EE.UU.), durante la cirugía de un pontaje quirúrgico de safena.

La primera angioplastia coronaria de la arteria descendente anterior se realizó el 16 de septiembre de 1977, en Zurich, por Andreas Gruentzig, siendo publicados los resultados de los

cinco primeros casos en 1978⁹⁰. Gruentzig, que falleció accidentalmente en 1985, se convirtió en el primer introductor de la angioplastia coronaria y en cierto modo de la llamada cardiología de intervención, sin embargo, el concepto de angioplastia para tratar estenosis coronarias y el uso de stents intracoronarios ya había sido sugerido por Dotter⁸⁹.

La angioplastia coronaria fue recibida con gran interés en la comunidad médica y rápidamente se popularizó. Puede ser considerada como una técnica absolutamente revolucionaria por el impacto en el tratamiento de la enfermedad coronaria, por el impulso aparentemente decisivo que proporcionó a la investigación básica en biología celular y por los nuevos dispositivos generados.

Entre 1977 y 1981, con la participación de 105 hospitales, el Nacional Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) americano, organizó el primer registro multicéntrico de angioplastia, que incluyó cerca de 3000 pacientes⁹⁰. En 1985 se estimó que 100.000 pacientes habían sido sometidos a angioplastia en los Estados Unidos, y en 1993 que fue realizada en 300.000 pacientes. Ya desde 1987, el total de pacientes sometidos a angioplastia sobrepasaba globalmente al número de pacientes operados.

A pesar de su creciente utilización, la angioplastia no está exenta de problemas y limitaciones. Su rápida implementación se debe a los buenos resultados a corto plazo y a la comprensible preferencia por parte de los pacientes respecto a la cirugía. Sin embargo, ante la persistencia de dudas sobre su mecanismo de acción y del riesgo de oclusión aguda y de restenosis, no es posible excluir la sobreutilización de la técnica por factores distintos a la simple y correcta práctica clínica.

Los mecanismos de acción de la angioplastia son complejos, multifactoriales y en cierto modo oscuros⁹¹⁻⁹³. El tamaño de la arteria, las características histológicas y morfológicas de la placa arteriosclerótica, el tamaño del balón, la presión usada y la duración del inflado pueden contribuir al mecanismo de acción de la angioplastia.

Probablemente, no habrá un mecanismo exclusivo, sino que para cada tipo de lesiones el resultado final deberá derivar del conjunto de los posibles mecanismos⁹⁴⁻⁹⁵, que han sido propuestos como resultado de especulación conceptual⁸⁸⁻⁹⁰, de estudios histopatológicos en modelos animales⁹⁶⁻¹⁰⁰, en arterias humanas de cadáver¹⁰¹⁻¹⁰² y a través de la revisión de pacientes que mueren después de una angioplastia^{101,103-106}.

El mecanismo de compresión y redistribución de la placa arteriosclerótica fue propuesto por Dotter y Jutkins y se refería exclusivamente a la placa y a la luz arterial y no a la propia arteria⁸⁸. La lesión se comprime por acción del balón con liberación de los componentes líquidos, volviéndose menos voluminosa. Contribuiría igualmente a la disminución del volumen su redistribución radial y longitudinal, con aumento de longitud de la placa. Este mecanismo se aplica en lesiones relativamente blandas, con contenido lipídico, no organizadas, y sería más difícil de aceptar en placas organizadas con mucha fibrosis o calcio. Hay poca evidencia experimental para apoyar esta teoría de compresión y distribución, lo que puede ser debido al hecho que las propiedades mecánicas de la placa sean alteradas en estos estudios patológicos, por su extirpación y almacenamiento a temperatura ambiente no fisiológica⁹⁴. Por otro lado, estudios en cadáveres raramente revelaron la evidencia de compresión significativa de la placa^{100, 105, 106}.

Otro mecanismo descrito (pero poco probable) es el de embolización de los componentes de la placa⁹⁹. Para que ese mecanismo produzca un aumento significativo de la luz arterial, el material embolizado debería ser significativamente voluminoso, lo que no ha sido demostrado experimental o clínicamente⁹⁴. Alguna vez puede ser detectada angiográficamente o sospechada clínicamente la oclusión distal de la arteria o de pequeños vasos por embolización, pero su incidencia es muy baja¹⁰⁷.

Experimentalmente, en arterias de perros y conejos se demostró otro posible mecanismo que consistía en el ensanchamiento y formación aneurismática localizada de la arteria^{97,100}. Relacionado con el tipo de placa, el tamaño del balón, la presión de inflado y la duración del inflado, se produciría un estiramiento de las células musculares lisas y de las fibras elásticas de la capa media arterial. A partir de cierto límite, las alteraciones de la media se volverían irreversibles por rotura de la adventicia y se constituiría el falso aneurisma. La formación aneurismática es, sin embargo, relativamente rara en la clínica¹⁰⁸.

El mecanismo más aceptado en la actualidad se basa en evidencias de la experimentación animal, en estudios patológicos humanos y en la evidencia clínica y angiográfica, y consiste en que la angioplastia provoca rotura de la íntima, de la placa y separación y estiramiento de la media y de la adventicia⁹³⁻⁹⁵.

En las placas concéntricas habría separación más o menos extensa entre la placa y media, y las roturas profundas así provocadas explicarían las imágenes angiográficas longitudinales de disección arterial. La rotura se da en el punto más débil de las placas excéntricas, que habitualmente es la unión periférica entre la íntima normal y la parte más fina de la placa, extendiéndose a partir de aquí una disección entre la placa y la media^{100,109}.

La placa se mantiene unida a la media arterial en algunos puntos de su circunferencia, y proximal y distalmente a la localización de la disección⁹⁴.

La excentricidad de la placa puede producir el estiramiento de segmentos de la pared libre de la placa arteriosclerótica. En algunos casos, a través de este mecanismo, podría incluso haber poca o ninguna compresión de la placa, con restitución del tono arterial tras el desinflado y pérdida de la ganancia inicial (lo que ha sido denominado recoil elástico)¹¹⁰⁻¹¹¹.

Jain¹¹², mediante la medición de la relación presión volumen con transductores en la arteria, describe tres patrones de dilatación de placa: El primero es el de estiramiento tal como puede ser descrito en un tubo elástico, requiriendo varios inflados antes de vencer su resistencia natural (56% de los casos); El segundo requiere pequeños aumentos de la curva de presión volumen que reflejan la compresión progresiva de la lesión (27%); El tercero es de la dilatación súbita a la presión del balón, que se asocia a las imágenes de disección observadas angiográficamente en las zonas de angioplastia (17%).

Hjemdahl-Monsen¹¹³ utilizó un equipo angiográfico convencional, con vídeo densitometría y curvas de presión volumen y estudió la respuesta a los aumentos progresivos de presión hasta 6 atm. En las lesiones excéntricas la dilatación se completó con más bajas presiones, al contrario de las demás lesiones, lo que traduciría diferencias en la composición de la placa. No hubo diferencias en el patrón de dilatación en las lesiones que requieren mayor número de inflados o en las que presentaron disecciones después de la angioplastia. Cuando el diámetro del balón a 6 atm. se comparó con el diámetro del vaso después de angioplastia se encontró una diferencia entre el diámetro al que se había dilatado y la luz residual, que se debía a la elasticidad o recoil y era más frecuente en las lesiones excéntricas o irregulares y mantenía relación directa con la presión de inflado. Este hecho apoyaba la hipótesis de la distensión de la pared normal de la arteria.

Los mecanismos de la propia angioplastia son los responsables de las potenciales complicaciones agudas, que en la mayoría de los casos son imprevisibles. La complicación más importante es la oclusión aguda del vaso que clínicamente ha sido explicada por espasmo (2% de los casos), trombo localizado (8%) o disección coronaria (34%)¹¹⁴. Se cree que la oclusión se relaciona morfológicamente con uno de los siguientes mecanismos:

- Disección extensa de la placa y de la media, con protusión de la placa hacia la luz arterial, habitualmente asociada a trombo. Este mecanismo puede ser responsable del 50% de los casos de oclusión aguda tras inflado de balón⁹⁵.
- Trombosis oclusiva complicando una estenosis residual, sobre todo en pacientes con síndromes coronarios agudos, en los que existe trombo luminal antes de la dilatación¹¹⁰.
- La oclusión aguda también puede deberse a vasoespasmo o contracción anormal del segmento de la pared normal libre de la placa, hiperdistendido durante la angioplastia. Esta respuesta es probablemente secundaria al trauma vascular causado por el inflado del balón o por la liberación plaquetaria y endotelial de sustancias vasoactivas¹¹⁴⁻¹¹⁵.
- Adicionalmente, la hemorragia subíntima de la placa, extendiéndose a la media, puede contribuir en algunos casos a la oclusión aguda, especialmente en el contexto de la angioplastia tras terapéutica trombolítica¹¹⁶.

Los estudios con angioscopio¹¹⁷ y ecocardiografía intravascular¹¹⁸ han confirmado la presencia de trombosis mural en las zonas de la dilatación, sugiriendo que independientemente del mecanismo, hay formación de trombo inmediatamente después del inflado del balón.

El proceso de adhesión y agregación plaquetaria, tras la lesión del endotelio vascular es bien conocido en la actualidad tras los trabajos de Fuster^{23, 285, 119} y depende de la interacción entre receptores de la membrana plaquetaria (glicoproteínas adhesivas como la IIb-IIIa) y el sustrato, formado por colágeno, miofibrinas subendoteliales y otras proteínas.

Tras una angioplastia, hay exposición del colágeno fibrilar tipo I, que es más abundante en las capas más profundas de la pared, y que produce la activación plaquetaria, con liberación de su contenido granular. Los productos más importantes de secreción plaquetaria incluyen: adenosina difosfato (ADP), serotonina, tromboxano AII (TXA2), fibrinógeno, fibronectina, factor VW, y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

Durante la rotura de la placa arteriosclerótica, la trombina, generada a través del sistema de coagulación y el colágeno expuesto pueden dar lugar a coagulación.

Más frecuentemente, la formación trombótica es la consecuencia de la suma de ambos factores: por la vía intrínseca, ya que la lesión profunda de la pared arterial produce la activación del sistema de coagulación y por la vía extrínseca, dependiente de la tromboplastina tisular. Este segundo proceso lleva a la formación de trombina que, además de ser un potente activador plaquetario cataliza la conversión del fibrinógeno en fibrina y promueve su polimerización. Consecuentemente, la creciente masa trombótica compuesta por plaquetas, fibrina y eritrocitos es capaz de soportar la fuerza de la corriente sanguínea. Finalmente, decir que la presencia de un trombo luminal previo a la angioplastia predispone a complicaciones trombóticas ulteriores.

Otra complicación de la angioplastia es la disección de la media. Forma parte, de los mecanismos de angioplastia, siendo así un fenómeno frecuente y eventualmente deseable. Sin embargo, es importante distinguir las disecciones que van a ser causa de complicaciones clínicas tras la angioplastia. Waller²³ describió diferentes tipos de disecciones dependiendo de sus aspectos morfológicos. Si una disección abarca entre el 1% y el 50% de la circunferencia del vaso siguiendo un corte transversal, este grado de disección es definido como parte del mecanismo de angioplastia, siendo de buen pronóstico. Si la disección comprende más del 50% de la circunferencia, se trata de una disección extensa y corresponde a una complicación de la angioplastia. En el caso de aproximarse al 100% de disección circunferencial, implica protusión amplia

de la íntima hacia el lumen arterial, lo que puede originar oclusión aguda ¹²¹.

La incidencia de disecciones, como mecanismo de la angioplastia, detectadas angiográficamente, varía entre el 2,9%¹²² y el 78%¹²³ y ocurrirá en la mayor parte de los pacientes (69%) ¹²⁴. Las disecciones como causa de complicaciones diagnosticadas por angiografía se han estimado entre el 10,4%¹²⁴ y el 70%¹²⁵, aumentando en seis veces y media el riesgo de complicación clínica mayor¹²⁶ y siendo la causa más frecuente de oclusión aguda en los exámenes necrópsicos¹¹⁰.

Con el uso de ecocardiografía intravascular es posible obtener la validación morfológica de las disecciones. Según un estudio de Davidson ¹²⁷, la ecocardiografía intravascular detecta disecciones en el 27% de los casos no diagnosticados por angiografía¹²⁹.

Waller ⁹⁵, basándose en evaluaciones morfológicas e histológicas de la placa arteriosclerótica sugirió que ciertos tipos de composición de placa son más o menos susceptibles de disección por angioplastia: las placas jóvenes e inmaduras ricas en lípidos no comportan reacción de la media y no muestran disecciones; las placas fibróticas con depósitos focales de calcio son dilatadas con rotura de la placa, y muestran disecciones localizadas; las placas más antiguas, densamente fibróticas con extensos depósitos de calcio son dilatadas con heridas profundas de la pared del vaso y muestran disecciones más extensas.

Otra complicación de la angioplastia es el espasmo coronario. Fischell ¹²⁹ estudió la respuesta vasoconstrictora espontánea y encontró una pérdida del diámetro coronario del 30% en los primeros 30 minutos después de la angioplastia. Esta pérdida se iniciaba entre los 2 y 5 minutos y deberá distinguirse del recoil elástico (pérdida de diámetro tras la dilatación como resultado de las propiedades elásticas de la arteria), que ocurre inmediatamente después del desinflado del balón. Los mediadores potenciales de vasoconstricción incluyen: sustancias vasoconstrictoras liberadas por las plaquetas agregadas en las zonas de lesión endotelial (TXA2 y serotonina), alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico de la pared arterial, pérdida del factor de relajación derivado del endotelio (ERDF), disfunción de los nervios simpáticos y/o liberación de factor contráctil prostanoide derivado del endotelio (EDCF). Aunque sea difícil determinar en vivo cual de estos mecanismos es el más importante, parece aceptarse que lo sea la vasoconstricción por factores plaquetarios ¹³⁰.

La frecuencia de espasmo es muy baja, tal vez por el pretratamiento con antihistamínicos y corticoides y por la administración rutinaria de nitritos endovenosos o intracoronarios. La aparición de espasmo severo como causa primaria de oclusión aguda del vaso es aún más rara ¹²⁶. Si esta situación aparece, la re-angioplastia es habitualmente eficaz (en el 87% de los casos) ¹²³ probablemente por relajación del músculo liso arterial, en el contexto de su precontracción por la angioplastia inicial ¹³¹. Es conocido que la reactivación vasomotora puede aumentar durante los 6 primeros meses tras la angioplastia y participar en el fenómeno de restenosis ¹³².

A pesar de que nuestro conocimiento sobre los mecanismos de la angioplastia es incompleto, y de que sus complicaciones vasculares son solo parcialmente previsibles, la angioplastia ha venido a establecerse como principal tratamiento de la enfermedad coronaria sintomática.

El éxito primario tras angioplastia fue definido inicialmente por Gruentzig ¹³³ como reducción igual o superior al 10% de la estenosis, disminución del gradiente de presión y mejora del estado clínico. Más tarde Gruentzig modificó la definición de eficacia, proponiendo reducción de la gravedad de la estenosis igual o superior al 20%, e incluyendo en la definición de éxito la ausencia de necesidad de cirugía durante el ingreso hospitalario. Desde entonces fueron descritos diferentes criterios de éxito¹³⁴:

- Anatómicos: reducción significativa del diámetro luminal con estenosis residual inferior al 50% (determinada en dos proyecciones angiográficas ortogonales).

- Funcionales: mejoría de capacidad en la prueba de esfuerzo y fisiológicos: reducción del gradiente transestenótico de por lo menos 20 mm Hg, mejora de reserva coronaria a la vasodilatación máxima, mejora de perfusión miocárdica con escintigrafía.
- Clínicos: mejora de la sintomatología y de la calidad de vida, sin evidencia de infarto de miocardio tras la dilatación, sin necesidad de cirugía durante la hospitalización.

El registro NHLBI¹³⁵ simplificó la definición de éxito clínico primario al definirlo como un incremento del diámetro luminal de por lo menos el 20%, con estenosis residual inferior al 50%, en ausencia de infarto de miocardio, de cirugía de urgencia y de muerte. Esta definición es aún frecuentemente utilizada, si bien se reconocen las limitaciones de la angiografía tales como su falta de reproducibilidad, una gran variabilidad entre observadores y la falta de una buena correlación con datos patológicos e intraoperatorios, aceptando que una determinación de gradientes transestenóticos u otra validación funcional podrían complementar la definición.

El porcentaje de éxito de la angioplastia ha ido variando a lo largo de los años. En el registro inicial del NHLBI de 1977¹³⁶, con el 73% de pacientes con enfermedad de un vaso, el éxito global fue del 67%. En el segundo registro del NHLBI de 1985¹³⁷, con 40% de pacientes con enfermedad de 2 o 3 vasos, el éxito fue del 87%, pero ya en ese tiempo el éxito en la universidad de Emory¹³⁸ y en el Mid American Heart Institut¹³⁹ con 50% de enfermedad de un vaso, era del 91%.

El éxito primario depende de múltiples factores. El análisis estadístico de grandes series sugiere que se corresponden con una menor tasa de éxito^{122, 125, 138-152}:

- Factores clínicos tales como edad superior a los 60 años, duración del angor superior a 6 meses, clase de angor de III o IV de la CCS
- Factores angiográficos como estenosis superiores al 90%, lesiones excéntricas y calcificadas
- Factores en relación con la intervención como presión de inflado inferior a 6-7 atm., complicaciones del vaso y los primeros 50 casos de cada cardiólogo intervencionista.

Según el registro de la NHLBI de 1977 a 1981^{137,142} usando análisis estadístico multivariado, los factores asociados al éxito fueron la ausencia de calcio en las lesiones, la realización del procedimiento después de los 50 primeros casos de cada cardiólogo intervencionista, tentativa de vasos diferentes de arteria circunfleja, enfermedad de un vaso, estenosis proximales, la intervención que fue efectuada después de Enero de 1981 y el sexo masculino.

Resultará difícil analizar estos primeros resultados publicados, ya que múltiples factores independientes de la propia anatomía coronaria y de la clínica han ido cambiando, en particular con los avances técnicos de los equipos, responsables según Chokshy¹⁵³ de al menos el 10 al 20% de la tasa de éxito primario.

El fracaso angiográfico de implantación está alrededor del 4 al 5% de los casos, según Anderson¹⁵⁴. Podrá ser por razones técnicas, cuando es imposible canular, atravesar o dilatar la lesión, o por complicaciones.

Las complicaciones de la angioplastia, si bien también se podrían relacionar con aspectos técnicos de experiencia del cardiólogo intervencionista, son esencialmente imprevisibles y relacionadas sobre todo con la selección de los pacientes y con la morfología de las lesiones. Las complicaciones clínicas mayores no son despreciables, y pueden ocurrir entre un 4 y un 16,8% de los casos^{155,156}. Las más importantes son el infarto de miocardio, la necesidad de revasculariza-

ción de urgencia y la muerte, y en cerca del 60% de los casos se deben a complicaciones cardiovasculares agudas como oclusiones, disecciones o espasmo^{155,156}.

En el estudio de la Universidad de Emory¹³⁸ los factores de riesgo con significación estadística para complicaciones mayores fueron la presencia de enfermedad multivaso, la excentricidad de las lesiones y su calcificación y el sexo femenino, siendo la presencia de disección en la angioplastia el más potente predictor en análisis estadístico uni y multivariado. En el registro de la NHLDI de 1977 y 1981¹³⁶ la mayor incidencia de acontecimientos coronarios agudos fue para la angina inestable, las estenosis graves y las lesiones tubulares excéntricas y críticas.

La mortalidad hospitalaria como consecuencia de la angioplastia varía en las grandes series entre el 0,1% y el 1,3%¹³⁸⁻¹⁵². En el registro de la NHLDI de 1977-1981¹³⁶, la mortalidad fue del 0,6%, siendo más frecuente en edades superiores a los 65 años, mujeres, angor de larga duración, diabetes, hipertensión arterial, infarto previo, enfermedad multivaso, extensa área miocárdica en riesgo, cirugía coronaria previa, presencia de disfunción ventricular, enfermedad del tronco común y presencia de colaterales que irrigan áreas significativas del miocárdio y se originan distalmente al segmento a dilatar.

La necesidad de cirugía de urgencia varía entre el 1,8 y el 6,6% en las grandes series^{138,152}, siendo sus indicadores más frecuentes la oclusión coronaria aguda (45%) y la disección coronaria con isquemia persistente (29%). Otras situaciones, tales como espasmo prolongado resistente al tratamiento médico, infarto de miocardio, angina inestable prolongada y taponamiento, pueden también ser causa de cirugía.

En la cirugía de urgencia en el contexto de la angioplastia complicada, cerca del 65% de los pacientes tienen angor, 43% alteraciones electrocardiográficas y 23% inestabilidad hemodinámica. La mortalidad operatoria varía entre el 0 y el 11,3%, siendo la incidencia de infarto peroperatorio, como término medio, del 33%¹⁵⁵. Se asocian mortalidades significativamente más altas (2 al 4%) en comparación con la cirugía electiva. La incidencia de la cirugía puede haber disminuido durante los últimos años debido al uso de nuevas técnicas durante la angioplastia¹⁵⁷⁻¹⁵⁸.

El infarto agudo de miocardio es una complicación relativamente rara, ocurriendo entre el 0,9 y 5,5% en las grandes series, y con frecuencia se debe a la oclusión del vaso epicárdico mayor o de una de sus ramas^{138,152}. En el registro de la NHLBI¹²², el 39% del total de los infartos ocurren en la sala de hemodinámica, 50% en las primeras 24 horas y el 11% durante la primera semana. La complicación primaria asociada al infarto fue la disección coronaria en un 34%, la oclusión coronaria en un 21%, la angina prolongada en un 14% y el espasmo en un 5,3%. La elevación aislada de CPK¹⁵⁹ aparece en el 15% de los pacientes en los que la angioplastia no presentó complicaciones, lo que sugiere lesión miocárdica relativamente benigna y bien tolerada, debida por ejemplo a oclusiones de pequeños vasos, espasmo reversible o isquemia prolongada durante la angioplastia.

El angor grave, con alteraciones isquémicas en el ECG, se presenta aproximadamente entre el 2 y el 5% de los pacientes después de una angioplastia sin complicaciones y habitualmente comporta la repetición del cateterismo, con eventual re-angioplastia o cirugía de urgencia. El sustrato anatómico para esta situación es normalmente la oclusión coronaria aguda por uno o varios de los mecanismos descritos anteriormente¹⁶⁰.

Las complicaciones han disminuido en series más recientes, con una oclusión entre el 3,1 y el 8,3% de los casos, de los que aparecen en la sala de hemodinámica entre el 53% y el 58%¹⁶⁰. En el 40 al 50% de las oclusiones la reangioplastia urgente cursa sin complicaciones, pero entre el 20 y el 55% de los pacientes se hace necesario recurrir a la cirugía de urgencia¹⁵⁵⁻¹⁵⁶.

La mortalidad en pacientes con oclusión aguda varía entre el 2 y el 8%¹⁵⁵⁻¹⁵⁶. Los factores que favorecen la oclusión aguda son el sexo femenino, la longitud de la lesión, lesiones excéntricas, lesiones en bifurcaciones y ramas accesorias, segmentos angulados, segundas estenosis en el mismo vaso y presencia de trombos¹³⁸. En estas situaciones, la terapéutica médica puede incluir los nitritos endovenosos, la heparinización sistemática prolongada, el uso de anti IIb IIIa y los trombolíticos¹⁵⁵⁻¹⁵⁶. Algunos autores sugieren que estos pacientes deben ser enviados siempre a cirugía, incluso tras trombólisis o reangioplastia con buen resultado¹⁶¹. El AAS (ácido acetilsalicílico) y los dicumarínicos han sido empleados para reducir la incidencia de trombo-sis tras ACTP²⁵²⁻²⁵³.

La disección de la íntima muestra una incidencia muy variable¹²²⁻¹²⁴. En el estudio de la Universidad de Emory se correlacionaba con el sexo femenino, dilatación de la coronaria derecha, enfermedad multivaso, lesiones excéntricas, extensas y críticas. En el registro de la NHLBI¹³⁶ el 30% de los pacientes con complicaciones mayores tenían disecciones de la íntima. En la serie de la universidad de Emory¹³⁸ hubo complicaciones mayores en el 10% de los pacientes con disección, pero en el restante 90% la presencia de rotura de la íntima era un indicador de buenos resultados a medio plazo.

La incidencia de espasmo en el registro del NHLBI de 1977-1981 fue del 4,2%, con complicaciones mayores en el 32% de estos pacientes, 12% tuvieron infartos no fatales, 24% requirieron cirugía de urgencia y el 3% murieron¹³⁶. La reangioplastia tuvo éxito en el 39% de estos pacientes. El espasmo parece más frecuente en jóvenes con lesiones no calcificadas.

La rotura de la arteria coronaria es una situación rarísima pero muy grave por la posibilidad de hemopericardio¹⁵⁶⁻¹⁶².

Igualmente es muy rara la aparición de embolismo coronario, que sucede con más frecuencia en puentes quirúrgicos venosos antiguos y en pacientes con trombos intracoronarios^{125, 163}.

Más común pero en general sin repercusiones clínicas importantes, es la oclusión de ramas pequeñas durante la angioplastia. Vetrovec¹⁶⁴ refiere una incidencia del 7% y Meier¹⁶⁴ del 14% en ramas pequeñas o difíciles de proteger, con origen en el segmento estenosado. La incidencia es menor (1%) cuando estos vasos no están originados en la lesión a dilatar¹²⁵. El mecanismo de oclusión de los ramos arteriales pequeños parece ser el desplazamiento de la placa al origen de la rama, la disección que afecta el origen de la rama y a su vez se relacionan con las estenosis ostiales previas a la angioplastia. El angor o la elevación enzimática solo aparecen en el 2% de los pacientes¹⁶⁵.

Se han descrito otras complicaciones consideradas menores que incluyen hematomas en los accesos vasculares, pseudoaneurismas y fistulas arterio-venosas femorales, complicaciones de la anticoagulación como hemorragia gastrointestinal o cerebro-vascular, pérdida significativa de sangre requiriendo transfusión sanguínea y finalmente arritmias, tales como taquicardia o fibrilación ventricular, defecto de la conducción aurículo-ventricular y fibrilación auricular¹⁵⁶.

Reconociendo la mejoría creciente de las condiciones técnicas, la elevada tasa de éxito, la ampliación constante de sus indicaciones y, sobretudo teniendo en cuenta su impacto en el coste de los cuidados médicos, la Task Force del American College of Cardiology y de la American Heart Association¹⁶⁶, establecieron las directrices para la utilización de la angioplastia.

Tal como se muestra en el ANEXO III de definiciones, se definieron tres tipos de lesiones con características específicas: lesiones tipo A, con un éxito anticipado superior o igual al 85% y con bajo riesgo de oclusión aguda (inferior al 4%), lesiones tipo B, con tasa de éxito entre 60 y 85%,

y/o con riesgo moderado de oclusión aguda (inferior al 8%) y lesiones tipo C con tasa de éxito baja, menor del 60% y/o alto riesgo de oclusión aguda (superior al 8%). Se considera bajo riesgo de mortalidad si es inferior al 0,5%, riesgo moderado si es inferior al 1% y alto riesgo si es superior al 1%. En los documentos más recientes de la Task Force de la ACC/AHA¹⁶⁷ se mantiene la importancia de las características morfológicas de las lesiones, se reconoce que algunos factores clínicos se pueden asociar a mayor morbilidad y mortalidad de la angioplastia y se define el perfil de riesgo de los pacientes tal como sigue a continuación.

Tendrán bajo riesgo los pacientes con edades inferiores a 70 años, de sexo masculino, con enfermedad de un vaso o lesiones únicas, sin historia de insuficiencia cardiaca congestiva, con fracción de eyección superior al 40%, con angor estable y con estenosis inferiores al 90% del tipo A. Tendrán mayor riesgo los pacientes de edad avanzada, de sexo femenino, con enfermedad multivaso o lesiones múltiples, con diabetes, con historia de insuficiencia cardiaca congestiva, con disfunción ventricular grave, con enfermedad del tronco común o equivalente, con terapéutica de antiagregación plaquetaria inadecuada, con angina inestable, con angioplastia seguida de trombólisis, con angioplastia en el momento del cateterismo diagnóstico per angina inestable y con estenosis superiores al 90% con características tipo B y C. Las contraindicaciones de la angioplastia serían la ausencia de angor o de isquemia demostrada, estenosis poco significativas (obstrucciones del 50%), con área pequeña de miocardio en riesgo, oclusiones crónicas con o sin áreas extensas de miocardio viable, estenosis con características morfológicas de baja probabilidad de éxito, angioplastia después de 12 horas del inicio de los síntomas de infarto agudo y en la ausencia de sintomatología, angioplastia en la fase aguda de infarto para arteria no relacionadas con el infarto, angioplastia en las 24 horas de un infarto tratado con éxito con trombólisis en pacientes asintomáticos y siempre que se considera un alto riesgo de mortalidad o morbilidad con la intervención.

1.7 Restenosis

Sobrepasada la fase de complicaciones agudas, el problema clínico más importante de la angioplastia es la restenosis. Su incidencia varía en la literatura, pero los dos grandes estudios con angiografía seriada y con coronariografía cuantitativa muestran porcentajes de restenosis del 30 al 50%, sobretodo en los 6 primeros meses¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. La restenosis existe en un cierto grado en todos los pacientes tratados, aún que no siempre se manifieste clínicamente. Nuestra comprensión de este problema es aún incompleta, a pesar de los estudios que relacionan aspectos clínicos, morfológicos y técnicos con la incidencia de restenosis¹⁷⁰⁻¹⁷³. El aumento constante en el número de angioplastias estimuló a los investigadores de biología celular y molecular a aclarar el problema de la agresión mecánica de la placa arteriosclerótica y de la génesis de la hiperplasia de la íntima que hoy se admite como el principal mecanismo responsable de la restenosis¹⁷⁴⁻¹⁷⁸.

La restenosis es considerada como la respuesta biológica a la lesión vascular provocada por la angioplastia, que como vimos, actúa por tres mecanismos: rotura de la placa, disección y remodelamiento. Para algunos autores esta respuesta biológica es idéntica a la normalmente observada en el proceso de cicatrización y es independiente de la arteriosclerosis, estando producida por elementos celulares normales de la pared vascular¹⁷⁴⁻¹⁷⁵. Otros autores defienden, sin embargo, la hipótesis de que se trata de un proceso de arteriosclerosis acelerada^{85,121}.

En los animales de experimentación, la hiperplasia de la íntima tiene notable parecido con la restenosis angiográfica del hombre¹⁶⁸⁻¹⁶⁹. Steele¹⁸⁵, en base a experimentación de angioplastia en arterias carótidas de cerdos, demostró la existencia de un proceso progresivo de proliferación de células musculares lisas de la íntima, que empezaba de 10 a 14 días tras la angioplastia. La restenosis aparecía a las 4 semanas. La información existente sobre la hiperplasia de la íntima deri-

va de estudios en animales, sobre modelos de lesión arteriosclerótica, pero puede ser igualmente aplicada a la angioplastia^{17, 179-182}. Forrester¹⁷⁵ se basaba en las tres fases que constituyen el proceso general de cicatrización de las heridas: fase inflamatoria, fase de proliferación celular o de granulación y fase de producción de matriz extracelular) para proponer como hipótesis la secuencia temporal de acontecimientos que a continuación sintetizamos.

1.- El día de la angioplastia constituye el inicio de la fase inflamatoria del proceso, la agresión por el balón provoca una denudación circunferencial de las células endoteliales de la superficie del vaso, exponiendo la mioíntima. La fuerza de inflado del balón se transmite no solo a la pared vascular que contiene la placa, sino también a la pared libre de placa. La placa se rompe en la unión entre placa y tejido normal, estableciendo planos de disección. Las plaquetas se adhieren y se agregan a las zonas de lesión, liberando sustancias biológicamente activas tales como los factores de crecimiento, y una endoglicosidasa que provoca la activación del proteoglicano de la superficie endotelial y de las células musculares lisas. Las células musculares lisas cambian hacia el fenotipo sintético y se hacen receptivas a los factores de crecimiento. En el espacio extracelular PDGF, EGF y FGF aumentan localmente su concentración. La fibronectina derivada del plasma forma la matriz extracelular precoz, que con la formación de coágulo cubriría las áreas fisuradas de la superficie del vaso. La extensión del área de músculo liso expuesto a las plaquetas (por la denudación, fisuración y disección) condiciona la acumulación plaquetaria y determinará la producción de factores de crecimiento liberados en las zonas de la lesión. Tras la lesión de la pared vascular se han identificado múltiples sustancias que estimulan la proliferación de las células musculares lisas y la producción de matriz extracelular (PDGF, FGF, EGF, IGF1, TGF Beta)¹⁸⁴.

2.- La fase de proliferación celular, se establece en los 10 días siguientes:

- A las 48 horas, algunas células musculares lisas de la media empezarán a aumentar la síntesis de ADN y a proliferar, cambiando a fenotipo sintético. Los factores que dan lugar a este cambio de fenotipo son los factores de crecimiento producidos por las plaquetas y por los macrófagos, los procedentes de las células musculares lisas lesionadas, los mediadores de la respuesta inflamatoria y el estímulo debido al estiramiento mecánico de las células musculares lisas.
- Al cuarto día, las células musculares lisas comenzarán a emigrar hacia el área lesionada y las células endoteliales se desplazarán hacia el borde lateral de la superficie vascular lesionada, atravesando la matriz extracelular que cubre las áreas previamente fisuradas. El principal factor de crecimiento para esta emigración endotelial será el TGF. La emigración estará facilitada por la fibronectina y por el ácido hialurónico de la matriz extracelular. Una vez en el espacio de la mioíntima, las células musculares lisas comenzarán a producir los proteoglicanos (sulfato de condrotina y sulfato de dermatina), que sustituyen gradualmente la fibronectina como componente dominante de la matriz extracelular.
- Al quinto día, la cantidad de TGF beta, el más potente de los factores de crecimiento que regula la formación de la matriz extracelular, comenzará a aumentar significativamente en el tejido lesionado. Dependiendo del área de denudación, las células endoteliales cubrirán la superficie lesionada alrededor del séptimo día. La extensión de la lesión podría determinar el grado de hiperplasia de la íntima: la cobertura endotelial podría controlar la proliferación de las células musculares lisas. En algunos casos, determinadas áreas de la lesión podrían permanecer desnudas de endotelio, estimulando una proliferación crónica. Las células musculares lisas de segmentos desendotelizados tienen 50 veces mayor capacidad proliferativa que las células musculares lisas de segmentos endotelizados.

3.- La tercera fase del proceso de cicatrización se inicia alrededor del décimo día, caracterizada por la producción de matriz extracelular por parte de las células musculares. La superficie lesionada se cubre con células endoteliales. La restauración de la integridad de la superficie vascular reduce la pérdida de proteoglicanos a través de la superficie lesionada y estos van acumulándose en el espacio de la neointima. Así se desarrollará el aspecto histológico de hiperplasia de la íntima: células musculares lisas proliferativas envueltas por matriz extracelular.

- A las dos semanas, las células musculares lisas de fenotipo sintético comienzan a reducir su producción de matriz extracelular y a revertir a su fenotipo contráctil.
- A las 6 semanas, la relación entre el fenotipo contráctil y sintético sería del 50%, y en camino de regreso a su valor en el estado de reposo.
- Dependiendo de la extensión de la lesión y posiblemente de otros factores, la hiperplasia de la íntima llegará a su cenit entre las 4 y las 12 semanas.
- En la mayoría de los casos, incluso en ausencia de endotelio, el grado de hiperplasia de la íntima alcanza su máximo a los dos meses y se mantiene así, sin aumento en el número de células o en su grosor, hasta el fin del primer año de seguimiento.
- Durante los meses siguientes, los proteoglicanos de la matriz extracelular son substituidos progresivamente por colágeno y elastina.
- A los seis meses la lesión se estabiliza. El porcentaje relativo de células musculares lisas con fenotipo contráctil retornará al nivel basal y la posible respuesta reestenótica estará completa. Una excepción a esta observación se produciría en áreas de denudación endotelial crónica, en las que la proliferación muscular lisa continuaría a niveles muy superiores a los del estado de reposo (6% vs. 0,1% en reposo) y podría explicar la observación de Nobuyoshi¹⁶⁹ de que en un pequeño porcentaje de lesiones, la restenosis solo se hará evidente entre los 6 y los 12 meses.
- Tanto el remodelamiento proximal o distal al segmento lesionado como el retorno a la capacidad de respuesta a estímulos vasoconstrictores podrán contribuir al fenómeno angiográfico de estrechamiento del segmento, tal como fue descrito por Serruys¹⁶⁸.

Con el aumento del diámetro de la luz hay un aumento de la tensión de la pared, que puede desencadenar un crecimiento compensatorio de los tejidos de la media y finalmente alteraciones estructurales. Este mecanismo puede ocurrir en el hombre, tal como fue demostrado en los injertos venosos de puente quirúrgico aortocoronario¹⁸⁷. A este fenómeno se le ha llamado remodelamiento positivo.

Los estudios de evaluación de la tensión parietal vascular realizados en animales y cadáveres humanos mostraron una relación entre la tensión de la pared, la velocidad del flujo sanguíneo y el grado de proliferación de la íntima¹⁷⁴. La tensión parietal en las arterias es proporcional a la velocidad del flujo sanguíneo y a la viscosidad de la sangre e inversamente proporcional al cubo del radio del vaso en la situación de flujo laminar¹⁷⁴. Se ha sugerido que una alteración del flujo puede estimular la proliferación de las células endoteliales. Se produce una respuesta autorreguladora de la luz arterial en los cambios de flujo, que está mediada por la liberación del ERDF y la producción de prostaciclina. En un estudio de Bassiouny¹⁸⁶ se demostró que la región postestenótica de lesiones inferiores al 60% sufre un aumento del espesor de la íntima que se correlaciona con la tensión arterial. Adicionalmente, estudios “in vivo” e “in vitro” sugirieron que la tensión de la pared puede facilitar la recuperación endotelial tras denudación¹⁷⁴.

La hiperplasia de la íntima es la consecuencia de procesos complejos que involucran plaquetas, factores de crecimiento, células endoteliales, células musculares lisas, agresión mecánica, tensión parietal y probablemente otros factores desconocidos, pero además de la hiperplasia de la íntima, el otro factor considerado de la misma importancia en el desarrollo de la restenosis es el recoil vascular. Este fenómeno, fue descrito por primera vez por Glagov¹⁸⁸ y ha sido confirmado posteriormente mediante ecocardiografía intravascular¹⁹².

Como consecuencia de la angioplastia habría una expansión significativa de la pared vascular, pero inmediatamente a continuación del desinflado se produciría una cierta recuperación elástica o recoil, con pérdida de parte de la ganancia. El recoil puede provocar una pérdida del 17 al 50% del diámetro arterial respecto del balón^{113, 193-195}.

Igualmente se ha definido un recoil tardío, que se manifiesta en las semanas o meses que siguen a la angioplastia. El recoil tardío ocurre en el 10% de las estenosis muy excéntricas y puede ser el responsable principal de la restenosis subsiguiente^{129, 169, 196-197}.

Aunque el recoil no aparece de forma constante¹⁹⁵, muchos autores han sugerido que obteniendo un mayor diámetro luminal tras la angioplastia se podría reducir el recoil y esto podría reducir la restenosis^{190-191, 198-201}. Desgraciadamente esto no siempre es posible, no solo por la imprevisibilidad de la compleja respuesta vascular a la agresión por el balón, sino también por la posibilidad de que con el uso de balones de dimensiones superiores a las del vaso aumente la incidencia roturas arteriales, oclusiones agudas y otras complicaciones²⁰²⁻²⁰³. El máximo aceptable de dilatación de la luz arterial por el balón es del 10% superior al diámetro de la arteria proximal o distal a la estenosis^{172, 203-204}. Como veremos, el uso de stents reduce eficazmente el recoil, si bien incrementa la hiperplasia de la neointima.

La causa más frecuente de recidiva de síntomas es la restenosis en la zona de la angioplastia previa, que ocurre característicamente entre los 3 y los 6 meses después del procedimiento. Su incidencia es variable, sin que exista una correspondencia perfecta entre el diagnóstico angiográfico y la clínica.

Finalmente, otra causa de angor, aunque de aparición más tardía, es la progresión de la enfermedad coronaria en los segmentos no dilatados²⁰⁹⁻²¹⁰.

La definición de restenosis es un problema complejo ya que puede agrupar: criterios clínicos (gravedad y frecuencia de los episodios anginosos), criterios funcionales (características de flujo y presión del vaso dilatado, reserva del flujo coronario, etc...) y criterios anatómicos (histología, angiografía o ecocardiografía intravascular).

En cuanto a los criterios clínicos, que el paciente sienta una mejoría sintomática tras la angioplastia es el objetivo más importante, pero constituye la evaluación menos objetiva²⁰⁵.

En un 4 a 8% de los pacientes puede aparecer una recidiva en las primeras 36 horas (angor o infarto agudo) debido a oclusión trombótica coronaria aguda. Más tarde puede aparecer la llamada oclusión subaguda, durante el primer mes tras la angioplastia. La oclusión trombótica es más frecuente en pacientes con lesiones morfológicas tipo C de la clasificación de la Task Force de la ACC/AHA⁴⁸⁴ y excepcionalmente se ha descrito su aparición tras la primera prueba de esfuerzo realizada precozmente tras la angioplastia²⁰⁶⁻²⁰⁷. La recidiva de angor en el primer mes también puede ser debida a la revascularización incompleta y/o dilatación incompleta²⁰⁸. Alrededor de los 2 meses se ha descrito que el espasmo coronario puede ser responsable de la recidiva de angor que aparece típicamente en reposo y que se alivia con nitritos y antagonistas del calcio¹³², pero con mayor frecuencia se tratará de restenosis per hiperplasia intimal.

Se sabe que la aparición de mejoría sintomática es inferior a la de éxito angiográfico, y que solo del 80 al 85% de los pacientes con un resultado inmediato satisfactorio refieren mejoría del angor²¹¹. Por otro lado, la reaparición de angor como único criterio de restenosis subestima la incidencia angiográfica de restenosis. La incidencia de restenosis silente varía entre el 4 y el 5%²¹². El valor de la recidiva de angor como marcador de restenosis es difícil de precisar, por que en la mayoría de los estudios de la literatura, la realización de la angiografía viene determinada precisamente por la aparición de síntomas. En estudios con seguimiento angiográfico, el valor predictivo positivo de los síntomas varía del 48 al 92% (media 60%), mientras que el valor predictivo negativo es del 70 al 98% (media 85%)¹⁷³. El bajo valor predictivo positivo puede ser explicado por otros mecanismos de aparición de angina, como la revascularización incompleta o la progresión de la enfermedad en otros vasos^{171,173}.

Son múltiples los estudios que avalan la prueba de esfuerzo en la detección de isquemia. Sin embargo, en la valoración de restenosis la presencia de angor no es especialmente importante: la depresión del segmento ST o la aparición de ambos en la prueba de esfuerzo no es muy predictiva de restenosis tanto si se realiza precoz como tardíamente tras la angioplastia¹⁷³. El valor predictivo positivo del test de esfuerzo precoz varía entre el 29% y el 60%, mientras que para el test tardío varía entre el 39% y el 64%¹⁷³. El valor predictivo negativo es del 75%¹⁷³. El bajo valor predictivo positivo (con una media del 57%) es casi siempre consecuencia de revascularización incompleta o de estenosis significativa en una zona diferente de la angioplastia¹⁷³. Es también posible que el test positivo demuestre una dilatación funcionalmente inadecuada, a pesar del aspecto angiográfico de éxito.

Cuando la prueba de esfuerzo se asocia a la escintigrafía de perfusión, el valor predictivo positivo aumenta hasta valores entre el 37% y el 100% (media 66%), con valor predictivo negativo entre el 42 y el 100% (media 81%)¹⁷³. El bajo valor predictivo positivo puede ser debido a vasoconstricción o a miocardio hibernado o aturdido²¹². Lefkowitz²¹³ mostró que las imágenes topográficas son superiores a las planares para este valor predictivo, y que era posible localizar correctamente el territorio de la angioplastia en el 77% de los estudios tomográficos.

También se han empleado otros métodos en este contexto, tales como la tomografía de emisión de positrones, los isonitrilos y la ecocardiografía de esfuerzo o de estrés farmacológico¹⁷³.

La coronariografía es el método más riguroso de evaluación de los resultados tardíos de la angioplastia. Remitiéndonos a la literatura, el porcentaje de restenosis está entre el 25 y el 35%, aunque este valor deriva de series en las que el seguimiento angiográfico varía entre el 57 y el 100% y en el tiempo de seguimiento que fue de uno a 9 meses. La técnica de análisis fue en la mayoría de los casos visual y se usaron 11 criterios distintos de restenosis^{134, 170}.

La mayoría de las discrepancias entre los diferentes estudios resultan del método de análisis y de la definición de restenosis usada. Parece claro que los métodos de análisis cuantitativo sean los de mayor fiabilidad²¹⁴. El mejor método parece ser el de tomodensitometría automática, en que se valora el volumen de la luz independientemente de presupuestos geométricos²¹⁵.

En cuanto a la definición de restenosis, las constantes a determinar deberían poder reflejar el proceso proliferativo subyacente, la influencia del remodelamiento vascular y distinguir entre los resultados de la angioplastia (óptimos o no) y los mecanismos de restenosis. Serruys^{134, 170} propuso para definir la restenosis el concepto de alteraciones del diámetro luminal mínimo (MLD), entre el periodo post angioplastia y el seguimiento. Inicialmente el umbral fue 0,72 mm, basado en coronariografías con 90 días de intervalo. La variación superior a 0,72 mm significaría restenosis. Sin embargo, el interés de este tipo de análisis no es clínico, ya que no es posible relacionar determinado límite por encima del cual la pérdida de diámetro luminal tendría significado clínico funcional o consecuencias sintomáticas.

Los dos principales estudio longitudinales, de Serruys¹⁶⁸ y de Nobuyoshi¹⁶⁹, usando coronariografía cuantitativa, presentan resultados prácticamente superponibles. Para Nobuyoshi¹⁶⁹ la restenosis era del 12,7% al primer mes, 43% a los 3 meses, 49,4% a los 6 meses y 52,5% a los 12 meses. El diámetro de estenosis disminuye entre el primer y el tercer mes (1,91 mm tras la angioplastia, 1,86 al primer mes y 1,43 mm a los 3 meses), y se mantiene a partir de aquí (1,66 mm a los 6 y 12 meses). Para Serruys¹⁶⁸ el diámetro mínimo aumentaba de 2,06 mm hasta 2,11 mm a los 30 días y disminuía después progresivamente hasta 1,93 mm a los 2 meses, 1,77 mm a los 3 meses y 1,69 mm a los 4 meses. En estos mismos estudios se compararon 3 criterios diferentes para definir la restenosis: la pérdida de más de la mitad de la ganancia con la angioplastia, el diámetro de estenosis superior al 50% en el seguimiento y la alteración superior a 0,72 mm de MLD entre la angioplastia y el seguimiento.

Aunque la incidencia de restenosis variase con el criterio usado y fuese progresiva hasta el tercer mes, a los cinco meses la incidencia no era muy distinta y variaba entre el 21 y el 34%. Sin embargo, cada uno de los tres criterios diferentes identificaba lesiones distintas, no identificadas por los otros criterios. La conclusión más importante de estos estudios es la de que, si la restenosis no puede ser determinada con seguridad, entonces es poco probable que los factores de riesgo o sus determinantes puedan ser correctamente definidos¹⁷⁰.

El porcentaje de estenosis superior o igual al 50% en la angiografía de seguimiento continúa siendo el criterio más aceptado de estenosis significativa. Independientemente de su significado teórico, si en una angiografía de control se encontrase una estenosis del 50% o superior, aceptaríamos el diagnóstico de reestenosis angiográfica.

El termino restenosis se ha aplicado al proceso biológico de hiperplasia de la íntima, a la reducción de la ganancia inicial de la luz vascular evaluada angiográficamente y a la recidiva de síntomas de isquemia tras una angioplastia inicialmente exitosa. El principal problema es la comprensión de las razones por las cuales se produce la respuesta de hiperplasia de la intima, que se traduce angiográficamente como reducción del diámetro luminal. Dado que solo estenosis iguales o superiores al 50% de obstrucción a los 6 meses son consideradas restenosis angiográficas y con algún significado clínico, el objetivo de la angioplastia debería ser aumentar lo más posible la luz arterial inicial^{172, 293}. Esta hipótesis de "cuanto mayor mejor"^{172, 177, 294-295} contrasta con otra hipótesis de "cuanto más se gana más se pierde"²⁹⁶⁻²⁹⁷, y ha sido objeto de interesantes controversias.

A pesar del crecimiento progresivo de la angioplastia convencional con balón, persisten lesiones para las que la simple dilatación con balón no se ha mostrado eficaz. En esta última categoría encontramos las oclusiones totales con más de 3 meses de duración, la presencia de trombos, sobre todo en el contexto de síndromes coronarios agudos, la enfermedad difusa, las lesiones ostiales, las lesiones muy distales, las lesiones calcificadas, etc. El reconocimiento de estas limitaciones llevó al desarrollo de nuevas tecnologías como stents, aterectomía y láser²¹⁶⁻²¹⁷.

Con la aterectomía, mediante la extracción de tejido vascular en vez de dilatar el vaso, se produciría una mejoría del diámetro de la luz arterial con un contorno luminal más liso, sin áreas de disección y con menor recoil elástico. Actualmente existen en uso clínico dos tipos principales de aterótomos: direccional y rotacional.

La aterectomía direccional fue utilizada por primera vez por Simpson en 1985 en arterias periféricas de cadáver y en modelos experimentales²²⁹ y en arterias coronarias en el hombre en 1987²³⁰. Este aparato consiste en una cápsula con forma de canoa dentro de la cual existe un mecanismo de corte del tipo guillotina, motorizado, con una capacidad de 2000 RPM, activado manualmente y operado por baterías. En el lado opuesto al aparato existe un balón convencional que se infla para dar soporte al catéter en el momento de la escisión en la zona de la este-

nosis. El aterótomo de Simpson se destina al tratamiento de lesiones excéntricas y muy proximales de las tres arterias principales, sobre todo de la descendente anterior, en placas fibróticas y bifurcaciones²³¹. Su utilización garantiza mayores diámetros lumenares y menor incidencia de disección. La gran utilidad de esta técnica es la posibilidad única de estudiar el tejido escindido, lo que ha originado una nueva vía de investigación de biología celular.

El primer estudio randomizado entre aterectomía direccional y angioplastia muestra que a pesar del mayor éxito de la aterectomía en la reducción de la estenosis residual y en el aumento del diámetro luminal, tanto la incidencia de complicaciones iniciales como los costos hospitalarios fueron superiores con la aterectomía y no hubo diferencias en el porcentaje de restenosis a los 6 meses²³²⁻²³⁷. La probabilidad de muerte y de infarto fue superior con la aterectomía.

La aterectomía rotacional utiliza el catéter Rotablator desarrollado por Auth²³⁸. Tiene un extremo en forma de oliva cubierta por diamantes en la mitad distal de su longitud. Es capaz de rotar a alta velocidad (200.000 rpm). La oliva corta preferencialmente el tejido inelástico, lo que resulta muy apropiado para lesiones calcificadas y excéntricas. Por el hecho de ser muy flexible, puede atacar vasos muy distales. La placa es pulverizada en micropartículas que embolizan periféricamente en el sistema retículo endotelial, sin secuelas significativas, aunque frecuentemente produce espasmo arterial. El primer uso clínico en el hombre es atribuido a Furrier en 1988²³⁹. La aterectomía rotacional ha sido muy utilizada desde entonces, generándose una amplia experiencia. Nuevamente, la incidencia de oclusión aguda y de restenosis parecen semejantes a las de la angioplastia convencional, siendo el Rotablator reservado para ciertas lesiones con anatomía compleja, como lesiones calcificadas, largas, previamente no dilatables o en segmentos ostiales y angulados²⁴⁰.

El uso de láser en arterias coronarias es escaso. Fue antecedido por una amplia experimentación animal en sus aspectos de intensidad y fuente del láser²⁴¹, siendo el láser Excimer el más utilizado en angioplastia coronaria²¹⁷. El mecanismo de ablación de tejidos por láser se produce a través de descomposición fotoquímica de la placa por la incidencia de una luz ultravioleta de alta energía que mana de la punta de las fibras²⁴¹. Litvack²⁴² fue tal vez el primero en usar el Excimer láser en el hombre, a lo que siguió el registro multicéntrico²⁴³. La aplicación del láser ha incidido sobre todo en lesiones largas y enfermedad difusa, lesiones ostiales, oclusiones totales y lesiones calcificadas. Aunque el éxito inicial sea alto, la tasa de restenosis es grande y esto ha hecho que esta técnica esté en desuso²⁴⁴.

Parece bien establecido que con el uso de aterectomía o láser en la angioplastia, la relación entre la ganancia inicial de diámetro luminal y la pérdida absoluta a los 6 meses es semejante a la que utiliza exclusivamente balón^{172,173}. De este modo la elección del tipo de angioplastia (balón o nuevas tecnologías), deberá tener en cuenta su potencial para aumentar el diámetro inicial, manteniendo favorable la relación ganancia inicial/pérdida absoluta²⁹³.

A pesar de las limitaciones inherentes a los grandes estudios, algunos subgrupos clínicos parecen tener más frecuentemente restenosis, como los pacientes con angor inestable, infarto agudo, diabetes, tabaquismo, hipercolesterolemia y los del sexo masculino, no siendo importantes la edad y la hipertensión arterial²⁹⁸. Algunos factores angiográficos son igualmente predictivos de restenosis, como la localización de las lesiones en la descendente anterior, las lesiones ostiales, lesiones excéntricas, lesiones en el ostium y cuerpo del puente quirúrgico venoso, oclusiones crónicas, presencia de trombo, espasmo y estenosis graves²⁹⁹. También otros factores relacionados con la necesidad de reintervención podrían ser importantes, tales como la presencia de disección o de estenosis residual importante y la relación arteria/balón²⁹⁹.

El éxito en la reangioplastia es más elevado que el de la angioplastia inicial³⁰⁰⁻³⁰². El éxito angiográfico primario de la reangioplastia en el registro del NHLBI³⁰¹ fue del 85%, frente al 63% del

procedimiento inicial, siendo la incidencia de infarto 1,5% y la de oclusión aguda requiriendo cirugía de urgencia del 2% (más bajas). En estudios más recientes, el éxito es del 94 al 98%, con incidencia de cirugía de urgencia inferior al 2,5% y de infarto o muerte, inferior al 1%³⁰³⁻³⁰⁶. La diferencia en esta tasa de éxitos se ha relacionado con el hecho de que los pacientes con reangioplastia serán un subgrupo seleccionado con angioplastia inicial exitosa. No obstante, la causa más probable sería un substrato histológico distinto: la hiperplasia de la íntima en el segmento restenosado, con tendencia a provocar menos complicaciones agudas y con respuesta vascular más favorable a la agresión del balón de angioplastia.

Tras la reangioplastia puede reaparecer nuevamente la restenosis, aunque cuanto mayor sea el intervalo de tiempo entre la primera y la segunda angioplastia, mayor es la posibilidad de éxito mantenido^{303-304, 307-312}. También se mantiene el alto grado de éxito en las terceras o sucesivas angioplastias³⁰⁷⁻³¹². Si bien la radioterapia ha sido aplicada con éxito, los stents cubiertos de fármacos antiproliferativos supondrían una posible solución en estos casos.

El impacto de la angioplastia sobre la cirugía coronaria se ha ido haciendo significativo a lo largo de los años³¹⁵⁻³²¹. En 1980, en un análisis de 500 pacientes consecutivos candidatos a revascularización, teniendo en cuenta las indicaciones ideales para las dos intervenciones, solo de un 8 a un 10% de los pacientes fueron sometidos a angioplastia³¹³. En la experiencia de la Universidad de Emory, centro con gran prestigio en las dos formas de tratamiento, el impacto de la angioplastia parece evidente³¹⁴. En 1981 de los pacientes sometidos a coronariografía, 52% siguieron tratamiento médico, 4% angioplastia, 44% cirugía. Ya en 1988 el 41% de los pacientes fue sometido a tratamiento médico, 30% a angioplastia y 29% fueron operados. La angioplastia parece así ganar pacientes al grupo médico (11%) y al grupo quirúrgico (15%). En este mismo trabajo es posible valorar el tipo de pacientes sometidos a cirugía. Entre 1985 y 1986, 18% de los pacientes fueron intervenidos exclusivamente con puentes quirúrgicos de vena safena, 82% con uno o más puentes quirúrgicos de mamaria y 15% con puente quirúrgico de dos mamarias. En 1989, solo el 28% tuvieron puentes quirúrgicos exclusivamente de safena, 72% puentes quirúrgicos con una mamaria y 6% con 2 mamarias. Por otro lado, mientras que los pacientes quirúrgicos en 1981 con edad superior a los 60 años eran el 43,9%, en 1989 constituían el 62,6%. Para Van Der Brant³²⁰, la cirugía se percibe como “inversión a largo plazo”. Las aseguradoras privadas en los EE.UU.³²² realizaron un estudio en 1985 que evaluó cerca de 90.000 pacientes. La mortalidad a los 30 días y al fin del primer año era del 3,8 y 8,2% respectivamente para la angioplastia y del 6,4 al 11,8% para cirugía coronaria. Excluidos los pacientes con infarto en la admisión hospitalaria, la mortalidad era del 1,9 al 6% para la angioplastia y del 5,1 al 10,8% para la cirugía coronaria.

En conclusión, la angioplastia coronaria constituye hoy en día la alternativa terapéutica a la cirugía y al tratamiento médico. Hay que considerar que cualquier intervención es paliativa y que la decisión inicial por una u otra forma terapéutica para un paciente no impide que éste llegue a necesitar a lo largo de su vida de la otra forma de tratamiento, independientemente de las medidas de prevención secundarias establecidas y de la necesidad de alguna terapéutica médica permanente³²³⁻³²⁹.

Parece poco probable que los estudios prospectivos establezcan cuál será el mejor tratamiento para cada caso y en cada centro. Para definir la estrategia terapéutica, parece ser importante la posibilidad de revascularización completa, aunque esté demostrado el beneficio a corto plazo de la revascularización exclusiva de las regiones isquémicas. Este argumento que ha favorecido la indicación quirúrgica, no constituye, sin embargo, salvo en las excepciones de las oclusiones crónicas, un punto importante, ya que frecuentemente la cirugía tampoco consigue esa revascularización completa. En ciertos casos, es más fácil llegar a las lesiones distales de pequeños vasos con catéteres de angioplastia que hacer cirugía.

1.8 Stents

El uso clínico de stents en las arterias coronarias se inició con Sigward²¹³, en 1986, aunque el concepto de stent para el soporte estructural del vaso lesionado se ha atribuido a Dotter⁸⁹. El stent consiste en una malla metálica que se implanta mediante un balón de calibre variable. Colocado en la zona de la lesión arterial, permite la permeabilidad de la luz del vaso sin influencia de disecciones o recoil arterial. Inicialmente se reservó su uso en las complicaciones agudas con riesgo de oclusión arterial. Son innumerables los estudios clínicos de su aplicación en diversas situaciones clínicas y para diversas morfologías de lesión arterial, utilizando diferentes tipos de stents (Wallstent, Gianturco-Rubin, Palmaz-Schatz, Wiktor y Streker²¹⁸⁻²²⁴. Existen modelos autoexpandibles²²⁵, pero la mayoría de ellos se implantan mediante el inflado de un balón.

Las primeras evidencias demostraron la disminución de incidencia de restenosis para los vasos de calibre superior a 3 mm, en lesiones “de novo” y focales, en determinadas localizaciones, como en la descendente anterior proximal y en los puentes quirúrgicos de vena safena²¹⁶.

Su uso fue cuestionado por la elevada incidencia de oclusión trombótica subaguda que obligaba a regímenes de anticoagulación intensos, per y post procedimiento. Para que se pudiera iniciar una anticoagulación oral, era necesario el ingreso de los pacientes un mínimo de 5 días. Sin embargo, en la actualidad, la implantación del stent a alta presión, y con los regímenes anti-trombóticos actuales han superado este problema.

Sobre la base de datos experimentales previos, Bertrand³³⁰ demostró la seguridad y eficacia de la combinación de AAS (200 mg) y ticlopidina (500 mg) durante el primer mes que sigue a la implantación del stent, sin anticoagulación oral y con heparina sólo durante el procedimiento. El ingreso del paciente se reducía al tiempo necesario para la hemostasia del punto de punción. Este tiempo puede ser acortado por sutura arterial percutánea o por acceso radial a la angioplastia.

Paralelamente, Colombo y colaboradores³³¹ utilizando ultrasonidos intracoronarios, demostraron que cuando se aseguraba la completa expansión del stent empleando altas presiones de balón, aparecía una reducción en la incidencia de trombosis. Con una presión de inflado media de 14,9 ± 3,0 atm. y una relación balón/vaso 1,17 ± 0,19, se obtuvo una expansión óptima del stent en 321 de 334 pacientes (96%), con una incidencia de trombosis aguda del (0,6%) y subaguda del (0,3%) al segundo mes de seguimiento.

Seis registros iniciales con stents coronarios implantados a alta presión y antiagregación plaquetaria oral incluyeron a 6.186 pacientes (6.219 vasos tratados). A los 30 días se produjo la trombosis clínica del stent en 53 pacientes (0,9%). Las variables asociadas a riesgo de trombosis del stent eran la disección tipo B o superior tras implantación de stent (OR, 3,7; 95% IC, 1,9 a 7,7), la longitud total del stent (OR, 1,3; 95% IC, 1,2 a 1,5 para 10 mm), y el diámetro mínimo luminal final en el stent (OR, 0,4; 95% IC, 0,2 a 0,7 para 1 mm). Se documentó por angiografía la trombosis del stent en 45 pacientes (0,7%). Las consecuencias clínicas de la trombosis del stent fueron en un 64,4% de los casos muerte o infarto. La trombosis del stent fue causa de una mortalidad a los 6 meses del 8,9% de los pacientes estudiados³³².

A continuación, los resultados del estudio Benestent I³³³, randomizado comparativo entre angioplastia o implantación de stent, realizado en 516 pacientes con angina estable y lesión “de novo” (257 balón, 259 stent) mostraron que la necesidad de reangioplastia era significativamente menor en el grupo tratado con stent (10% vs. 21%, OR 0,49; IC 95%; 0,31 a 0,75, p = 0,001).

Posteriormente, el Estudio Benestent-II³³⁴ en pacientes con angina estable y lesión “de novo” tratados con un stent recubierto de heparina y tratados con la pauta antiagregante de 250 mg de ticlopidina y 100 mg de AAS demostró una reducción de la restenosis respecto a los pacientes tratados sin stent: La restenosis fue del 6%. El 92% de los pacientes estaban libres de reintervención a los 6 meses.

A partir de entonces, muchos estudios de stents randomizados con balón convencional, han demostrado las ventajas, no sólo angiográficas, sino también clínicas, del uso de stents en la angioplastia³³⁵⁻³³⁸.

Como consecuencia de estas evidencias, el uso de prótesis intracoronarias (stent) no sólo se ha expandido, sino que se ha erigido en el procedimiento de elección de los procedimientos de revascularización coronaria percutánea, debido a su capacidad de disminuir la incidencia de restenosis y a que evita en gran parte las complicaciones de la fase aguda de la angioplastia (ACTP), mejorando el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes tratados.

Por otra parte, la industria ha proporcionado una ingente variedad de stents, con diferentes diseños en función de sus características en cuanto al tipo de metal, configuración espacial, flexibilidad, fuerza radial, superficie metálica, radiopacidad, capacidad de soporte y diseño geométrico³³⁹⁻³⁴⁵. Sin embargo, pocos estudios se han ocupado de evaluar el impacto de estos nuevos diseños en la población habitual tratada con ACTP. De hecho, hasta el momento no hay evidencia concluyente de que estos cambios en el diseño y características de los stents hayan contribuido de forma sustancial a mejorar el pronóstico a medio-largo plazo en la población objeto de su implante. Más aún, no suele ser habitual validar los resultados de la introducción de un nuevo stent en registros multicéntricos que intenten reflejar la realidad habitual de la cardiología intervencionista. El stent NIR Primo es uno de estos nuevos diseños de stent, y son escasas las series publicadas dirigidas a validar su efectividad²⁴⁶⁻²⁴⁸.

1.9 Bloqueantes de los receptores IIb/IIIa.

El papel central que desarrollan las plaquetas en la patogénia de los síndromes coronarios agudos^{23-24, 361-364}, subraya la necesidad de establecer una terapia antiplaquetaria que sea completamente eficaz³⁶⁵. Desde el punto de vista clínico, el protagonismo de las plaquetas en la trombosis arterial quedó patente ya en el estudio ISIS-2⁹, en el que se demostró que la administración de un fármaco antiplaquetario, el AAS, era capaz de disminuir la mortalidad tras un infarto agudo de miocardio en la misma medida que lo hacía la estreptocinasa. Posteriormente, el AAS, que constituye el tratamiento antitrombótico más ampliamente administrado, ha demostrado su beneficio en múltiples estudios³⁶⁷, a pesar de tener importantes limitaciones y ser, de hecho, un débil antiplaquetario.

El AAS produce una inactivación permanente e irreversible de la actividad de la ciclooxigenasa³⁶⁸, lo que da lugar a una disminución de la síntesis de eicosanoides, entre los que se encuentra el tromboxano A₂, un potente agonista de la agregación plaquetaria con actividad vasoconstrictora. Sin embargo, el bloqueo del tromboxano A₂ no impide la agregación plaquetaria inducida por otros agonistas; de hecho, se conocen más de 90 agonistas diferentes capaces de inducir la activación de las plaquetas, de los que la trombina y el colágeno son los más potentes³⁶⁹. Además, la inactivación de la ciclooxigenasa conlleva la disminución de la síntesis de prostaciclina, un potente inhibidor plaquetario y vasodilatador, por parte de la célula endotelial. Finalmente, son bien conocidos los efectos secundarios gastrointestinales del AAS y su capacidad alérgica, aunque se utilicen dosis bajas.

Las limitaciones del AAS como antiplaquetario, junto con el reconocimiento de la necesidad de una terapia antiplaquetaria específica en paralelo al avance logrado en el tratamiento invasivo de los síndromes coronarios agudos, ha originado una intensa investigación en el campo de los fármacos antitrombóticos y antiplaquetarios^{23-24, 631-364, 370}. En este sentido, en la década de los 90 se han desarrollado fármacos que bloquean las glucoproteínas IIB/IIIA (GP IIB/IIIA) de las plaquetas y se han realizado múltiples ensayos cuyos resultados han sido inequívocos en algunas ocasiones, y confusos en otras. A continuación se revisa el fundamento y los resultados de los ensayos con bloqueantes de las GP IIB/IIIA realizados en pacientes con síndromes coronarios agudos.

1.9.1 Razones para la administración de bloqueantes de las GP IIB/IIIA

En la formación de un trombo arterial intervienen procesos de adhesión, activación y agregación plaquetaria. Cuando se produce un daño endotelial, la matriz subendotelial queda expuesta al torrente circulatorio. Esta matriz contiene diversas sustancias, como son el colágeno, el colesterol o el factor Von Willebrand que inducen la adhesión de plaquetas al endotelio^{23-24, 61-362}. El principal receptor plaquetario responsable de la adhesión plaquetaria es la GP IIB/IIIA³⁷¹. Este receptor forma parte de la familia de proteínas responsables de las interacciones plaquetarias, las denominadas integrinas, que son proteínas heterodiméricas de la superficie celular, formadas por una unidad α y una unidad β , y que tienen un importante papel en la adhesión celular en general. Cada integrina se une a uno o más ligandos, interviniendo en los procesos de adhesión y agregación plaquetaria, aunque el papel exacto de cada integrina todavía se desconoce.

La capa inicial de plaquetas adheridas al endotelio no es capaz por sí sola de formar un verdadero trombo y de provocar un síndrome coronario agudo. La activación plaquetaria se consigue a través de un sistema de señales de transducción que implica a diversas sustancias que finalmente inducen un aumento de la concentración intracelular de calcio, lo que a su vez conlleva un cambio en la conformación plaquetaria. Este cambio conformacional conlleva, en último término, la exposición y activación de otra integrina, el receptor GP IIB/IIIA plaquetario, y además lo hace de manera independiente del agonista que ha originado la activación plaquetaria. Así, cuando las plaquetas se activan, exteriorizan en su membrana estos receptores (entre 50.000 y 80.000 por plaqueta) compuestos por dos unidades proteicas: por un lado, la GP IIB (también denominada α_{IIb}) constituida por una cadena pesada extracelular y por otra cadena ligera con 3 segmentos situados en el citoplasma, en la membrana y a nivel extracelular, respectivamente; por otro lado, la GP IIIA (también denominada β_3) compuesta por una única cadena (muestra también una cola intracitoplasmática, un segmento transmembrana y otro de disposición extracelular³⁷²⁻³⁷⁵).

Una vez activado, el receptor IIB/IIIA es capaz de unirse al fibrinógeno soluble y a otros ligandos como el factor Von Willebrand, la vitronectina o la fibronectina, haciendo que las plaquetas se agreguen y formen un verdadero trombo. La conversión del fibrinógeno en fibrina por medio de la trombina estabilizará finalmente el trombo. Así pues, la unión del fibrinógeno al receptor GP IIB/IIIA plaquetario representa la vía final común de formación del trombo arterial^{369, 372}.

Los receptores IIB/IIIA plaquetarios activados son capaces de reconocer y unirse a la secuencia de aminoácidos arginina-glicina-aspartato (RGD) y a la secuencia Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val (KQAGDV), ambas contenidas en el fibrinógeno^{373, 374}. La secuencia RGD se halla también en otras sustancias como la vitronectina, el factor von Willebrand y la fibronectina, siendo el fibrinógeno el principal ligando debido a que contiene una mayor concentración de esta secuencia de aminoácidos³⁶⁹. La unión de estas glucoproteínas al fibrinógeno o al factor de von Willebrand

también viene determinado por las condiciones hemodinámicas de la pared y del flujo vascular, como son las fuerzas de cizallamiento. Las GP IIb/IIIa se encuentran de forma inactiva sólo en las plaquetas y en los megacariocitos.

1.9.2 Tipos de antagonistas del receptor GP IIb/IIIa plaquetario

El diseño de agentes capaces de inhibir los receptores GP IIb/IIIa permite el bloqueo de la etapa final del proceso trombótico, sea cual fuere el mecanismo o sustancia que inicialmente lo activara. De este modo, al inhibir la unión del fibrinógeno con las plaquetas activadas a través de estos receptores, se evita la formación de trombos que tiene lugar tras la rotura de una placa arteriosclerótica. Esto convierte a estos receptores en la diana ideal para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Con este objetivo, se han diseñado miles de compuestos, la mayoría de los cuales no han progresado a fase de ensayo clínico. Por su mecanismo de acción, se pueden considerar dos familias de fármacos antagonistas de la GP IIb/IIIa plaquetaria: los que bloquean de forma permanente los receptores plaquetarios y los que los inhiben de forma competitiva y reversible, siendo su efecto dependiente de la concentración plasmática.

Los anticuerpos monoclonales fueron los primeros agentes que se desarrollaron como antagonistas de las GP IIb/IIIa. Coller et al.³⁷⁶ desarrollaron el anticuerpo murino 7E3, que posteriormente ha sido modificado para reducir su inmunogenicidad originando el abciximab (ReoPro), el segmento Fab del anticuerpo quimérico 7E3, que es el antagonista IIb/IIIa más extensamente estudiado. Se han desarrollado otros anticuerpos dirigidos frente a la GP IIb/IIIa³⁷⁷. Estos anticuerpos se fijan a los receptores plaquetarios inhibiendo su acción a lo largo de toda la vida de las plaquetas.

A pesar de ser potentes inhibidores de la GP IIb/IIIa, los anticuerpos pueden estar teóricamente limitados por su capacidad inmunogénica, que puede inducir en ocasiones trombocitopenia severa, por su prolongada acción y falta de reversibilidad y, finalmente, por su elevado coste. Por ese motivo, se han diseñado otro tipo de antagonistas de la GP IIb/IIIa de tipo competitivo, basados en la secuencia de reconocimiento RGD que existe en el fibrinógeno³⁷⁸. Inicialmente se aislaron sustancias que contienen esta secuencia en el veneno de algunas serpientes, denominadas desintegrinas³⁷⁹. Aunque estas desintegrinas naturales son demasiado antigénicas para su uso clínico en humanos, su estructura se ha utilizado como base para el desarrollo de péptidos sintéticos. Inicialmente, se diseñaron péptidos lineales, que resultaron inestables e ineficaces. La delación de estas moléculas proporcionó mayor estabilidad y potencia³⁸⁰. El prototipo de estos péptidos sintéticos es el heptapéptido cíclico eptifibatide (Integrelin)⁵⁴², que utiliza la secuencia KGD en vez de la RGD (se sustituye una arginina por una lisina).

El otro enfoque, también de tipo competitivo, adoptado en el diseño de estos fármacos, ha sido el mimetizar la secuencia RGD mediante la síntesis de pequeñas moléculas de derivados peptídicos (con enlaces peptídicos) y no peptídicos (sin dichos enlaces) con el fin de superar los problemas de inestabilidad y tiempo de vida corto de los péptidos sintéticos^{365, 378}. Constituyen ejemplos de derivados del péptido RGD el lamifiban, que es un peptidomimético, y el tirofiban (Aggrastat), derivado no peptídico⁵²⁹.

Actualmente, se encuentran aprobados para uso clínico 3 fármacos, todos ellos para administración por vía parenteral: abciximab, eptifibatide y tirofiban

1.9.2 Abciximab

El abciximab es el fragmento Fab del anticuerpo quimérico 7E3 que se une al receptor de la GP IIb/IIIa e inhibe la unión de ligandos de adhesión como el fibrinógeno y el factor von

Willebrand, bloqueando así la formación del trombo. Además, y a diferencia de otros antagonistas, se une también al receptor para la vitronectina $\alpha_V\beta_3$ ³⁸¹ que se ha implicado en procesos de proliferación neointimal, confiriéndole un teórico potencial efecto beneficioso sobre la restenosis tras la angioplastia coronaria³⁸²⁻³⁸⁴. Además, se une al receptor Mac-1 de los monocitos y neutrófilos, lo que podría reducir la inflamación y la subsiguiente restenosis en lesiones vasculares³⁸⁵⁻³⁸⁶.

El abciximab tiene un peso molecular alto (50.000 Da), especialmente en comparación con los otros tipos de antagonistas. Produce una inhibición plaquetaria dosis-dependiente observándose una inhibición de la agregación plaquetaria prácticamente completa cuando el 80% de los receptores están ocupados. La administración de un bolo de 0,25 mg/Kg produce este nivel de ocupación de los receptores, pero para asegurar una inhibición completa y sostenida se requiere una infusión posterior ajustada al peso del paciente. Una característica única de este fármaco es que la recuperación de la función plaquetaria después de interrumpir la infusión es gradual y tiene lugar en los 4-6 días posteriores³⁸⁶⁻³⁸⁷. Los demás antagonistas, incluido el anticuerpo YM337, presentan una recuperación rápida del funcionalismo plaquetario³⁸⁶. El abciximab presenta una farmacocinética de tipo bicompartimental: se une a los receptores plaquetarios y la fracción no unida a las plaquetas es rápidamente eliminada del plasma, siendo la vida media de esta fracción de 10-15 min; Sin embargo, la fracción unida a los receptores es eliminada lentamente. De este modo, la vida media del abciximab es larga, entre 6 y 12 h, con niveles de ocupación de receptor detectables (un 13%) incluso hasta 14 días después de su administración³⁷⁵⁻³⁸⁷. Esta disociación gradual del receptor se consigue porque el abciximab se redistribuye continuamente entre las plaquetas existentes³⁸¹. Esto justifica también que la transfusión de plaquetas revierta la inhibición del receptor GP IIb/IIIa producida por el abciximab³⁸⁶. Entre los efectos secundarios de este fármaco, además del riesgo hemorrágico, destaca su capacidad inmunogénica, aunque ésta es significativamente inferior con los anticuerpos quiméricos que con los murinos. La trombocitopenia grave también ha sido descrita en los ensayos clínicos con una frecuencia de 1,6-5%, dependiendo de la severidad considerada. Finalmente, otros efectos secundarios más inusuales son hipotensión, náuseas, vómitos, bradicardia y fiebre³⁸⁸.

1.9.3 Moléculas sintéticas

El eptifibatide y el tirofiban son compuestos de bajo peso molecular que actúan como inhibidores competitivos que se unen a la secuencia de unión RGD del receptor GP IIb/IIIa³⁸⁹. Su efecto es dosis-dependiente. Su vida media es corta (2-3 h) y su aclaramiento se realiza principalmente por vía renal³⁹⁰⁻³⁹¹. Su inicio de acción es rápido, bloqueando en un 90% la agregación plaquetaria a los 30 min. de su administración. La función plaquetaria se recupera rápidamente tras interrumpir la infusión del fármaco, alrededor de unas 4 h después; a diferencia del abciximab, estos agentes se disocian rápidamente del receptor y su acción depende de las concentraciones plasmáticas de fármaco. Por tanto, su acción queda revertida al detener la administración de fármaco.

El lamifiban, otra molécula de bajo peso molecular para administración parenteral, también actúa como un inhibidor competitivo del receptor GP IIb/IIIa. Su vida media también es corta, de unas 4h³⁶⁹.

Por último, el xemilofiban es uno de los agentes que se están estudiando para administración oral, al igual que el sibrafiban. El xemilofiban se administra por vía oral en forma de profármaco, es rápidamente absorbido y posteriormente es metabolizado a su forma activa. Su vida media es de aproximadamente 6 h³⁶⁹. Su dosificación ha sido variable en los estudios realizados, dependiendo de la administración previa o no de abciximab, de modo que la larga duración del efecto inhibitor del abciximab permitiría reducir las dosis de xemilofiban, disminu-

yendo así también los efectos indeseables como la hemorragia³⁹². Se elimina también rápidamente por hemodiálisis, lo que constituye una alternativa para aquellos pacientes tratados que deban ser operados de forma urgente.

En resumen, el abciximab tiene un mayor peso molecular y una cinética que conlleva una recuperación gradual de la función plaquetaria. Esto puede resultar ventajoso en cuanto a la eficacia, puesto que presenta una inhibición plaquetaria más sostenida; por otro lado, la difícil o lenta capacidad de poder revertir su efecto conlleva un aumento del riesgo hemorrágico. Por el contrario, los derivados sintéticos tienen un menor peso molecular y una cinética con un tiempo de vida media corto, que permite que su efecto sea rápidamente reversible al suspender su administración, lo que les confiere un perfil de seguridad más ventajoso pero puede reducir su eficacia al ser su efecto antiplaquetario menos duradero. Además, el abciximab actúa sobre otros receptores aparte de la GP IIb/IIIa, lo cual podría tener implicaciones terapéuticas significativas, tales como su posible efecto sobre la restenosis.

1.9.4 Intervencionismo coronario

El primer contexto clínico en el que se utilizaron los antagonistas de las GP IIb/IIIa fue el de los procedimientos de intervencionismo coronario. Estos proporcionan la ventaja de conocer el momento exacto en que se produce la agresión sobre la luz vascular y la consecuente activación plaquetaria, convirtiéndolo en un modelo «experimental» idóneo para el estudio de agentes antiplaquetarios. Ocho grandes ensayos aleatorizados han servido para conocer gran parte de lo que hoy sabemos sobre los bloqueadores de los IIb/IIIa. El estudio EPIC³⁹³, que fue el primero de ellos, marcó el inicio de la era de estos fármacos. En dicho estudio se estudiaron 2.099 pacientes sometidos a angioplastia o aterectomía de alto riesgo que recibieron abciximab o placebo junto con AAS y dosis plenas de heparina. El objetivo principal del estudio fue evaluar la incidencia de complicaciones isquémicas tras el intervencionismo coronario, que fue un 35% menor en el grupo que recibió abciximab a los 30 días (8,3 frente a 12,8%; $p = 0,008$), manteniéndose el beneficio hasta los 3 años. Sin embargo, ello se obtuvo a expensas de mayor incidencia de hemorragia y de necesidad de transfusión sanguínea en comparación con el placebo (14 frente a 7%; $p = 0,001$). Este exceso de hemorragias llevó a la realización del estudio EPILOG³⁹⁴, que siguió el mismo esquema de tratamiento que el EPIC pero con una reducción en la dosis de heparina asociada al abciximab (bolo de 70 U/Kg. ajustado a un tiempo de ACT de 200-300 s). El estudio se interrumpió tras haber incluido a 1.500 pacientes debido al beneficio significativo obtenido con el fármaco (reducción del 56% de acontecimientos a los 30 días) y a la seguridad observada, puesto que la incidencia de hemorragia fue menor en el grupo con dosis ajustada de heparina en comparación con el de heparina a dosis estándar e igual a la observada con placebo. El estudio CAPTURE^{395, 442} también evaluó la eficacia del abciximab en pacientes con angina refractaria al tratamiento médico que fueron sometidos a angioplastia coronaria aunque, a diferencia de los dos estudios previos, la administración del fármaco se inició 24 h antes del procedimiento. Los resultados demostraron también una reducción significativa del riesgo relativo de muerte e infarto del 29% con abciximab en comparación con el placebo, sin un aumento significativo en la incidencia de hemorragias graves.

El uso de los antagonistas IIb/IIIa de tipo sintético en el contexto de procedimientos de intervencionismo coronario fue estudiado en el estudio IMPACT II³⁹⁶ (eptifibatide) y en el RESTORE³⁹⁷ (tirofiban). Se observó en ambos una reducción significativa de la incidencia de muerte, infarto y revascularización en el grupo de tratamiento activo en comparación con el que recibió placebo (reducción del riesgo relativo del 22 y del 24%, respectivamente). Una vez más, no se detectaron diferencias en cuanto a la incidencia de hemorragias graves.

En la implantación de un stent coronario, dos ensayos realizados con abciximab (EPISTENT, ADMIRAL) y uno con eptifibatide (ESPRIT) mostraron una reducción de acontecimientos del 50% con los bloqueadores de las GP IIb/IIIa.

En conclusión, lo que estos estudios nos enseñaron es que el abciximab y los inhibidores sintéticos son eficaces al reducir las complicaciones isquémicas en los pacientes sometidos a procedimientos intervencionistas coronarios, que los resultados son mejores cuando además del bolo inicial se administra una perfusión durante 12 h y que este beneficio se acompaña de un riesgo de hemorragia que puede reducirse restringiendo la dosis de heparina administrada concomitantemente, ajustando la dosis de los fármacos según el peso del enfermo, y retirando el introductor arterial a las 4-6 h del procedimiento y de interrumpir la heparina.

1.9.5 Angina inestable e infarto sin onda Q

Basándose en los buenos resultados obtenidos con los bloqueadores de los receptores IIb/IIIa durante el intervencionismo coronario, el siguiente paso fue evaluar la eficacia de estos fármacos en el tratamiento médico de los síndromes coronarios agudos. Estos fármacos han sido evaluados en el tratamiento de pacientes con angina inestable e infarto sin onda Q (IAM no Q) en 4 grandes ensayos conocidos como las 4 P (PRISM, PRISM-PLUS, PARAGON, PURSUIT). En estos estudios, el protocolo no exigía un procedimiento intervencionista, aunque en algunos como el PRISM-PLUS sí lo aconsejaba. También se han analizado los resultados del tratamiento con estos fármacos en pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a intervencionismo coronario dentro del contexto de grandes estudios de angioplastia.

El estudio PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management)³⁹⁸ comparó el efecto de la administración de tirofiban o heparina durante un período de 48 h, juntamente con AAS, en 3.232 pacientes con angina inestable de bajo riesgo e IAM no Q. El objetivo principal analizado fue la incidencia combinada de muerte, infarto de miocardio o isquemia refractaria a las 48 h del inicio del tratamiento, que fue significativamente menor en los pacientes tratados con tirofiban (3,8 frente 5,6%; $p = 0,01$). Este beneficio se obtuvo a expensas de una reducción en la aparición de isquemia refractaria en el grupo tratado con tirofiban. Sin embargo, esta diferencia no se mantuvo en el seguimiento a los 7 días ni a los 30 días, aunque sí se observó la misma tendencia⁵³⁵.

La incidencia de hemorragia fue similar en ambos grupos de tratamiento, con una incidencia alrededor del 0,4% de hemorragia grave, y la de trombocitopenia fue más frecuente en los pacientes tratados con tirofiban (1,1 frente al 0,4%).

El estudio PRISM-PLUS (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndroms Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms)^{399, 520, 536} evaluó la eficacia del tirofiban asociado a heparina y AAS en pacientes con angina inestable e IAM no Q. A diferencia del estudio PRISM, se trató una población de alto riesgo: el tiempo de evolución de los síntomas para la inclusión era menor (12 h desde el último episodio de dolor en el PRISM-PLUS y 24 h en el PRISM), se exigía la presencia de cambios isquémicos en el electrocardiograma (ECG) (39% en el PRISM) y el grupo de pacientes con IAM no Q fue también más numeroso (45% en el PRISM-PLUS y 25% en el PRISM). Se aleatorizaron 1.915 pacientes en tres grupos de tratamiento: tirofiban y AAS; tirofiban; AAS y heparina, y un grupo control tratado con heparina y AAS. El tratamiento se administró durante 48-96 h, con una media de 71 h. El objetivo principal del estudio fue evaluar la incidencia combinada de muerte, infarto o isquemia refractaria a los 7 días.

Contrariamente a lo observado en el estudio PRISM, el grupo de tratamiento con tirofiban y AAS fue interrumpido prematuramente al detectarse un exceso de mortalidad a los 7 días en el aná-

lisis inicial, efecto que finalmente no se observó tras un año de seguimiento. Sin embargo, la combinación de tirofiban, AAS y heparina logró una reducción estadísticamente significativa del 32% en la incidencia combinada de muerte, infarto e isquemia refractaria a los 7 días en comparación con el tratamiento con heparina y AAS (incidencia del 13 frente al 18%: $p = 0,004$). Este beneficio se obtuvo a expensas de una reducción tanto de los acontecimientos graves (muerte e infarto) como de la aparición de isquemia refractaria. El beneficio se mantuvo en el seguimiento a los 30 días (18,5 frente a 22,3%; $p = 0,03$) y a los 60 días (29 frente a 31%; $p = 0,02$). Aunque los pacientes sometidos a angioplastia fueron los que mayor beneficio presentaron, análisis posteriores indican que el beneficio del tratamiento con tirofiban, AAS y heparina es independiente de si se sigue un tratamiento intervencionista, quirúrgico o médico⁴⁰⁰.

A pesar de que los pacientes tratados con tirofiban, AAS y heparina presentaron más hemorragias, la diferencia observada no alcanzó significación estadística (4 frente a 3% en el grupo de heparina y AAS). Tampoco hubo diferencia en la incidencia de trombocitopenia.

Es todavía confuso el hecho de que la combinación de tirofiban y AAS resultara eficaz en el estudio PRISM y no en el PRISM-PLUS. Se ha apuntado a las diferencias de riesgo de las poblaciones estudiadas en los dos ensayos como la responsable de estos resultados. Al tratarse de pacientes de mayor riesgo, los pacientes del estudio PRISM-PLUS tendrían un trombo más oclusivo y rico en trombina que requeriría dosis mayores del bloqueante de la GP IIb/IIIa u otros antitrombóticos asociados⁴⁰¹. Finalmente, el error estadístico pudo ser también en parte responsable de estos resultados contradictorios⁴⁰². No obstante, los resultados obtenidos en otros estudios parecen confirmar que la eficacia de los bloqueadores IIb/IIIa aumenta cuando se administran junto con heparina.

El Canadian Lamifiban Study⁴⁰³ fue un estudio piloto de dosificación del lamifiban en 365 pacientes con angina inestable e IAM no Q que recibieron 4 dosis crecientes de dicho fármaco. Todos ellos recibieron también AAS y algunos, según el criterio del médico tratante, heparina intravenosa. La infusión de lamifiban duró entre 72-120 h (media de 84 h). El objetivo principal analizado fue la incidencia de muerte, infarto o necesidad de revascularización urgente durante la infusión y a los 30 días. Estos acontecimientos ocurrieron con menor frecuencia con todas las dosis de lamifiban durante la infusión del mismo. La incidencia de hemorragias graves fue mayor en los pacientes tratados con lamifiban, especialmente cuando se administró también heparina.

A la vista de los resultados de este estudio piloto, los investigadores del estudio PARAGON⁴⁰⁴ diseñaron un ensayo aleatorizado para evaluar la seguridad y beneficio del lamifiban asociado o no a heparina en el tratamiento de la angina inestable y el IAM no Q. Se distribuyeron de manera aleatoria a 2.282 pacientes en 5 grupos de tratamiento: placebo, dosis baja de lamifiban con y sin heparina, y dosis alta de lamifiban con y sin heparina. Además, todos los pacientes recibieron AAS. La infusión se administró durante una media de 72 h. La población estudiada fue similar a la del estudio PRISM-PLUS: tiempo desde el último dolor torácico < 12 h, con cambios en el segmento ST y 36% de los pacientes incluidos tenían un IAM no Q. Se trató, por tanto, una población de alto riesgo en la que la incidencia de muerte e infarto fue alta y superior a la observada en los grandes ensayos en pacientes con angina inestable⁴⁰⁵. El objetivo principal del ensayo fue analizar la incidencia combinada de muerte e infarto a los 30 días, que fue similar en los distintos grupos, aunque con tendencia a ser menor en el grupo tratado con dosis bajas de lamifiban y heparina (10,3 frente a 11,7% en el grupo de AAS y heparina, frente al 12% en el de dosis altas de lamifiban; $p = 0,66$). A los 6 meses de seguimiento, esta incidencia combinada sí fue significativamente menor (reducción del 23%) en los pacientes tratados con dosis bajas de lamifiban ($p = 0,027$), pero no en los que recibieron dosis altas en comparación con el grupo control tratado con heparina y AAS. En concreto, el mayor beneficio (reducción del 30% en la incidencia de muerte e infarto) se observó en los pacientes tratados con dosis bajas de lamifiban y con heparina, aunque el estudio no tuvo suficiente potencia para obtener conclusiones valorables sobre el uso concomitante de heparina.

La incidencia de hemorragia grave fue significativamente mayor con dosis altas de lamifiban (12 frente a 5,5% en el grupo placebo; $p = 0,025$), pero no con dosis bajas (6 frente a 5,5%).

Así, con este fármaco se observó la existencia de un «techo» terapéutico, puesto que las dosis altas no sólo no fueron más beneficiosas sino incluso perjudiciales al inducir una mayor incidencia de hemorragias; esto podría deberse a que pudieran producir una hemorragia de la placa, aumentando así la oclusión coronaria y empeorando el pronóstico⁴⁰⁶.

El estudio PURSUIT^{407, 543} ha sido el más extenso que ha evaluado la eficacia de un bloqueante de las GP IIb/IIIa en pacientes con angina inestable e IAM no Q. El eptifibatide^{538, 539}, la molécula estudiada, ya se había mostrado eficaz en un estudio piloto previo⁴⁰⁸. Se aleatorizaron 10.948 pacientes a tratamiento durante una media de 72 h con una dosis baja de eptifibatide (que después se eliminó), una dosis alta de eptifibatide y a placebo. Sólo se analizaron los resultados de los dos últimos grupos. Prácticamente todos los pacientes recibieron heparina (93%) y AAS (90%). Al igual que en el estudio PRISM-PLUS, más del 90% tenían signos de isquemia en el ECG (50% descenso del segmento ST) y el 45% tenían un infarto sin onda Q. El objetivo principal del estudio fue evaluar la incidencia combinada de muerte e infarto a los 30 días del ingreso hospitalario, que fue significativamente menor en el grupo tratado con eptifibatide en comparación con el placebo (14,2 frente a 15,7%; $p = 0,04$). Este beneficio ya se hizo aparente a partir de las 96 horas, manteniéndose hasta los 6 meses de seguimiento⁴⁰⁹. Aunque el mayor beneficio se observó en los pacientes sometidos precozmente a angioplastia, los análisis posteriores han confirmado que el beneficio de eptifibatide se obtiene también de manera precoz y duradera en los pacientes no revascularizados (60% de la población incluida en el estudio)⁴¹⁰. Asimismo, el beneficio observado parece depender de la administración concomitante de heparina⁴¹¹. A pesar del efecto favorable del tratamiento con eptifibatide, se asoció a una tasa significativamente superior de hemorragia en comparación con el placebo (si bien la mayoría de hemorragias fueron leves y se limitaron al lugar de acceso vascular).

Además de los estudios referidos anteriormente, otros ensayos han evaluado el efecto del tratamiento con inhibidores de las GP IIb/IIIa en pacientes con angina inestable sometidos a intervencionismo coronario. Simons et al⁴¹² realizaron un estudio piloto angiográfico en el que evaluaron la eficacia y seguridad del abciximab en 60 pacientes con angina refractaria tratados antes y durante la angioplastia. La incidencia de muerte, infarto o revascularización urgente fue menor en el grupo tratado con abciximab que con placebo (23 frente a 3%; $p = 0,03$), sin observarse diferencias en la aparición de hemorragias.

Un subanálisis del estudio EPIC³⁹³ examinó la evolución clínica de un subgrupo de 489 pacientes con angina inestable tratados con abciximab durante las 12 h posteriores a la angioplastia. En comparación con el placebo estos pacientes presentaron una reducción significativa en la incidencia combinada de muerte, infarto, revascularización urgente y en la necesidad de implantar un stent o un balón de contrapulsación aórtico en el seguimiento a 30 días (4,8 frente a 12,8%; $p = 0,012$); a los 6 meses se redujo la incidencia de muerte e infarto, aunque no la necesidad de revascularización (2 frente a 16,6%; $p < 0,001$).

Ya hemos mencionado que el ensayo CAPTURE^{395, 442, 523-525, 545} en el que los pacientes con angina inestable refractaria sometidos a angioplastia coronaria que recibieron abciximab presentaron una reducción del 29% de la incidencia combinada de muerte, infarto o revascularización urgente a los 30 días (11,3 frente a 15,9%, respectivamente; $p = 0,012$), aunque este beneficio no se mantuvo a los 6 meses de seguimiento. También en el estudio RESTORE³⁹⁷ se evaluó el tirofiban asociado a la angioplastia en 2.139 pacientes con angina inestable (68%) e infarto de miocardio. Se administró un bolo seguido de infusión intravenosa durante 36 h del fármaco activo o de placebo. El objetivo principal (incidencia combinada de muerte, infarto, cirugía de revas-

cularización coronaria, repetición de la angioplastia o implantación urgente de stent} a los 30 días no fue diferente en ambos grupos, pero sí se redujo significativamente en el grupo de tirofiban respecto al placebo en el seguimiento a los 2 y 7 días después de la angioplastia. Esta reducción en los acontecimientos cardíacos precoces se obtuvo a expensas de reducir la incidencia de infarto no fatal y de la necesidad de repetir la angioplastia. El beneficio no se acompañó de diferencias en relación a la aparición de hemorragia o trombocitopenia entre ambos grupos.

1.9.6 Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Los inhibidores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa se han empezado a administrar en pacientes con infarto de miocardio y elevación del segmento ST como tratamiento asociado a la trombolisis o a la angioplastia primaria.

1.9.7 Trombolisis

Dadas las conocidas limitaciones del tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST^{370,413}, en los últimos años se están realizando grandes esfuerzos para mejorar la eficacia de los fármacos actualmente disponibles y conseguir así aumentar las tasas de reperfusión, acelerar la trombolisis, mejorar el flujo coronario y evitar la reoclusión⁴¹³. Uno de los enfoques más atractivos y prometedores a la vista del papel fundamental que desempeñan las plaquetas en la patogénia de los síndromes coronarios agudos³⁷⁰, ha sido el combinar la administración de fibrinolíticos con antagonistas de las GP IIb/IIIa. Los estudios iniciales ya habían apuntado que la administración aislada de abciximab conseguía tasas de permeabilidad elevadas en modelos animales y humanos⁴¹⁴, y que la combinación de fibrinolíticos con abciximab potenciaba el efecto trombolítico⁴¹⁵.

El estudio TAMI-8⁴¹⁶ fue el primer estudio controlado que evaluó la seguridad de la combinación de abciximab en dosis crecientes y tPA a dosis plenas (100 mg) junto con heparina y AAS en 60 pacientes con infarto y elevación del ST. Aunque el estudio no tenía suficiente potencia para detectar diferencias significativas, la permeabilidad de la arteria responsable del infarto tendió a ser mayor y la incidencia de isquemia recurrente a ser menos frecuente en el grupo de tratamiento combinada, sin aumentar la aparición de complicaciones hemorrágicas.

El ensayo IMPACT-AMI⁴¹⁷ fue un estudio angiográfico realizado en 132 pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del ST que fueron aleatorizados a recibir dosis crecientes de eptifibatide o placebo juntamente con tPA (100 mg), heparina y AAS. A los 90 min. del tratamiento, el grupo que recibió eptifibatide obtuvo mayor tasa de permeabilidad (87 frente a 69%; $p = 0,01$) y de flujo TIMI 3 (66 frente a 39%; $p < 0,01$), sin que se registrara mayor incidencia de hemorragias graves (alrededor del 5%).

El tercer estudio que evaluó la terapia combinada de un antagonista de la GP IIb/IIIa plaquetaria y un trombolítico fue el ensayo PARADIGM⁴¹⁸, en el que se evaluó la dosificación y la seguridad de la asociación de dosis crecientes de lamifiban o placebo con dosis plenas de estreptocinasa (1.500.000 U) o de tPA (100 mg) en 353 pacientes con infarto. El tratamiento con lamifiban se asoció, en comparación con el placebo, a una mejoría en la reperfusión valorada mediante monitorización ECG continua, pero a expensas de una incidencia mayor de hemorragias graves que necesitaron transfusión sanguínea (16,1 frente a 10,3%). No obstante, el reducido tamaño de la muestra estudiada no permitió obtener conclusiones valorables en cuanto a resultados clínicos.

El siguiente paso fue el reducir la dosis de fibrinolítico administrado, basándose en los resultados obtenidos en estudios experimentales⁴¹⁴⁻⁴¹⁵⁻⁴¹⁹. Esta estrategia permitiría obtener la reperfusión de la

arteria responsable disminuyendo el estado protrombótico inducido por el fibrinolítico, evitando así la reoclusión y disminuyendo, por otro lado, las complicaciones hemorrágicas³⁷⁰. El primer ensayo que utilizó la combinación de abciximab y dosis bajas de tPA (20-65 mg) o estreptocinasa (500.000-1.500.000U) fue el ensayo TIMI 14⁴²⁰. Se aleatorizaron 888 pacientes con infarto y elevación del ST a recibir tPA y heparina sódica a dosis plenas, o abciximab (bolo de 0,25 mg/Kg. e infusión de 12 h) solo o asociado a dosis bajas de tPA (20-65 mg) y heparina (bolo de 60 U/Kg. e infusión de 7 U/Kg./h), o estreptocinasa (500.000-1.500.000 U). La pauta que consiguió una tasa mayor de flujo TIMI 3 a los 60 y 90 min. fue la de abciximab y 50 mg de tPA: 72% de TIMI 3 frente a 43% con tPA a los 60 min. y 77 frente a 62% a los 90 min. ($p < 0,03$ en ambos casos). La incidencia de hemorragias graves fue similar en ambos grupos (alrededor del 6%). En los pacientes tratados con abciximab y estreptocinasa, si bien se observó una pequeña mejoría en las tasas de flujo TIMI 3, la incidencia de hemorragia fue mayor. Es de destacar que en este estudio la administración única de abciximab sin tPA logró un flujo TIMI 3 en el 32% de los casos.

En el estudio SPEED⁴²¹, estudio piloto angiográfico del GUSTO-IV⁵²⁶, la combinación de dosis bajas de reteplase (5 U) con dosis plenas de abciximab consiguió la reperfusión de la arteria responsable del infarto (TIMI 2 y 3) en un 81% de los pacientes a los 60 min. Se espera que estos resultados iniciales se confirmen y se traduzcan en beneficio clínico en el ensayo GUSTO-IV.

1.9.8 Angioplastia primaria

La otra estrategia utilizada en el contexto de pacientes con infarto transmural ha sido el empleo de los antagonistas de las GP IIb/IIIa como coadyuvantes de la angioplastia primaria o directa. En este sentido, el estudio RAPPORT⁴²² evaluó la seguridad y la eficacia de abciximab en 483 pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria. Aunque la incidencia combinada de muerte, infarto o revascularización a los 30 días no fue diferente entre ambos grupos cuando el análisis se hizo según la intención de tratamiento (5,8% con abciximab frente a 9,9% con placebo), sí fue significativamente menor cuando se analizó según el tratamiento final recibido (2,8 frente a 10,6%, respectivamente; $p = 0,006$). Sin embargo, este beneficio se obtuvo a expensas de una tasa significativamente superior de complicaciones hemorrágicas en los pacientes a los que se les administró abciximab (16,6 frente a 9,5%).

El estudio piloto GRAPE⁴²³ ha evaluado el efecto de la administración de abciximab en 60 pacientes con infarto transmural elegibles para ser tratados mediante angioplastia primaria, observándose tasas de reperfusión y de flujo TIMI 3 superiores a las descritas en estudios previos de angioplastia primaria.

El estudio ADMIRAL⁴²⁴ ha evaluado también el efecto de abciximab como coadyuvante a la angioplastia o a la implantación de stent en 300 pacientes con infarto agudo de miocardio. Estos fueron aleatorizados a recibir tratamiento con abciximab o placebo. La tasa de flujo TIMI 3, la función ventricular izquierda y el objetivo principal del estudio (incidencia combinada de muerte, infarto recurrente o revascularización urgente de la lesión tratada a los 30 días) fueron significativamente mejores en el grupo que recibió tratamiento activo (10,7 frente a 20%; $p = 0,03$). La aparición de hemorragias graves no fue significativamente diferente entre ambos grupos (4 frente a 2,6%), aunque sí fueron más frecuentes las hemorragias leves en el grupo de tratamiento activo (6,7 frente a 1,3% en el grupo de placebo; $p = 0,02$).

Por último, el subanálisis de los 64 pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del ST tratados con angioplastia primaria ($n = 42$) o de rescate ($n = 22$) incluidos en el ensayo EPIC³⁹³ puso de manifiesto una reducción del 83% en la incidencia combinada de muerte, infarto o revascularización urgente a los 30 días ($p = 0,05$) y del 91% a los 6 meses ($p = 0,002$) en el grupo tratado con abciximab respecto al que recibió placebo^{425, 521, 522}.

1.9.9 Antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa de administración oral

Actualmente se están desarrollando múltiples moléculas inhibitoras de las GP IIb/IIIa para administración por vía oral. La idea que fundamenta su uso es que la administración parenteral de estos fármacos durante 24-48 h es insuficiente en los síndromes coronarios agudos⁴⁰¹. Todas estas moléculas se encuentran en fase de ensayo clínico, la mayoría de ellos de dosificación.

El estudio ORBIT⁴²⁶ evaluó la dosificación y seguridad del tratamiento con xemilofiban administrado 3 veces al día durante 4 semanas en pacientes sometidos a angioplastia, con una tendencia favorable hacia la reducción de acontecimientos cardíacos en el seguimiento, pero a expensas de una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas.

El estudio EXCITE⁴²⁴ ha analizado también el efecto de dos dosis de xemilofiban administrado durante 6 meses en 7.262 pacientes sometidos a angioplastia coronaria. La incidencia combinada de muerte, infarto o revascularización urgente tras este período de tratamiento fue del 13,6% con placebo, del 14,1% con la dosis baja de xemilofiban y del 12,6% con la dosis alta. Además, se observó una preocupante tendencia a una mayor incidencia de muerte o infarto en el grupo tratado con la dosis más baja de xemilofiban.

El sibrafiban, otra molécula, ha sido evaluada en el ensayo TIMI 12^{427, 551} y en el estudio SYMPHONY^{428, 541}. Ambos han incluido a pacientes con síndromes coronarios agudos que no necesariamente han sido sometidos a intervencionismo coronario. Los datos del estudio TIMI 12⁴⁶⁷ en el que se comparó el xemilofiban con el AAS, demuestran una inhibición plaquetaria efectiva y prolongada, con una respuesta dosis-dependiente a expensas de una incidencia mayor de hemorragias leves (32%) en comparación con el tratamiento con AAS, aunque sin diferencias en la tasa de hemorragias graves (1,5 frente a 1,9%). Entre los predictores de hemorragias leves destacaban la dosis del fármaco, su administración cada 12 h y la existencia de insuficiencia renal. El estudio SYMPHONY⁴²⁸ fue interrumpido prematuramente al observarse que no se producía ningún beneficio clínico y, en cambio, sí existía una incidencia aumentada de hemorragia.

Finalmente, la eficacia del orbofiban fue evaluada en el estudio OPUS TIMI-16⁴²⁴⁻⁴²⁹, que fue interrumpido tras haber incluido a 10.302 pacientes con síndromes coronarios agudos, por haberse detectado un exceso de mortalidad a los 30 días en uno de los subgrupos con tratamiento activo (el 1,4% en el grupo placebo, el 2,3% en el de dosis bajas de orbofiban y el 1,6% en el de dosis altas). Además, la incidencia combinada de muerte, infarto, revascularización u hospitalización por isquemia recurrente y de accidente vascular cerebral no fue significativamente diferente entre el grupo tratado con placebo y los distintos grupos con dosis crecientes de orbofiban (el 10,7 frente al 9,7 y 9,3%, respectivamente).

Otros agentes de administración oral, como el roxifiban, el lotrafiban o el lefradafiban, están siendo estudiados en ensayos de dosificación. En concreto, los datos preliminares del ensayo FROST⁴²⁴, sobre la seguridad y la eficacia durante un mes de tratamiento con lefradafiban en 500 pacientes con angina inestable, ha demostrado una tasa de hemorragia mayor en el grupo de tratamiento activo sin diferencias significativas en la incidencia combinada de muerte, infarto o intervención (el 33% en el grupo placebo, el 31% en el de dosis baja de lefradafiban, el 22% en el de dosis intermedia y el 25% en el de dosis alta).

Así pues, la experiencia global con los antagonistas IIb/IIIa orales demuestra unos resultados preliminares en principio perjudiciales, que requieren ulterior investigación y análisis.

1.9.10 Seguridad

La complicación más temida con el uso de bloqueantes de la GP IIb/IIIa plaquetaria es la hemorragia, y así se confirmó en el ensayo EPIC^{393, 430} en el que el beneficio del abciximab sobre la reducción de acontecimientos cardíacos en pacientes sometidos a angioplastia coronaria de alto riesgo se acompañó de un aumento significativo en la incidencia de complicaciones hemorrágicas graves. Estudios posteriores, como el EPILOG³⁹⁴, demostraron que la retirada precoz del introductor arterial y el cuidado meticuloso de la zona de acceso vascular, junto con una dosis ajustada al peso de la dosis heparina reducían este exceso de riesgo de hemorragia. Los ensayos posteriores que han utilizado estos fármacos y que han adoptado estas medidas no han evidenciado un riesgo superior de hemorragia respecto al placebo.

También se ha observado trombocitopenia en los distintos estudios con antagonistas de la GP IIb/IIIa plaquetaria, aunque con una baja incidencia. No parece existir ninguna diferencia entre los distintos inhibidores en cuanto al riesgo de trombocitopenia, aunque puede aumentar con el uso simultáneo de heparina. El mecanismo por el cual se produce esta complicación no está completamente aclarado⁴³¹. La trombocitopenia suele solucionarse con la interrupción del tratamiento, aunque puede ser necesaria la transfusión de plaquetas.

A medida que el uso de los antagonistas de las GP IIb/IIIa se ha popularizado, han surgido otros dos problemas importantes en cuanto a seguridad se refiere: la reversibilidad de su efecto antiplaquetario y la seguridad de su readministración.

La reversibilidad de su efecto puede ser crucial en situaciones en las que se producen complicaciones hemorrágicas graves. Sin embargo, y dado que la incidencia de hemorragia con el uso de bloqueantes de las GP IIb/IIIa no ha demostrado ser superior a la del placebo en los últimos grandes estudios clínicos, la principal circunstancia en la que interesa una reversión rápida del efecto antiplaquetario es la indicación de cirugía de revascularización coronaria urgente. A pesar de que el tratamiento con un antagonista de los receptores plaquetarios IIb/IIIa pueda reducir la necesidad de cirugía coronaria urgente^{393, 394}, sí existe un incremento en la tasa de hemorragia grave en esta situación, sobre todo cuando dicha cirugía se realiza en las primeras horas tras la administración de abciximab⁴³². La potencial reversibilidad del efecto antiplaquetario depende, como se ha comentado previamente, de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas propias de cada antagonista IIb/IIIa, de modo que el efecto del abciximab es más difícil de revertir y requiere transfusión de plaquetas, mientras que el de las pequeñas moléculas sintéticas desaparece a las pocas horas de interrumpir la infusión del fármaco siempre y cuando la función renal y hepática sean correctas⁴⁴¹.

Se ha comprobado que existe un riesgo aceptable de muerte y complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con abciximab y que son sometidos a cirugía de revascularización⁴³³. Cuando se producen estas circunstancias hay que tomar una serie de medidas para reducir el riesgo de hemorragia como son, por supuesto, la interrupción de la administración de heparina y antiplaquetarios, el ajuste de las dosis de heparina durante la derivación cardiopulmonar según las cifras de ACT (activated clotting time), así como la transfusión profiláctica de plaquetas^{434, 530-532}.

El segundo problema que actualmente está siendo evaluado es la seguridad y eficacia de la readministración, en concreto de abciximab, ya que las pequeñas moléculas sintéticas no son antigénicas. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) en un 5% aproximadamente de los pacientes tratados con abciximab, siendo su pico de aparición entre las 4-6 semanas posteriores a la administración del fármaco^{393, 395}. Este hecho cuestionó la seguridad y la eficacia de la readministración de abciximab. El ReoPro Readministration Registry (R3)

es un registro prospectivo y multicéntrico que evalúa este aspecto en pacientes sometidos a intervencionismo coronario. Los resultados preliminares de los primeros 329 pacientes incluidos evidencian una incidencia de trombocitopenia y hemorragia, así como una tasa de éxito del procedimiento intervencionista similares entre los pacientes que reciben abciximab por primera vez que los que lo hacen de manera repetida⁴³⁵. Así pues, la readministración de abciximab parece tan segura y efectiva como la primera administración.

1.9.11 Consideraciones económicas

Por último, otro de los problemas que limita el uso rutinario de antagonistas I Ib/IIIa es su elevado coste. La información sobre la relación coste-beneficio del tratamiento con inhibidores de la GP I Ib/IIIa plaquetaria de la que se dispone es escasa en pacientes con síndromes coronarios agudos propiamente dichos (sin intervencionismo asociado). Los únicos datos disponibles están obtenidos a partir de estudios como el EPIC³⁹⁵ y el EPILOG³⁹⁶ para el abciximab, o como el RESTORE³⁹⁷ o el PRISM-PLUS³⁹⁹ para el tirofiban. Estos datos indican, por el momento, que el uso de abciximab como coadyuvante en los procedimientos de intervencionismo coronario tiene una relación coste-eficacia favorable, y que esta relación es todavía mejor en determinados subgrupos, como el de los pacientes con angina inestable⁴³⁶. También en este sentido, Heesch et al han demostrado una mejor relación coste-eficacia del abciximab como coadyuvante a la angioplastia coronaria en pacientes con angina inestable y niveles elevados de troponina T^{437, 546-547}. Recientemente, basándose en los resultados del ensayo PRISM-PLUS³⁹⁹, se ha descrito que el tratamiento con tirofiban disminuye los costes netos del manejo de pacientes con síndromes coronarios agudos⁴³⁸.

El estudio TACTICS-TIMI 18⁴³⁹ evaluará entre otros, los aspectos económicos de una estrategia conservadora frente a una estrategia intervencionista en pacientes con angina inestable e infarto no Q tratados con una terapia óptima que incluirá AAS, heparina y tirofiban. El resultado de éste y de otros estudios que ayuden a definir subgrupos de pacientes que puedan obtener un mayor beneficio puede conducir al uso selectivo de inhibidores de la GP I Ib/IIIa plaquetaria para optimizar así esta relación coste-eficacia⁴⁴⁰.

1.9.12 Evidencias en el uso de los bloqueadores de los receptores GP I Ib/IIIa en los síndromes coronarios agudos

En primer lugar, a diferencia de los antitrombóticos directos, estos fármacos han demostrado ser eficaces en mejorar el pronóstico de los pacientes con síndromes coronarios agudos. Los estudios realizados hasta el momento han demostrado un claro beneficio con un perfil aceptable de seguridad. De manera global, se han ensayado en 32.735 pacientes (ensayos de angina inestable e infarto no Q y de intervencionismo coronario) demostrando una reducción significativa en la incidencia de muerte e infarto de miocardio no fatal a los 30 días (RR = 0,79; IC del 95%, 0,73-0,85); $p < 109$)³⁷². Aunque el beneficio obtenido haya sido mayor en los estudios de intervencionismo coronario que en los estudios clínicos, análisis recientes evidencian que existe ya beneficio precoz con estos fármacos en pacientes con angina inestable e IAM no Q tratados médicamente y que, de manera adicional, la inhibición de los receptores I Ib/IIIa protege de las complicaciones asociadas al intervencionismo coronario en estos pacientes⁴⁴¹. Sin embargo, el beneficio obtenido sobre la mortalidad y el infarto es modesto (reducción del 15%) lo que, junto con el potencial riesgo hemorrágico de estos fármacos y su elevado coste, ha impedido que su aplicación sea rutinaria y universal.

Por otro lado, la revisión de los diferentes ensayos pone de manifiesto que al menos los bloqueadores I Ib/IIIa de administración parenteral deben administrarse siempre asociados a heparina. En estos momentos se están realizando diversos estudios que comparan su eficacia con la administración concomitante de heparina fraccionada.

1.10 Ácido acetil salicílico (AAS)

El ácido acetil salicílico (AAS) viene siendo empleado en una gran variedad de enfermedades, incluyendo la prevención primaria y secundaria de la enfermedad arterial coronaria, en la angina inestable y en la enfermedad isquémica.

El AAS ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la enfermedad coronaria mediante investigación básica, observación epidemiológica y ensayos clínicos randomizados⁴⁵⁴:

- En la prevención secundaria tras IM, angina estable y revascularización coronaria.
- En síndromes isquémicos agudos tales como IM o angina inestable.
- En la prevención primaria del IM.

1.10.1 Mecanismos de acción

El contacto de las plaquetas circulantes con las placas arterioscleróticas fisuradas, ricas en fibrina, puede desencadenar una aposición de plaquetas que puede conducir a la aparición de trombosis y a accidentes vasculares oclusivos agudos tales como IM²³.

Pequeñas cantidades de AAS (75 a 100 mg/día) inactivan irreversiblemente la ciclooxigenasa de las plaquetas. La ciclooxigenasa es necesaria para la producción de tromboxano A₂, que es promotor de la agregación plaquetaria⁴⁵⁶. Así, pequeñas dosis de AAS interfieren en la síntesis de tromboxano de la plaqueta, reduciendo su agregabilidad. Sin embargo, estas pequeñas dosis de AAS no interfieren en la síntesis de prostaciclina de la célula endotelial, que es un factor inhibitorio de la agregación plaquetaria⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁸.

Esta actividad preferencial sobre la ciclooxigenasa parece producirse mediante un efecto de primer paso⁴⁵⁸. El AAS oral se absorbe en la vena porta, donde las plaquetas se exponen a concentraciones muy altas de AAS, produciendo la inhibición de la ciclooxigenasa y la síntesis de tromboxano. Luego, la sangre de la vena porta queda diluida por la sangre de otras circulaciones, llegando a la circulación general una concentración mucho más baja de AAS, sin efecto sobre las células endoteliales y sin interferir significativamente en la síntesis de prostaciclina.

Sin embargo, el efecto antitrombótico de AAS puede verse sobrepasado en circunstancias procoagulantes tales como la oclusión del vaso por ruptura de una placa arteriosclerótica⁴⁵⁸.

Además de su actividad antiplaquetaria, el AAS puede tener otros efectos beneficiosos. Los pacientes con angina estable crónica mantienen elevados los niveles de ciertas citoquinas proinflamatorias (factores macrofágicos, interleukina-1b) y de la proteína C-reactiva (PCR); El tratamiento durante seis semanas con AAS, pero no el placebo, reduce sensiblemente estos marcadores de inflamación⁴⁵⁹. En los hombres sanos, el tratamiento con bajas dosis de AAS sí bien resulta suficiente para inhibir la producción del tromboxano de la plaqueta, generalmente no reduce las concentraciones de la PCR en suero⁴⁶⁰. Del estudio de estos grupos se deduce que cuando los pacientes tienen la PCR elevada en suero, el AAS proporciona una protección significativa frente a los acontecimientos coronarios subsecuentes, sin ofrecer ventajas cuando la PCR en suero es normal⁴⁶¹.

En los pacientes con angina inestable, el AAS no altera significativamente la PCR en suero; sin embargo, el valor predictivo de la PCR parece atenuarse por el tratamiento previo con AAS, sugiriendo que modifica la respuesta inflamatoria de la fase aguda de lesión del miocardio⁴⁶². En un estudio

in vitro, el AAS inhibió la movilización del factor kappa nuclear B, correspondiendo a la reducción de la expresión de las Vcam-1 y E-selectin endoteliales⁴⁶³ y alterando la adherencia de la célula.

1.10.2 Resistencia al AAS

El efecto antiplaquetario del AAS puede no ser igual en todos los pacientes y se ha definido como resistencia al AAS. Este fenómeno puede contribuir a que algunos acontecimientos vasculares trombóticos o embólicos sucedan a pesar de dosis terapéuticas de AAS. En un estudio de 325 pacientes con enfermedad cardiovascular, 6 a 10% parecían tener resistencia a los efectos antiplaquetarios del AAS y un 24% adicional tenían una respuesta reducida⁴⁶⁴.

1.10.3 Prevención primaria

Los datos disponibles de los grandes ensayos indican claramente que el AAS reduce el riesgo de un primer IM en cerca del 50%; este hecho es la base para considerar la prevención primaria con AAS en pacientes sin una historia anterior de enfermedad coronaria, particularmente en los que presentan factores de riesgo.

Sin embargo, el riesgo absoluto de estos acontecimientos es bajo, así que el beneficio en la reducción del riesgo de un primer IM se debe contrapesar con los riesgos potenciales, tales como un posible aumento en ictus hemorrágicos.

El estudio de salud de los médicos de Estados Unidos incluyó a 22.071 médicos varones⁴⁸⁸. Una dosis a días alternos de 325 mg de AAS redujo un 44% (estadísticamente significativo) el riesgo del primer IM en esta población de poco riesgo⁴⁸⁹. Los resultados para el ictus y la mortalidad cardiovascular total eran poco concluyentes, debido a los pocos casos, aunque había una tendencia hacia un aumento en ictus hemorrágicos en el grupo de AAS (23 casos frente a 12 en el grupo del placebo, $p = 0,06$).

Se realizó un segundo análisis a los siete años de los pacientes que continuaron el uso de AAS por propia iniciativa al menos 180 días/año (60%) comparado con los que utilizaron el AAS solamente entre 0 a 13 días por año. Entre los tratados con AAS, para un IM subsiguiente, para la mortalidad cardiovascular y para la mortalidad total, el riesgo relativo fue del 0,72; 0,65 y 0,64 respectivamente. No había reducción del ictus⁴⁸⁹.

En un ensayo británico, también entre los médicos varones, no se encontró ningún efecto significativo del uso diario de AAS (500 mg), aunque el tamaño de la muestra era menor que en el ensayo de Estados Unidos (22.071 frente a 5.139 participantes, respectivamente)⁴⁹⁰.

En el ensayo de la prevención de la trombosis en el Reino Unido se utilizó un diseño 2 por 2 para evaluar el efecto de dosis bajas de AAS (75 mg diarios) y warfarina (cociente normalizado internacional 1,5) en 5.085 hombres sin una historia anterior de acontecimientos cardiovasculares, pero con un riesgo elevado de enfermedad cardíaca isquémica debido a los factores de riesgo y a los antecedentes familiares⁴⁹¹. El tratamiento con AAS estaba asociado a una reducción del 20% en IM no fatal o muerte coronaria; este beneficio era debido casi enteramente a un 32% de reducción en el IM no fatal (estadísticamente significativo). Los pacientes tratados con warfarina experimentaron una reducción similar del 21%, pero a diferencia de AAS, esto era debido principalmente a una disminución de acontecimientos fatales.

El tratamiento combinado con AAS y warfarina se asoció a una reducción de 34% de la enfermedad cardíaca isquémica, pero también había un exceso de ictus hemorrágicos y de ictus fata-

les en este grupo (siete acontecimientos en el grupo de tratamiento continuado frente a uno en el grupo tratado con warfarina sola, dos casos con AAS sola y ninguno con placebo).

Los resultados de este ensayo muestran las ventajas de AAS o warfarina en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares, y sugiere que el tratamiento combinado puede presentar un beneficio incluso mayor. Sin embargo, para un riesgo bajo o en mujeres, sus efectos son dudosos. Además, pueden limitar su utilidad clínica los efectos secundarios y la carga de supervisión regular para los pacientes que reciben warfarina, además de los costes que comporta regular el INR.

El ensayo HOT (tratamiento óptimo de la hipertensión) valoró la influencia de AAS sobre los acontecimientos cardiovasculares de los pacientes hipertensos⁴⁹². En este ensayo, además de la randomización a las diversas presiones arteriales, se randomizó más de 18.000 pacientes a 75 mg/día de AAS o placebo. El AAS redujo el número de acontecimientos cardiovasculares (8,9 frente a 10,5 por 1000 pacientes-año, $p = 0,03$) y las muertes de cualquier causa (2,3 frente a 3,6 por 1000 pacientes-año, $p = 0,002$). Había un incremento del riesgo de hemorragia importante no fatal. Aunque los números eran pequeños, no parece haber influencia sobre el número de ictus o hemorragia fatales.

El estudio de prevención primaria GISSI asignó aleatoriamente 4.495 pacientes, con una media de edad de 64 años, que tenían por lo menos un factor de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, obesidad, antecedentes familiares de IM prematuro, o edad avanzada)⁴⁹³. El estudio fue interrumpido precozmente después de 3,6 años, por que las bajas dosis de AAS (100 mg/día), además del tratamiento del factor de riesgo específico, se asociaron a una tendencia hacia la reducción en el objetivo combinado primario (muerte cardiovascular, IM no fatal, o ictus no fatal) del 29% (2,0 frente a 2,8% para el placebo), se asociaron también a reducciones significativas en muerte cardiovascular (0,8 frente a 1,4%, riesgo relativo 0,56) y del total de acontecimientos cardiovasculares (6,3 frente a 8,2%).

Los tres metanálisis de los ensayos randomizados disponibles también concluyeron que el AAS era eficaz para la prevención primaria del IM, pero que se asociaba a un aumento del riesgo de ictus hemorrágico^{465, 494-496}. Como ejemplo, el AAS redujo todos los acontecimientos cardiovasculares un 15% y el IM un 30%, y había un aumento no significativo (6%) del riesgo de ictus y un aumento significativo (69%) de complicaciones hemorrágicas⁴⁹⁵. Cuando se tenían en cuenta los efectos adversos, el tratamiento con AAS era el apropiado cuando el riesgo de acontecimiento coronario era mayor o igual al 1,5% por año. El número de pacientes que era necesario tratar durante cinco años para prevenir un IM era de 77. Con riesgo de 1% acontecimientos coronarios por año, el AAS reducía su beneficio y era necesario tratar a 182 pacientes para prevenir un IM. Cuando el riesgo coronario del acontecimiento era del 0,5% por año, el AAS no ofrecía ventajas.

Cualquier recomendación para la prevención primaria con AAS debe basarse en una reducción en el riesgo de un primer IM. La decisión para recomendar la profilaxis con AAS debe ser individual, considerando el perfil cardiovascular de riesgo del paciente, las ventajas demostradas de AAS en la reducción de riesgo del primer IM, y los efectos secundarios que pueden sobrevenir^{467, 498, 477}. El AAS se recomienda en pacientes con riesgo de un primer IM superior a los posibles efectos secundarios asociados al uso a largo plazo de AAS. Esta actitud se basa en los resultados de los metanálisis⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁶. Debe considerarse la prevención primaria crónica con AAS a bajas dosis en los hombres o las mujeres de más de 50 años de edad que tienen por lo menos un factor de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria (Ej. tabaquismo, hipertensión, diabetes, nivel de colesterol alto, y antecedentes familiares de IM) y no tienen ninguna contraindicación para el AAS. Para los varones con riesgo muy elevado de presentar un acontecimiento cardio-

vascular, la combinación de bajas dosis de AAS (80 mg/día) y warfarina (INR =105) puede estar indicada. La Asociación Americana de la diabetes recomienda el AAS como prevención primaria en cualquier paciente diabético con un factor de riesgo cardiovascular adicional (Ej., tabaquismo, hipertensión, obesidad, albuminuria, hiperlipidemia, o antecedentes familiares de enfermedad coronaria) ⁴⁹⁸.

Las ventajas del uso de AAS se deben contrapesar con sus posibles efectos secundarios, el más importante es el ictus hemorrágico. En un metanálisis de 16 ensayos que incluían 55.000 participantes tratados con AAS a una dosis media de 273 mg/día durante un seguimiento de aproximadamente tres años, la incidencia absoluta de ictus hemorrágico era de 12 casos por cada 10.000 personas ⁴⁹⁹. Sin embargo, los beneficios eran mucho mayores; las reducciones en el IM y en el ictus isquémico eran 137 y 39 casos por cada 10.000 personas, respectivamente. Sin embargo, el riesgo puede ser mayor que cualquier beneficio potencial cuando el AAS se administra a las personas asintomáticas sin factores de riesgo, en la prevención primaria ⁵⁰⁰.

A pesar del beneficio demostrado de AAS en pacientes con enfermedad coronaria, su uso sigue siendo subóptimo. El AAS sigue siendo un tratamiento poco utilizado para el IM agudo. En un estudio realizado en 1993 en más 1000 grandes hospitales de Estados Unidos, solamente el 77% de los pacientes con IM agudos recibieron AAS ⁵⁰¹. Se obtuvieron resultados similares en un estudio realizado entre 1992 y 1993 en pacientes de 65 años o mayores: solamente el 61% recibía AAS en el plazo de dos días desde el inicio de la hospitalización ⁵⁰². El uso de AAS a todos los pacientes con IM agudo ahorraría de 5.000 a 10.000 vidas cada año solo en Estados Unidos ⁴⁷⁹.

En Estados Unidos solo entre el 60 y el 84% de los pacientes hospitalizados por angina inestable o IM recibía AAS. En pacientes no ingresados con enfermedad de la arteria coronaria o diabetes aún fue prescrito con menos frecuencia ⁵⁰¹⁻⁵⁰³. Un estudio de 10.942 visitas a los cardiólogos o los médicos de asistencia primaria al cuidado de pacientes con enfermedad coronaria se encontró que, para el periodo de 1993 a 1996, el uso de AAS era del 26% ⁵⁰². El uso de AAS fue prescrito con más frecuencia por los cardiólogos que por los residentes, por los médicos de cabecera, o por los internistas (37 frente a 20, 18, y 11%, respectivamente).

1.10.4 Prevención secundaria

El tratamiento prolongado con AAS ha demostrado una reducción del riesgo de IM ulterior y de muerte vascular.

En las conclusiones del Antiplatelet Trialists Group se analizaron los resultados de los ensayos randomizados con un total superior a 54.000 pacientes de riesgo con enfermedad cardiovascular conocida (IM, ICTUS, TIA, angina inestable, angina estable, CABG, ACTP, fibrilación auricular, enfermedad valvular, y enfermedad vascular periférica. Las conclusiones fueron las siguientes:

- El AAS redujo aproximadamente un 25% el riesgo de acontecimientos vasculares ulteriores (IM no fatal, ictus no fatal, y muerte vascular).
- En términos absolutos, el AAS evitó aproximadamente 50 acontecimientos vasculares por cada 1000 pacientes con angina inestable tratados durante seis meses; 40 acontecimientos por cada 1000 pacientes con antecedentes de IM, ictus, o TIA, tratados de dos a tres años; y 20 acontecimientos por cada 1000 pacientes entre otros pacientes de riesgo tratados durante un año.

Estos beneficios eran estadísticamente significativos para los pacientes de mediana edad y mayores, hombres y mujeres, hipertensos y normotensos, así como para pacientes diabéticos y no diabéticos.

El grupo multicéntrico de estudio de la isquemia del miocardio ha evaluado la eficacia del AAS en la prevención secundaria en 936 pacientes reclutados de uno a seis meses después de un IM agudo (671 pacientes) o de un episodio de la angina inestable (285 pacientes)⁴⁶⁶. En 23 meses, el 80% de los pacientes que tomaron regularmente AAS tenían índices significativamente más bajos de mortalidad de cualquier causa (2,5 frente a 6,5%), muerte cardíaca (1,6 frente a 5,4%), y muerte cardíaca o IM no fatal (6,5 frente a 11,4%).

El régimen más extensamente evaluado en los ensayos de prevención secundaria era la “dosis media” (AAS, 75 a 325 mg/día). Ni dosis más altas de AAS, ni ningún otro régimen antiagregante resultó más eficaz que esta dosis. Los ensayos de ictus y de TIA utilizaron dosis más altas (650 a 1.300 mg/día), pero el rango más bajo de dosis (75 a 325 mg/d) aparecía igualmente efectivo en la reducción del riesgo del ictus subsiguiente⁴⁶⁷. Además, un metanálisis de los estudios que incluyeron a pacientes con antecedentes de ictus isquémico o TIA encontró que las dosis de AAS prescritas desde 75 a 1500 mg/día redujeron el riesgo de ictus en un mismo grado en todas las dosis probadas⁴⁶⁸.

Los diabéticos con enfermedad coronaria tienen una mortalidad más alta que los no diabéticos. No se ha establecido definitivamente el efecto de AAS en diabéticos, y en ocasiones se han expresado dudas en cuanto a su efecto. Sin embargo, un gran estudio observacional durante cinco años con 2.368 pacientes con diabetes del tipo II y 8.586 pacientes no diabéticos, encontró que el beneficio de AAS era mayor en los diabéticos⁴⁶⁹. Entre los pacientes con diabetes tipo II, había una reducción absoluta del 5% en la mortalidad cardíaca para los que recibían AAS (11 frente a 16%), la reducción en no diabéticos era del 2%. El tratamiento con AAS seguía siendo un predictor independiente de reducción de mortalidad.

En los años 80, la FDA de Estados Unidos aprobó la indicación de AAS en pacientes con antecedentes de IM y angina inestable⁴⁷⁵ y en varones con TIA previo⁴⁷⁶. En enero de 1997, en una reunión conjunta de la FDA y de los comités consultivos para el uso de fármacos cardiovasculares y renales, la FDA amplió la indicación al incluir la angina estable crónica, y el tratamiento a los pacientes con antecedentes de revascularización (CABG o ACTP).

La sexta conferencia de consenso del American College of Cardiology (ACC) sobre tratamiento antitrombótico recomienda AAS oral indefinidamente a todos los pacientes con angina estable crónica o con otra evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad coronaria⁴⁷⁷.

La toma diaria de AAS en dosis de 75 a 325 mg/día debe considerarse en todos los pacientes con riesgo elevado para un acontecimiento vascular subsiguiente, incluyendo angina estable crónica, antecedentes de ictus trombotico, IM previo, angina inestable o TIA. No hay evidencia de que otros agentes antiagregantes sean preferibles al AAS.

1.10.5 Infarto agudo de miocardio

El AAS ofrece beneficios indiscutibles en la fase aguda de un IM⁵⁰⁶. Tiene mejor cociente riesgo/beneficio que cualquier otro tratamiento farmacológico de utilidad demostrada en el IM agudo, y los riesgos de hemorragia o alergia son bajos.

El segundo estudio internacional de supervivencia tras infarto (ISIS-2) randomizó a 17.187 pacientes en un diseño “2 por 2” a AAS oral (160 mg diarios por 30 días), a estreptocinasa endo-

venosa, ambos agentes, o ninguna droga⁴⁷⁹. El AAS produjo una reducción altamente significativa en la mortalidad vascular a las cinco semanas (23 % de reducción), que era equivalente al efecto de la estreptocinasa (25%) y añadido cuando la estreptocinasa y el AAS fueron administrados conjuntamente (42% de reducción).

La reducción absoluta de la mortalidad era de 24 muertes vasculares por cada 1000 pacientes tratados. El AAS también se asoció a reducciones significativas en la incidencia de reinfarto no fatal (1,0 frente a 2,0%) e ictus (0,3 frente a 0,6%). En los pacientes que recibían AAS no hubo un aumento importante del riesgo de hemorragia ni de ictus hemorrágico.

El coste del tratamiento con AAS durante 30 días es muy bajo, se ha estimado que evitar una muerte en el infarto agudo cuesta solamente 13€, respecto a un beneficio similar con estreptocinasa y activador plasminógeno (tPA), cuyo costo es respectivamente 12.000€ y 88.000€⁴⁷⁹.

El AAS constituye un tratamiento de elección en el IM agudo⁴⁷⁷⁻⁴⁸⁰. Sus beneficios son evidentes en la reducción de IM subsiguiente, ictus, o muerte vascular, y con riesgos de reacciones serias bajas (hemorragia y alergia). Se debe administrar una dosis de carga mínima inicial de 162 mg durante el IM agudo, para alcanzar un efecto antiagregante inmediato. Se debe continuar con una dosis de 162 mg por día por lo menos 30 días⁴⁸¹.

1.10.6 Estudios clínicos en angina inestable.

Se han realizado múltiples ensayos clínicos evaluando la efectividad de AAS en la angina inestable, que han puesto de manifiesto un amplio beneficio para los pacientes tratados.

VA Cooperative Study

Este ensayo multicéntrico randomizado, realizado a doble ciego, comparó AAS (325 mg/día) con placebo en 1.266 varones con angina inestable. El AAS redujo la incidencia de muerte o infarto de miocardio (IM) agudo en un 51% (5,05 vs. 10,1%)⁴⁴⁹. A pesar de que el tratamiento se interrumpía después de 12 semanas, para el grupo tratado con AAS la tasa de reducción de la mortalidad se mantenía un 45% inferior tras un año de seguimiento.

Canadian Multicenter Trial

Se trata de un ensayo clínico randomizado a doble ciego, comparando cuatro regímenes de tratamiento en 555 pacientes con angina inestable: AAS (325 mg/día), sulfpirazona (200 mg/día), tratamiento combinado o placebo⁴⁵⁰. El tratamiento se inició durante los primeros 8 días que siguieron a la hospitalización y se prolongó durante 18 meses. En comparación con el grupo placebo, el AAS se asoció a un 71% de reducción en la mortalidad, y a un 51% de disminución en la incidencia combinada de muerte o IM. La reducción en el número de acontecimientos pasó del 17% al 8%, lo que significa que el beneficio fue de aproximadamente el 9%; es decir, que uno de cada 11 pacientes tratados con AAS durante dos años no presentó los acontecimientos cardiovasculares que hubiera presentado de no ser tratado con este fármaco. La sulfpirazona sola o asociada a AAS no mostró ningún beneficio.

RISC Trial

Se trata de un ensayo clínico randomizado a doble ciego, controlado con placebo que incluyó 796 pacientes con angina inestable, con dosis bajas de AAS (75 mg/día), o placebo⁴⁵¹. Comparado con el placebo, el AAS se asoció a una reducción significativa en la incidencia de muerte o IM a los 30 y

90 días de tratamiento. El beneficio absoluto fue aproximadamente del 12%. El seguimiento mostró que el beneficio del tratamiento con dosis bajas de AAS se mantenía tras un año de tratamiento⁴⁵².

PURSUIT trial

Evaluó 11.000 pacientes con angina inestable, 64% tratados con AAS dentro de las primeras dos semanas⁴⁵³. Los pacientes tratados con AAS presentaron menos infarto no Q, aunque la incidencia de muerte o IM fue superior a los 30 días (16% vs., 13%) y a los 6 meses (20% vs. 16%).

1.10.7 Efectos adversos

A las dosis recomendadas en estos estudios, los efectos adverso gastrointestinales (dispepsia, náusea, vómitos) se presentan en alrededor del 40% de los pacientes (versus 30% en el grupo placebo) y al reducir la dosis ceden los síntomas del 10% al 20% de los casos. La hemorragia gastrointestinal tiene una incidencia del 5% por año, pero la aparición de melenas francas solo alcanza un 1% por año. La hematemesis es rara y se presenta en un 0,1% de los pacientes por año.

Algunos pacientes tratados con AAS presentan agravación de la gota, debido a reducción en la excreción de uratos. El AAS puede agravar el asma y rara vez puede ser causa de reacciones anafilácticas.

1.11 Ticlopidina

El efecto de la ticlopidina sobre la función plaquetaria comienza entre las 24 y las 48 horas después del inicio del tratamiento y su máximo efecto se alcanza de tres a seis días más tarde. El estudio STAIG evaluó el uso de la ticlopidina en pacientes con angina inestable⁵¹¹. Este estudio multicéntrico randomizó a 652 pacientes con angina inestable a ticlopidina (250 mg dos veces al día) o tratamiento convencional excluyendo AAS. La ticlopidina redujo significativamente la incidencia de IM no fatal y el objetivo combinado un 46% en seis meses (muerte vascular, IM no fatal). El análisis del subgrupo de 489 pacientes con cambios electrocardiográficos isquémicos transitorios en reposo demostró un mayor beneficio (65% de reducción) en el objetivo combinado⁵¹².

A pesar del beneficio claro de la ticlopidina en la angina inestable, su eficacia relativa respecto al AAS no está establecida. Ningún ensayo ha comparado la ticlopidina con el AAS o ha determinado el papel del tratamiento combinado en el tratamiento de la angina. El efecto secundario más serio de la ticlopidina es la neutropenia, que puede ser severa y ocurre aproximadamente en el 1% de pacientes. Aparece durante los primeros tres meses del tratamiento y generalmente requiere la discontinuación inmediata del producto. No ha sido completamente aclarado el motivo de la neutropenia, pero puede existir una toxicidad directa de la médula⁵¹³. También se ha observado erupción (2%), diarrea (3%), dispepsia, disfunción hepática, y el desarrollo de bronquiolititis obliterante con neumonía organizativa (BOOP)^{512, 514}. El síndrome hemolítico urémico con púrpura trombótica trombocitopénica (TTP-HUS) es una complicación rara, cuya incidencia está entre 1 caso por 1.600 a 1 por 4.800^{515, 516}. Todos los casos ocurren en el plazo de doce semanas. Su tratamiento consiste en la interrupción de la ticlopidina y recambio del plasma.

1.11.1 Ticlopidina en la angioplastia con stent

En la angioplastia con stent y en base a datos experimentales previos, Bertrand³³⁰ demostró la seguridad y eficacia de la combinación de AAS (200 mg) y ticlopidina (500 mg), sin anticoagulación oral, con heparina solo durante el procedimiento. Este tratamiento combinado de AAS y ticlopidina debía prolongarse durante un mes. El ingreso del paciente se reducía al tiempo nece-

sario para la hemostasia del punto de punción. Este tiempo puede ser acortado por sutura arterial percutánea o por acceso radial a la angioplastia.

1.11.2 Clopidogrel

La eficacia del clopidogrel fue evaluada en múltiples estudios que incluyen el CAPRI⁴⁷⁰⁻⁴⁷⁴. De ellos destaca el ensayo CURE, en el cual se randomizó a 12.562 pacientes con angina inestable a AAS solamente (75 a 320 mg/día) o a AAS más clopidogrel (300 mg en dosis de carga seguido por 75 mg/día)⁵¹⁸. El objetivo primario era la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio o el ictus. Con un seguimiento medio de 9 meses, el tratamiento de la combinación se asoció a reducciones del objetivo primario (9,3 frente a 11,4% para solamente AAS), que eran en gran parte debidas a la reducción de infartos de miocardio (5,2 frente a 6,7%), a reducciones en la incidencia de isquemia severa y de isquemia hospitalaria refractaria (4,2 frente a 5,8%), de insuficiencia cardiaca hospitalaria (3,7 frente a 4,4%) y de la necesidad de revascularización (21 frente a 23%).

En un subconjunto de 2.658 pacientes de este ensayo (CURE PCI) que precisó una angioplastia coronaria⁵¹⁹, se pretrató a los pacientes con AAS más clopidogrel o placebo una media de seis días antes de la intervención; todos los pacientes recibieron AAS y clopidogrel durante cuatro semanas tras la intervención. El objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, o revascularización urgente en 30 días) se redujo significativamente con clopidogrel (4,5 frente a 6,4% para el placebo); este beneficio persistió hasta el final del seguimiento (un promedio de ocho meses).

La combinación de clopidogrel con AAS en el estudio CURE mostró un aumento significativo de hemorragias leves (5,1 frente a 2,4% para el AAS solamente) y graves (3,7 frente a 2,7% para el AAS solamente), pero no se registraron hemorragias mortales⁵¹⁸. El clopidogrel parece asociarse a menos complicaciones (Ej., neutropenia, TTP-HUS) que la ticlopidina.

El clopidogrel se ha equiparado en la práctica clínica a la ticlopidina. Una limitación al uso de clopidogrel es su coste, que es de cerca de 3€ por día y resulta una desventaja en un entorno de control del gasto farmacéutico. El uso de un comprimido al día de clopidogrel supone un mayor cumplimiento respecto a la necesidad de dos comprimidos al día de ticlopidina.

1.12 Inhibidores del encima de conversión (IECA)

Los inhibidores del encima de conversión (IECA) pueden ser beneficiosos en múltiples situaciones clínicas. A continuación se revisan los datos clínicos que apoyan la eficacia de los IECA en la enfermedad coronaria.

La mayoría de los estudios randomizados, controlados con placebo, han demostrado que el tratamiento con IECA iniciado en el plazo de 24 horas a 16 días tras un IM agudo (captoprilo, enalaprilo, ramiprilo, trandolaprilo o zofenoprilo), limita el aumento del volumen tele-diastólico y mejora la fracción de eyección ventricular izquierda (FE)⁵⁵⁴⁻⁵⁶⁷. El efecto del tratamiento con IECA es más notorio en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda deprimida y/o un IM de cara anterior previo.

La administración de IECA también se asocia a una mejora importante en la supervivencia de los pacientes. Los mayores beneficios se han demostrado en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda deprimida, insuficiencia cardiaca, o IM de cara anterior (se debe tratar a 20 pacientes para ahorrar una vida, o lo que es lo mismo, 50 vidas ahorradas por 1000 pacientes tratados). Se han encontrado menos ventajas en pacientes con bajos índices de riesgo (se debe tratar a 200 pacientes para ahorrar una vida; cinco vidas ahorradas por 1000 tratados).

En pacientes de alto riesgo, los beneficios derivados de otras intervenciones terapéuticas son generalmente menores que los alcanzados por los IECA. Como ejemplo, un metanálisis de los nueve ensayos randomizados más grandes que comparaban trombólisis intravenosa con placebo demostró un ahorro de 30 vidas por 1000 pacientes tratados con un trombolítico en el plazo de las primeras seis horas del inicio de los síntomas de IM. Además, el efecto de otras intervenciones es aditivo a los beneficios asociados a los IECA.

1.12.1 Pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda baja

El estudio Ventricular Enlargement (SAVE)⁵⁵⁸ randomizó en el plazo de 3 a 16 días tras un IM a 2.231 pacientes que tenían una fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$. Ninguno de los pacientes tenía insuficiencia cardiaca previa al IM. Se randomizó los pacientes a tratamiento con placebo o captoprilo (hasta 50 mg dos veces al día). Después de un promedio de 42 meses de seguimiento, el tratamiento con captoprilo, mostró una reducción de la mortalidad del 19% (20 frente a un 25% para el placebo; IC 95%; 3 a 32%), una reducción en la incidencia de insuficiencia cardiaca severa del 37% (IC 95% 20 a 50%), una reducción en la hospitalización por insuficiencia cardiaca del 22% (IC 95% 4 a 37) y una reducción en la incidencia de IM recurrente del 25% (IC 95% 5 a 40%).

Estas ventajas aparecieron para todos los grupos de pacientes, incluyendo los que recibieron otros tratamientos adicionales tales como trombolisis, AAS y/o bloqueadores beta. La reducción en IM sugiere que el tratamiento con IECA es efectivo más allá de la reducción de la sobrecarga ventricular.

Los resultados en la mortalidad y muerte súbita fueron similares a los observados en el estudio Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE)⁵⁶⁰ en el cual se randomizó a 1.749 pacientes de tres a siete días después de un IM agudo y con fracción de eyección ventricular izquierda 35% a tratamiento con trandolapril (a una dosis de 4 mg/día) o placebo. En el seguimiento de dos a cuatro años de los pacientes tratados con trandolapril, había reducciones del 25 al 30% en la mortalidad (34,7 frente a 42,3% con placebo), en la muerte súbita y en la progresión a insuficiencia cardiaca severa. Tras un seguimiento mínimo de seis años, los pacientes que recibían trandolapril tenían una esperanza de vida de 6,2 años frente a 4,6 años para el placebo⁵⁶⁸. Sin embargo, no se obtuvo ninguna reducción en la incidencia de IM ulterior.

La eficacia de los IECA en los pacientes que desarrollan insuficiencia cardiaca posterior a IM ha sido evaluada con ramiprilo (AIRE)⁵⁶¹. Este estudio randomizó a 2.006 pacientes con evidencia clínica de insuficiencia cardiaca a ramiprilo o placebo, entre los días 3º y 10º tras un IM. Después de un promedio de 15 meses de seguimiento, el ramiprilo se asoció a una disminución del 6% de la mortalidad (17 frente a 23% con placebo).

Un segundo informe del estudio AIRE observó que el ramiprilo redujo el número de pacientes que desarrollaron insuficiencia cardiaca severa resistente, con respecto al placebo (14,3 frente a 18,1%, reducción del riesgo del 23%), pero no tenía ningún efecto sobre el índice de reinfarcto o ictus⁵⁶⁹. El ramiprilo redujo significativamente el riesgo de muerte súbita en un 30%, en gran parte debido a la reducción de la insuficiencia cardiaca progresiva que ocurrió en un 45% de los pacientes que murieron súbitamente.

La mejora en la supervivencia que se asoció a ramiprilo se mantenía a largo plazo. Para los 603 pacientes que habían entrado en el estudio AIRE y que completaron el seguimiento una media de 59 meses, la mortalidad fue menor en los pacientes randomizados inicialmente a ramiprilo (28 frente a 39% con placebo, $p = 0,002$), lo que representa una reducción relativa del riesgo del 36%⁵⁶².

Mientras que las ventajas de los IECA en pacientes con la función ventricular izquierda disminuida (<40%) están bien establecidas, su utilidad en los pacientes con función izquierda preservada es menos clara. En un estudio que evaluó el efecto del ramiprilo en 35 pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda > 40% después de un primer IM con onda Q⁵⁸⁸, aunque no se observó ningún cambio en los volúmenes ventriculares izquierdos, fracción de eyección ventricular izquierda, o presión arterial, el ramiprilo produjo una reducción de la dilatación de la pared ventricular izquierda respecto al placebo. No se conoce si éste hallazgo se traduce en algún beneficio clínico.

1.12.2 Efectos anti-isquémicos

La angiotensina II puede aumentar el cociente oferta/demanda de oxígeno del miocardio, como resultado de la vasoconstricción arterial y de su actividad inotrópica. Esto sugiere que los IECA pueden tener cierta actividad antisquémica⁵⁸⁸. En el estudio con trombólisis posterior a IM (CATS), se randomizó a 244 pacientes post-IM a tratamiento con captoprilo o placebo por un año⁵⁸⁷, ambos grupos tenían un aumento equivalente del tiempo de ejercicio a los tres meses y un año, y no había diferencia en la depresión media del segmento del ST. Sin embargo, había menos acontecimientos relacionados con isquemia en el grupo del captoprilo (52 frente a 82 para el placebo). Tras la discontinuación del fármaco se encontró una tasa isquémica más alta de acontecimientos en el grupo del captoprilo, sugiriendo un fenómeno de rebote.

1.12.3 Efectos en pacientes tras infarto de miocardio

En los pacientes con infarto agudo aparecen menores beneficios en la mortalidad, 0,5% frente a 4-6%, cuando el tratamiento con IECA se inicia en el plazo de 24 horas desde el inicio del dolor torácico^{565-567, 575}. El cuarto estudio internacional de la supervivencia en el infarto (ISIS-4) y el ensayo GISSI-3 demostraron que el beneficio en la mortalidad con un IECA comienza poco después de que se inicie el tratamiento y persiste tras un año de seguimiento^{565, 575}.

El ISIS-4 randomizó a 58.050 pacientes sin hipotensión persistente a captoprilo (dosis inicial de 6,25 mg que se aumentó hasta 50 mg dos veces al día) o placebo, en un plazo de 24 horas después del IM⁵⁶⁷. El tratamiento con captoprilo se asoció a una reducción proporcional significativa del 7% de la mortalidad a las cinco semanas, que persistió tras 12 meses; el beneficio absoluto a los 12 meses era del 0,5% (12 frente a 12,5% en el grupo placebo). Sin embargo, la mejora se limitó sobre todo a los IM de cara anterior y era mayor en pacientes con IM previo o insuficiencia cardiaca. Una hipotensión considerada lo bastante severa como para requerir la interrupción del tratamiento del estudio ocurrió en el 0,5% de los casos, pero no afectó la morbilidad o mortalidad.

En GISSI-3, 19.000 pacientes fueron randomizados a lisinopril (dosis inicial de 5 mg seguida por 10 mg/día) o placebo, en el plazo de las primeras 24 horas⁵⁷⁵. El cociente de las probabilidades para el objetivo combinado de mortalidad y disfunción ventricular severa era 0,90 en el grupo del lisinopril (10% de reducción relativa). Estos beneficios fueron demostrados en una población de pacientes que recibía otros tratamientos post-IM: trombólisis (72%); betabloqueadores (31%); y AAS (84%).

Fueron similares los resultados en el ISIS-4, el tratamiento precoz con lisinopril, a pesar de la discontinuación del fármaco después de seis semanas, produjo un beneficio continuado por seis meses⁵⁷⁶. Los pacientes que habían recibido lisinopril tenían una incidencia más baja de muerte o de disfunción ventricular izquierda severa a los seis meses respecto de los que no habían sido tratados (18 frente a 19%, $p = 0,03$). Sin embargo, el beneficio de los IECA sobre la mor-

talidad fue más manifiesto en pacientes con diabetes, que eran cerca del 15% de la población del estudio (13 frente a 16% en seis meses)⁵⁷⁷. Tras un seguimiento de cuatro años, las curvas de supervivencia seguían siendo paralelas, pero había desaparecido la diferencia significativa en mortalidad a favor del lisinopril (21 frente a 22 para el placebo); la mayor parte del beneficio seguía siendo para los diabéticos y especialmente si tenían un IM previo de pared anterior⁵⁷⁸.

Aproximadamente la mitad de los ecocardiogramas de los pacientes se obtuvieron entre las seis semanas y los seis meses⁵⁷⁹. Aunque el lisinopril no afectó la fracción de eyección ventricular izquierda, previno de un aumento en los volúmenes ventriculares izquierdos a las seis semanas en pacientes con infartos grandes afectando por lo menos el 27% de la pared ventricular izquierda, con movimiento discinético de la pared. Los pacientes con infartos pequeños no demostraron ninguna dilatación en seis meses.

El efecto del tratamiento con IECA en los pacientes con infarto de la pared anterior fue estudiado en el ensayo Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE)⁵⁶³. Se randomizó a zofenopril o placebo un total de 1.556 pacientes con un IM de la pared anterior y presión arterial sistólica mayor de 100 mm Hg, que no recibieron tratamiento trombolítico en el plazo de 24 horas desde el inicio del dolor torácico. La dosis inicial de zofenopril fue de 7,5 mg y fue doblada progresivamente cada 12 horas hasta que llegó a 30 mg. A las seis semanas, la incidencia de mortalidad o insuficiencia cardíaca severa se redujo de 10,6% en el grupo placebo y a 7,1% en el grupo del zofenopril. Después de un año, la tasa de mortalidad seguía siendo significativamente más baja en el grupo del zofenopril (10 frente a 14%), lo que representó un beneficio absoluto del 4%.

Un metanálisis de tres ensayos (SAVE, AIRE y TRACE) en los cuales se administró un IECA a 5.966 pacientes tras un infarto agudo de miocardio durante una media de 31 meses encontró los siguientes beneficios con los IECA⁵⁹⁰: Una reducción significativa en la mortalidad (23,4 frente a 29% para el grupo control, IC 0,74). La diferencia absoluta en la tasa de acontecimientos fue del 5,7%; para evitar una muerte 15 pacientes tendrían que ser tratados durante 30 meses. Los beneficios eran evidentes desde el inicio del tratamiento, con una reducción en la mortalidad ya a las 6 semanas después de la randomización (6 frente a 7,9%).

También pudo observarse una reducción en la incidencia de reingreso por insuficiencia cardíaca (12 frente a 15,5%, RR 0,73) y en la incidencia de muerte o readmisión por insuficiencia cardíaca (31 frente a 37%, RR 0,74), y reducción en la incidencia de reinfarcto (10,8 frente a 13,2%, RR 0,80). No hay diferencia en el riesgo del ictus (4 frente a 3,7%).

En el segundo análisis de otros cuatro ensayos (Chinese Cardiac study, CONSENSUS II, GISSI-3, y ISIS-4) con 96.712 pacientes se encontró que el tratamiento con IECA redujo la mortalidad a 30 días en un 7% (7,1 frente a 7,6% para el control)⁵⁹¹.

La eficacia del tratamiento con IECA en pacientes con IM de la pared anterior tras trombólisis ha sido estudiada en varios ensayos. En el Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS) se randomizó a 285 pacientes con un IM agudo de la pared anterior, tratados con un agente trombolítico, a fosinopril (10 o 20 mg/día) o placebo en el plazo de nueve horas desde el inicio de los síntomas; el tratamiento continuó por tres meses y se siguió a los pacientes durante 24 meses⁵⁷⁰. En tres meses, en los pacientes que recibían fosinopril, los aumentos en volúmenes tele-diastólicos y tele-sistólicos ventriculares izquierdos era menor y la aparición de insuficiencia cardíaca era más reducida en comparación al placebo, pero las diferencias no eran significativas. A los dos años, el objetivo combinado de muerte o insuficiencia cardíaca clase III o IV de la NYHA era significativamente más bajo con fosinopril (18 frente a 27%).

No se observó beneficio en la mortalidad en el estudio and Thrombolysis Study (CATS) que evaluó en 298 pacientes el uso de captoprilo en el plazo de seis horas después de la trombolisis⁵⁶⁴. Sin embargo, este estudio encontró que el tratamiento precoz con captoprilo redujo la aparición de dilatación ventricular y disminuyó la incidencia de insuficiencia cardiaca al año. Estos beneficios eran mayores en pacientes con IM de tamaño mediano de la pared anterior, incluso cuando había una estenosis residual de la arteria relacionada con el infarto⁵⁷¹.

Los resultados negativos del tratamiento precoz con un IECA en los pacientes tratados con trombolíticos en los estudios antedichos pudieron ser debidos en parte al pequeño tamaño de la muestra. Un metanálisis evaluó los tres ensayos (CATS, FAMIS, y CAPTIN) incluyendo a 845 pacientes para quienes se habían recogido los datos ecocardiográficos⁵⁷². El tratamiento precoz con un IECA no afectó significativamente el índice sistólico o el diastólico respecto al placebo; sin embargo, el análisis del subconjunto de los pacientes que no pudieron alcanzar la reperfusión, mostró que la dilatación ventricular se redujo significativamente.

1.12.4 Efecto en la arritmia

Aunque no hay evidencia que los IECA tienen efectos antiarrítmicos directos, pueden reducir la arritmia auricular y ventricular por el bloqueo del sistema renina-angiotensina, mediante una reducción de la tensión ventricular y auricular de la pared, con una interferencia en las corrientes iónicas, una estabilización de las concentraciones de electrolitos del suero y una disminución del tono contráctil, como consecuencia de la función ventricular izquierda mejorada.

1.12.4.1 Arritmia ventricular

En un subestudio del ISIS-4 que incluyó a 304 pacientes, la arritmia ventricular era significativamente menos frecuente entre los días 3 y 14 en los pacientes tratados con captoprilo respecto al placebo⁵⁸⁰. Además, el número de pacientes con más de 10 extrasístoles ventriculares por hora entre los días 3 y 14 disminuía con captoprilo (7,3 frente a 14,4% y 7,3 frente a 14,8% respectivamente). Sin embargo, el tratamiento con captoprilo no redujo la frecuencia de arritmia ventricular compleja o los episodios de la taquicardia ventricular.

También sugieren un efecto antiarrítmico los datos del estudio VHeFT II que randomizó a 806 varones con insuficiencia cardiaca a hidralacina/dinitrato de isosorbida o enalaprilo⁵⁸¹. Después de dos años, la tasa de mortalidad era significativamente menor en el grupo del enalaprilo (16 frente a 25%, $p = 0,016$); siendo este beneficio atribuible a una reducción de la incidencia de muerte súbita.

Otro posible mecanismo de inhibición de la arritmia ventricular por los IECA puede ser la prevención del remodelamiento y de la dilatación ventricular izquierda. Un estudio de 58 pacientes con disfunción ventricular izquierda tras IM, por ejemplo, concluyó que los pacientes randomizados a placebo tenían un aumento significativo de arritmia ventricular a los seis meses, mientras que los que recibían captoprilo tenían una reducción significativa en la arritmia⁵⁸². Los volúmenes tele-sistólico y tele-diastólico ventriculares izquierdos estaban aumentados significativamente a los seis meses en pacientes con arritmia ventricular. Un aumento en el volumen tele-diastólico ventricular izquierdo era un predictor independiente de arritmia ventricular en el grupo placebo.

1.12.4.2 Fibrilación auricular

Los IECA pueden reducir la incidencia de fibrilación auricular. La justificación viene del estudio TRACE con 1.577 pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida después de

un IM, en ritmo sinusal en el momento de la randomización, que fueron tratados con trandolapril o placebo⁵⁸³. Después de un seguimiento de dos a cuatro años, la incidencia de fibrilación auricular, documentada en un ECG durante por lo menos una de las visitas del paciente, era más baja con trandolapril que con placebo (2,8 frente a 5,3%, cociente de riesgo 0,45). Aunque el mecanismo responsable de este efecto no está claro, un estudio animal encontró que la inhibición de la angiotensina II con captopril o candesartán (un antagonista del receptor de la angiotensina II), prevenía el remodelamiento eléctrico auricular durante el establecimiento de un ritmo auricular rápido; el remodelamiento eléctrico promueve la perpetuación de la fibrilación auricular⁵⁸⁴.

1.12.4.3 Efecto sobre muerte súbita

Los IECA mejoran la función ventricular izquierda y reducen la incidencia de insuficiencia cardíaca, el riesgo de IM recurrente y la mortalidad cardiovascular. En gran parte este efecto se debe a la mejora de la insuficiencia cardíaca congestiva. Otro componente de la reducción de la mortalidad cardiovascular es un menor riesgo de muerte súbita. Un metanálisis de 15.104 pacientes encontró que el tratamiento con IECA redujo el riesgo de mortalidad total y cardiovascular (RR 0,82) y muerte súbita (RR 0,80)⁵⁸⁵. Hay varios mecanismos que pudieron contribuir a la reducción de la muerte súbita, incluyendo una reducción en la actividad contráctil, una reducción del remodelamiento ventricular y de la dilatación y una disminución de la incidencia de IM recurrente.

1.12.5 Interacción con el AAS

El AAS debería administrarse a todos los pacientes sin una contraindicación después de un IM agudo. Sin embargo, ha existido recelo respecto a la posible interacción negativa del AAS y los IECA. Un efecto importante (por lo menos de algunos IECA), es que debido a la inhibición de la degradación de bradicinina pueden estimular la síntesis de prostaglandina. Como el aumento en la síntesis de prostaglandina es inhibido por el AAS, no se sabe con certeza si el efecto del AAS reduce el beneficio de los IECA. Hay datos contradictorios al respecto.

Las observaciones siguientes apoyan la idea de que el AAS no interfiere con el efecto de los IECA:

- El ensayo SAVE, en el que se comparó el captopril al placebo en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática, el beneficio del captopril no varió por la presencia o ausencia de tratamiento con AAS⁵⁸⁸.
- Resultados similares mostró el estudio Bezafibrate Infarction Prevention Study, en el que la mortalidad a los cinco años en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria que fueron tratados con el IECA era menor en los pacientes también tratados con AAS (19 frente a 27%, $p < 0.001$)⁵⁸⁹.
- El ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group revisó los datos de 12.763 pacientes incluidos en tres ensayos randomizados y encontró que los beneficios de los IECA eran independientes del uso de AAS⁵⁹⁰.
- La revisión de cuatro ensayos con un total de 96.712 pacientes (CAST-Chinese Cardiac study, CONSENSUS II, GISSI-3, and ISIS-4)⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷ que recibieron un IECA (captopril, enalapril o lisinopril) en el plazo de 36 horas tras el infarto agudo no encontró ninguna diferencia en la reducción en la mortalidad asociada al IECA a 30 días, con o sin trata-

miento concomitante con AAS (6 frente a 10%)⁵⁹¹. El tratamiento con AAS simultáneo con IECA no tenía ningún efecto en la incidencia de insuficiencia cardiaca, de reinfarcto, o de ictus), ni de hipotensión o disfunción renal.

Sin embargo, otros ensayos encontraron que el AAS pudo interferir con los efectos de los IECA.

- El ensayo CONSENSUS II, en el cual enalapril intravenoso fue comparado al placebo, vió en un análisis retrospectivo que el tratamiento con AAS suprimió el beneficio de los IECA, dando lugar a una reducción de la supervivencia de cerca de 1,5% en seis meses⁵⁹².
- El ensayo GUSTO-I, que evaluó la trombólisis en pacientes con IM, y el ensayo EPILOG, que evaluó abciximab en angioplastia, vió un aumento de la mortalidad con el uso combinado de AAS y un IECA (AAS solo 3,3 frente a 1,6%, CR 2,2 p = 0,001, en GUSTO-I y 3,7 frente a 1,2%, CR 1,2 p<0.001, en EPILOG)⁵⁹³.

No está claro cómo interpretar estos resultados contradictorios de análisis retrospectivos, puesto que los estudios eran muy distintos. El CONSENSUS II no demostró un beneficio de los IECA, sugiriendo que el tratamiento intravenoso muy precoz tras infarto pudo ser perjudicial por causar hipotensión⁵⁹⁵, mientras que el tratamiento con IECA se limitó a pocas semanas en el GISSI-3 y ISIS-4. Actualmente, no limitamos el uso de los IECA en los pacientes que también reciben AAS.

1.12.6 Combinación con un bloqueador del receptor de la angiotensina II

Aunque se ha utilizado la combinación de un IECA con un antagonista del receptor de la angiotensina II en pacientes con insuficiencia cardiaca, el papel de esta combinación en el IM agudo es incierto. Los datos animales y clínicos sugieren que la combinación de un IECA y un antagonista del receptor de la angiotensina II quizás sea más eficaz para atenuar la remodelación post infarto que un fármaco solo o el placebo^{573, 574}. Un estudio randomizó a 99 pacientes con sospecha de infarto anterior a captoprilo más placebo o captoprilo más losartán. Los 23 pacientes adicionales recibieron solamente losartán⁵⁷³. Después de tres meses, los pacientes que recibían tratamiento con la combinación tenían un volumen sistólico ventricular izquierdo significativamente más pequeño y una tendencia hacia una fracción de eyección ventricular izquierda mayor comparado con los que recibían solo captoprilo o solo losartán.

1.13 Beta bloqueantes

Los bloqueadores beta han sido utilizados en una gran variedad de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la enfermedad cardiaca isquémica, la insuficiencia cardiaca congestiva y las arritmias. La AHA/ACC Task Force on Practice Guidelines ha publicado las recomendaciones de tratamiento farmacológico en pacientes con angina estable crónica⁵⁹⁴. Hoy, los bloqueadores beta siguen siendo un tratamiento de primera línea en la angina estable crónica, particularmente en la angina inducida por el esfuerzo. En adelante nos centraremos en revisar las indicaciones soportadas por ensayos clínicos en pacientes con angina.

1.13.1 Mecanismo de la acción

Los efectos fisiológicos de las catecolaminas y el de la noradrenalina están mediados por la activación tanto de los receptores alfa adrenérgicos como de los receptores beta. Los bloqueadores beta actúan de forma competitiva con las catecolaminas por unirse a estos receptores.

Hay por lo menos tres tipos distintos de receptores beta⁵⁹⁵⁻⁵⁹⁷:

- β_1 , se encuentran sobre todo en el corazón. La activación de estos receptores da lugar a un aumento en el ritmo cardíaco, en la contractilidad, en la conducción aurículo-ventricular (AV), y producen una disminución del periodo de excitabilidad del nodo AV.
- β_2 , son predominantes en el músculo liso bronquial y en las arteriolas. La activación de estos receptores da lugar a vasodilatación y a broncodilatación.
- β_3 , se encuentran en el tejido adiposo y en el corazón. La activación de estos receptores puede mediar la termogénesis inducida por catecolaminas y puede reducir la contractilidad cardíaca⁵⁹⁶⁻⁵⁹⁷.

1.14.1.1 Adaptación de receptores beta

La densidad de receptores es un proceso dinámico que puede cambiar bajo determinadas condiciones fisiológicas. El tratamiento crónico con bloqueadores beta conduce a un aumento en la densidad de los receptores⁵⁹⁸. Esta adaptación puede ser clínicamente importante, puesto que la interrupción súbita del bloqueador beta puede dar lugar a una hipersensibilidad transitoria a las catecolaminas con la aparición de un fenómeno de rebote, pudiendo precipitar angina, infarto de miocardio, o muerte^{599, 600}; estas complicaciones pueden ocurrir incluso en pacientes sin enfermedad coronaria evidente⁶⁰⁰.

La probabilidad de desarrollar un fenómeno de rebote depende de la relación entre la proporción de receptores que se liberan del bloqueador beta y la capacidad de autorregulación del número de receptores (esto último precisa un período de 24 a 36 horas)⁶⁰¹. Así, es más probable un estado hiperadrenérgico con los fármacos de acción corta (por ejemplo propanolol), puesto que persistirá el exceso de receptores después de que haya desaparecido el efecto del antihipertensivo⁶⁰¹. Se pueden aplicar consideraciones similares al uso de clonidina, un agonista alfa-2-adrenérgico de acción corta.

1.13.2 Efectos cardiovascular de los bloqueadores beta

En pacientes con angina estable, los efectos favorables del bloqueo beta se deben a una reducción en la demanda miocárdica de oxígeno. La demanda miocárdica de oxígeno depende directamente de la frecuencia cardíaca, de la fuerza de contracción, y de la tensión de la pared ventricular izquierda, cada una de las cuales queda disminuida por el bloqueo beta. La disminución de la tensión de la pared es mediada por la acción antihipertensiva de estos fármacos.

La disminución de la frecuencia cardíaca se produce por reducción del efecto estimulador de los simpaticomiméticos, que en circunstancias normales aceleran el ritmo cardíaco (por ejemplo con el ejercicio o la tensión)⁶⁰². Los bloqueadores beta que tienen una cierta actividad simpaticomimética intrínseca, pueden llegar a hacer aumentar el ritmo cardíaco en reposo. Sin embargo, siguen siendo eficaces en el tratamiento de la angina porque reducen el ritmo cardíaco durante el ejercicio.

En pacientes con angina, los efectos inotrópicos negativos de los bloqueadores beta reducen el consumo de oxígeno miocárdico. Sin embargo, la reducción de la función sistólica ventricular izquierda en reposo y durante el ejercicio puede excepcionalmente precipitar una insuficiencia cardíaca congestiva⁶⁰³. Así, en pacientes con disfunción sistólica conocida, los bloqueadores beta se deben iniciar con precaución. También es importante notar que muchos pacientes con disfunción sistólica pueden presentar un beneficio a largo plazo con el tratamiento bloqueador beta.

Los bloqueadores beta pueden reducir el flujo coronario de sangre⁶⁰⁴. Sin embargo, este efecto potencialmente perjudicial está limitado por la reducción del ritmo cardíaco (que facilita la perfusión coronaria al prolongar la diástole) y que reduce la demanda de oxígeno del miocardio. Los bloqueadores beta también pueden exacerbar el vasoespasma coronario en pacientes con angina variable⁶⁰⁵.

1.13.3 Características farmacológicas

Están disponibles diferentes bloqueadores beta para uso clínico. Las características más importantes que deben ser consideradas al elegir un agente en particular son: cardioselectividad, actividad simpaticomimética intrínseca, y actividad de bloqueo adrenérgico alfa.

1.13.3.1 Cardioselectividad

Cardioselectividad se refiere a la capacidad de bloquear preferencialmente el receptor β_1 . Los bloqueadores beta no selectivos tienen igual afinidad para el receptor β_1 que para el β_2 , mientras que los agentes cardioselectivos inhibirán sobre todo los receptores β_1 produciendo menor inhibición en los receptores β_2 . La cardioselectividad es una característica relativa y los bloqueadores cardioselectivos pueden llegar a producir un bloqueo β_2 importante a dosis máximas que a veces son necesarias para tratar la angina⁶⁰⁶.

1.13.3.2 Actividad simpaticomimética intrínseca

Algunos bloqueadores beta, por ejemplo el acebutolol y el pindolol, tienen actividad simpaticomimética intrínseca (ISA), proporcionando un estímulo beta débil en reposo y actuando como bloqueadores beta típicos cuando la actividad simpática es alta⁶⁰⁷.

1.13.3.3 Bloqueo de la actividad alfa adrenérgica

Labetalol y carvedilol bloquean los receptores beta y alfa; reduciendo las resistencias vasculares periféricas y coronarias.

1.13.3.4 Efectos adversos de los bloqueadores beta

Los bloqueadores beta son generalmente bien tolerados por los pacientes con angina estable. Sin embargo son conocidos los efectos secundarios potenciales que pueden limitar su uso. Los más frecuentes incluyen⁶⁰⁸:

- Disminución del ritmo cardíaco, reducción de contractilidad y freno del sistema de conducción del nodo AV.
- Broncoconstricción, debido al bloqueo del receptor β_2 , más frecuente con agentes no cardioselectivos pero también posible con altas dosis de agentes cardioselectivos.
- Empeoramiento de la sintomatología de la enfermedad vascular periférica o del fenómeno de Raynaud.
- Fatiga, que puede ser debida a la reducción del volumen cardíaco o a los efectos directos sobre el sistema nervioso central.
- A nivel del sistema nervioso central los efectos secundarios que pueden aparecer incluyen depresión, pesadillas, insomnio y alucinaciones.
- Pueden producir impotencia.

1.13.4 Eficacia de los bloqueadores beta en la angina estable

Todos los bloqueadores beta, sin importar sus características farmacológicas, son igualmente eficaces en el tratamiento de la angina estable. Mejoran la capacidad de ejercicio, reducen la depresión del segmento ST inducida por el ejercicio, disminuyen la frecuencia de episodios anginosos, y disminuyen las necesidades de nitroglicerina sublingual.

1.13.4.1 Agentes no selectivos

El propranolol es el bloqueador beta más extensamente empleado en el mundo y reúne el más extenso soporte clínico en la angina.

Se demostró su eficacia a largo plazo en un estudio con 63 pacientes con angina estable severa que fueron tratados con propranolol durante cinco a ocho años⁶⁰⁹. Se produjo un 50% de reducción en los episodios anginosos en el 84% de los pacientes. Los pacientes sin respuesta tenían una mortalidad cuatro veces mayor. No había evidencia de taquifilaxia al bloqueo beta.

La dosis del fármaco es importante en la respuesta de los pacientes con angina. Generalmente, las dosis diarias de entre 160 y 320 mg de propranolol son adecuadas⁶¹⁰.

1.13.4.2 Fármacos cardioselectivos

Los bloqueadores beta cardioselectivos (los más utilizados son atenolol y metoprolol) ofrecen la ventaja potencial de no interferir con la broncodilatación o vasodilatación periférica. Este efecto selectivo se puede perder en las altas dosis necesarias para tratar la angina⁶⁰⁶.

El atenolol y el metoprolol han demostrado ser tan eficaces como el propranolol (y mejores que el placebo) en la reducción de episodios anginosos, en la reducción de la necesidad de nitroglicerina sublingual y en el aumento de la capacidad de ejercicio⁶¹¹⁻⁶¹³. Además, el atenolol puede administrarse dos veces al día, lo que reduce el número de tomas respecto a otros productos⁶¹².

La eficacia del metoprolol también ha quedado demostrada en el estudio International Multi-center Angina Exercise (IMAGE) study, que randomizó a 280 pacientes con angina estable crónica a seis semanas de tratamiento con preparaciones de liberación retardada de metoprolol (200 mg/día) o nifedipino (20 mg /dos veces al día)⁶¹⁴. El metoprolol redujo la frecuencia de angina y aumentó el tiempo de ejercicio necesario para inducir una depresión de 1 mm del segmento ST. Además, el aumento en la duración del ejercicio era mayor que la obtenida con nifedipino (70 frente a 43 segundos, $p < 0,05$).

Es importante el uso de la dosis apropiada. Un estudio comparó con el placebo la dosificación una vez al día de 25, 50, 100, y 200 mg de atenolol, en pacientes con angina⁶¹⁵. Todas las dosis eran más eficaces que el placebo en la reducción de la angina y de la necesidad de nitroglicerina sublingual, sin embargo, solamente dosis de 100 y 200 mg eran eficaces en el aumento de la capacidad de ejercicio.

1.13.4.3 Agentes con actividad simpaticomimética intrínseca

Pindolol y acebutolol fueron tan eficaces en la angina como los demás bloqueadores beta pero con la ventaja potencial de causar menos depresión de la función cardiaca. Un estudio, por ejemplo, comparó la eficacia del propranolol y el pindolol en 52 pacientes con angina estable⁶¹⁶. Ambos agentes eran igualmente eficaces en controlar la angina, pero el pindolol causó menos

bradicardia y menor disminución de la función ventricular izquierda. En otro estudio, el pindolol (comparado con el propranolol) produjo menos bradicardia en reposo y a niveles bajos de ejercicio produjo un ritmo cardíaco más alto, mayor volumen cardíaco y un mayor consumo de oxígeno⁶⁰⁷. Estas diferencias desaparecieron en índices superiores de ejercicio.

1.13.4.4 Agentes con actividad alfa bloqueante

El carvedilol es un bloqueador beta no selectivo que tiene propiedades vasodilatadoras como resultado del antagonismo selectivo alfa-1. Un estudio de 122 pacientes con angina estable crónica encontró que el carvedilol, a dosis de 25 a 50 mg dos veces al día, era superior al placebo, aumentando el tiempo de ejercicio para producir angina o una depresión de 1 mm del segmento ST durante la prueba de esfuerzo⁶¹⁷. No había diferencia en la frecuencia de efectos secundarios respecto al placebo.

1.13.4.5 Mejora de la supervivencia en pacientes de riesgo elevado

Además del control de los síntomas de la angina, los bloqueadores beta pueden mejorar la supervivencia de los pacientes con enfermedad coronaria estable (considerada un importante factor de riesgo de acontecimientos cardíacos). Un estudio, por ejemplo, evaluó a 2.723 pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente, 911 de los cuales recibían un bloqueador beta⁶¹⁸. En los pacientes tratados con bloqueador beta, la mortalidad total y la mortalidad cardíaca a los tres años se redujeron significativamente (una reducción de 44 y 42% en el grupo control). El análisis multivariado mostró que la administración de bloqueadores beta era un factor independiente para la mejora de la supervivencia. Estos beneficios fueron observados sobre todo en pacientes con una historia de infarto de miocardio, o con capacidad funcional limitada y en los ancianos.

1.14 Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio, o bloqueadores del canal del calcio, son un grupo heterogéneo de fármacos empleados en muy diversas patologías cardiovasculares tales como angina estable, angina vasoespástica, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica, y arritmias supraventriculares.

A continuación se revisarán las principales evidencias de la eficacia de los bloqueadores del canal del calcio en el tratamiento de la angina estable. La AHA/ACC ha publicado pautas terapéuticas para el tratamiento de la angina que incluyen a los antagonistas del calcio⁵⁹⁴.

1.14.1 Mecanismo de acción

La entrada de calcio en la célula muscular (miocito) inicia una serie de acontecimientos que concluyen con la contracción. La entrada de calcio en el espacio intracelular permite que este se una a la troponina, y se forme el complejo calcio-troponina. Este complejo puede interactuar con la actina y producir el deslizamiento de una fibra sobre la otra. La secuencia de sucesos es igual en todos los tipos de células musculares, con la salvedad de que en las fibras lisas vasculares, el complejo calcio-calmodulina sustituye al complejo calcio-troponina y permite la interacción entre la actina y la miosina.

Los bloqueadores del canal del calcio bloquean la entrada rápida de calcio en los miocitos y en las células lisas vasculares. Los agentes disponibles bloquean los receptores de tipo L del canal del calcio, aumentando el umbral de activación de las células cardíacas.

El efecto neto del bloqueo de los canales del calcio en la fibra lisa vascular es la vasodilatación; con descenso de la presión arterial y reducción del trabajo cardiaco, justificando su eficacia en el paciente con angina.

Los bloqueadores del canal del calcio disponibles se pueden clasificar en cuatro grupos basados en diferentes estructuras químicas:

- dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino, nicardipino, nitrendipino y otros).
- verapamilo, con estructura similar a la papaverina.
- diltiazem, un derivado de la benzotiazina.
- bepridilo, un bloqueador no específico del calcio que se utiliza raramente.

Estas familias tienen diversos mecanismos de acción, produciendo distintos efectos sobre la función cardiovascular y asociándose a efectos secundarios diferentes.

1.14.1.1 Dihidropiridinas

Las dihidropiridinas tienen las siguientes acciones:

- Bloqueo de los canales lentos del calcio de forma dosis-dependiente^{620, 621}.
- Tienen una mayor selectividad para el músculo liso vascular que para el miocardio, siendo el grupo con efectos vasodilatadores más potentes. Producen vasodilatación de las arterias coronarias, reducen la resistencia coronaria, incrementan el flujo coronario y puede estimular el desarrollo de colaterales coronarias^{622, 623}. La vasodilatación y el aumento en el flujo de la sangre coronaria resultan del bloqueo a la entrada de calcio celular pero también del aumento de los niveles de óxido nítrico y bradicinina⁶²⁴.
- Producen una respuesta beta-adrenérgica refleja potente, haciendo clínicamente insignificante cualquier potencial efecto inotrópico o cronotrópico negativo. Esta respuesta adrenérgica produce con frecuencia una taquicardia refleja⁶²⁵.

Estas acciones determinan el perfil de efectos secundarios de las dihidropiridinas y de las situaciones clínicas en las cuales deben o no deben ser utilizadas. El nifedipino con vida media corta, tiene una incidencia relativamente alta de efectos secundarios adversos, incluyendo edema periférico (no relacionado con la insuficiencia cardiaca), enrojecimiento facial, dolores de cabeza y mareo, causados por la vasodilatación periférica. Estos síntomas son menos frecuentes con dihidropiridinas de efecto más prolongado, también llamados de segunda generación, por ejemplo amlodipino y nicardipino.

Deben considerarse varios problemas potenciales al utilizar una dihidropiridina en un paciente con angina.

- El nifedipino puede exacerbar la isquemia de algunos pacientes como consecuencia de una taquicardia refleja, por lo que debe evitarse su uso en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio (IM).
- Las dihidropiridinas tienen un efecto inotrópico negativo muy débil. Sin embargo, deben utilizarse con la precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca severa.

1.14.1.2 Verapamil

El verapamilo tiene efectos fisiológicos diferentes de las dihidropiridinas, debido a una interacción distinta con los canales del calcio. El verapamilo es eficaz en la angina porque disminuye la demanda de oxígeno del miocardio, actuando como un inótropo y cronótropo negativos y reduciendo la presión arterial sistémica. Debido a su actividad inotrópica negativa puede exacerbar la disfunción ventricular. Este efecto se acentúa en pacientes que también se tratan con un beta bloqueante (una combinación que debe utilizarse con precaución). El verapamilo también retrasa la conducción cardiaca, un efecto que puede ser peligroso en pacientes con síndrome del seno enfermo o bloqueo aurículo-ventricular.

El verapamilo es un vasodilatador mucho menos potente que las dihidropiridinas. Consecuentemente, los efectos secundarios tales como dolor de cabeza, enrojecimiento facial, edema periférico, y mareo son menos frecuentes.

1.14.1.3 Diltiazem

El diltiazem tiene características intermedias entre las dihidropiridinas y el verapamilo. El diltiazem es un vasodilatador coronario potente pero arterial periférico suave, mejorando la perfusión coronaria de los vasos epicárdicos, las colaterales, y el miocardio normal e isquémico, así como reduciendo la presión arterial media^{626, 627}.

Puede disminuir la automaticidad del nodo AV y prolongar el tiempo nodal de conducción, pero este efecto es menos marcado que para el verapamilo.

El diltiazem no es un inótropo negativo. El efecto neto del diltiazem puede ser algo mejor tolerado que el de los otros bloqueadores del canal del calcio, puesto que no es ni un potente vasodilatador ni un potente depresor del miocardio.

1.14.2 Eficacia de los bloqueadores del canal del calcio en la angina estable

Todos los bloqueadores del canal del calcio son eficaces en el tratamiento de la angina estable⁶²⁸. Sin embargo, el nifedipino, de acción corta, ve limitada su utilización por asociarse a una taquicardia refleja que puede exacerbar la isquemia, de tal modo que no se aconseja su uso como monoterapia en la angina.

1.14.2.1 Dihidropiridinas

Múltiples estudios han demostrado la eficacia de las dihidropiridinas en la angina estable. Uno de estos estudios, por ejemplo, evaluó a 30 pacientes con angina estable crónica⁶²⁹. El nifedipino, en preparado de acción corta, redujo significativamente la frecuencia de episodios anginosos un 55%, la necesidad de nitroglicerina sublingual un 59%, y comparado al placebo produjo un incremento del tiempo de ejercicio de un 34%. Los efectos secundarios eran de carácter menor y bien tolerados.

En el mayor estudio internacional en angina de esfuerzo, el International Multicenter Angina Exercise (IMAGE), se randomizó a 280 pacientes con angina estable crónica a tratamiento durante seis semanas con formas de liberación retardada de nifedipino (20 mg dos veces al día) o metoprolol (200 mg una vez al día)⁶¹⁴. El nifedipino redujo la frecuencia de angina y aumentó el tiempo medio de ejercicio necesario para la depresión de 1 mm del segmento ST. Sin embar-

go, el aumento del tiempo ejercicio era mayor con el metoprolol (43 frente a 70 segundos, $p < 0.05$).

Las dihidropiridinas de segunda generación (por ejemplo amlodipino y nifedipino) también constituyen agentes antianginosos eficaces. El amlodipino se ha estudiado en numerosos ensayos y ha mostrado ser eficaz en aumentar la duración del ejercicio, en disminuir el número de ataques anginosos y en reducir el consumo de nitroglicerina⁶³¹. Se administra una vez al día (en una dosis de 5 a 10 mg) y es bien tolerado. Los efectos secundarios descritos en las dihidropiridinas son menos frecuentes con amlodipino⁶³¹.

El nifedipino, una dihidropiridina de acción corta, actúa con un perfil de efectos secundarios similar al nifedipino. También ha demostrado su eficacia en la angina, pero tiene especial eficacia en la angina vasoespástica (variable)⁶³².

La taquicardia refleja puede limitar la eficacia del nifedipino y, de alguna forma de todas las dihidropiridinas, en el tratamiento de la angina estable. Puede compensarse mediante su uso asociada a un bloqueador beta. La eficacia de el nifedipino más propranolol solamente fue comparado al placebo en un estudio en 16 pacientes con angina de ejercicio⁶³³. La terapia combinada disminuyó el número de episodios isquémicos determinados por la depresión del segmento ST en monitorización ambulatoria (Holter) de 48 cuando se comparaba a la monoterapia o al placebo.

1.14.2.2 Dihidropiridinas vs. verapamilo o diltiazem

Múltiples estudios en pacientes con angina estable han comparado la eficacia del nifedipino, del verapamilo y del diltiazem. Estos estudios pueden resumirse como sigue:

- Un estudio de 32 pacientes encontró que el tiempo de ejercicio mejoró desde 5,7 minutos con placebo a 8 minutos con nifedipino y hasta 10 minutos con verapamilo⁶³⁴. Los efectos secundarios incluyeron bradicardia leve con verapamilo, taquicardia leve con nifedipino, y angina en cuatro pacientes con nifedipino.
- Otro estudio de 21 pacientes diseñado a doble ciego con tratamiento cruzado demostró que el nifedipino y el diltiazem parecían ser igualmente eficaces en mejorar el tiempo de ejercicio, pero menos pacientes experimentaron reacciones adversas con diltiazem^{635, 636}.
- En un estudio mas grande, con 551 pacientes, se comparó amlodipino solo (10 mg diarios); amlodipino (10 mg diarios) más atenolol (50 mg diarios); y verapamilo en formulación de liberación retardada (480 mg diarios)⁶³⁷. Comparado al placebo, las tres estrategias mejoraron la capacidad de ejercicio y no había diferencia entre ellas en la prolongación del tiempo hasta desarrollar los síntomas con el ejercicio, en el tiempo hasta la depresión mayor de 1 mm del ST, o en el número de episodios de angina de esfuerzo que experimentaron los pacientes. Sin embargo, para disminuir frecuencia de la isquemia en el Holter (especialmente por la mañana y al mediodía), el verapamilo y la combinación del amlodipino más atenolol eran más eficaces que el amlodipino aislado.

1.14.2.3 Verapamilo

El verapamilo ha demostrado en ensayos randomizados a doble ciego y controlados con placebo que aumenta la duración del ejercicio, reduce el número de ataques anginosos y disminuye la necesidad de tabletas de nitroglicerina en pacientes con angina estable crónica^{628, 638-640}. La dosis efectiva es generalmente de 360 a 480 mg/día.

El verapamilo constituye una alternativa eficaz a los bloqueadores beta. El verapamilo y el propranolol son igualmente eficaces en prevenir episodios anginosos y en prolongar la tolerancia al ejercicio⁶⁴¹⁻⁶⁴⁴. La opción entre los dos, por lo tanto, depende en gran parte del compromiso clínico y de los efectos secundarios de cada fármaco. Las preparaciones de liberación retardada de verapamilo son igualmente eficaces pero más convenientes que la formulación regular⁶⁴⁵.

⁶⁴⁶.

1.14.2.4 Diltiazem

En estudios randomizados comparados con placebo, el diltiazem ha demostrado su capacidad de reducir la frecuencia anginosa, la necesidad de nitroglicerina, y la tolerancia al ejercicio en pacientes con angina estable crónica^{628, 647-649}. La dosis antianginosa eficaz es de 240 a 360 mg/día. Las preparaciones de liberación retardada se han de tomar dos veces al día para ser igual de eficaces⁶⁵⁰⁻⁶⁵².

El diltiazem es tan eficaz como los bloqueadores beta en el tratamiento de la angina estable crónica. Como ejemplo, en un estudio con 33 pacientes no se encontró ninguna diferencia en la eficacia entre el diltiazem y el metoprolol⁶⁵³. El diltiazem también es una alternativa segura a los bloqueadores beta, debido a su baja incidencia de efectos secundarios.

1.14.3 Tratamiento combinado con los bloqueadores beta

La combinación de un bloqueador del canal del calcio más un bloqueador beta es más eficaz que el tratamiento con cualquier fármaco aislado.

1.14.3.1 Verapamilo

El Verapamilo más un bloqueador beta puede resultar la combinación más eficaz pero se asocia a la incidencia mayor de efectos secundarios significativos debido a que las acciones inotrópicas y cronotrópicas negativas de ambas drogas son aditivas⁶⁵⁴.

1.14.3.2 Nifedipino

La combinación de nifedipino y un bloqueador beta se asocia a pocos efectos secundarios, pero también es menos eficaz que la combinación bloqueador beta y otros bloqueadores del canal del calcio⁶⁵⁵. Como ejemplo, en el estudio IMAGE ya descrito, se comparó los calcio antagonistas de acción prolongada con nifedipino y metoprolol solos o en combinación⁶¹⁴. Los pacientes recibieron la monoterapia por seis semanas y la terapia combinada por otras cuatro semanas; se realizó una ergometría de esfuerzo a las seis y diez semanas. El tiempo medio de ejercicio hasta la depresión del segmento del ST de 1 mm aumentó con la adición de una segunda droga (107 frente a 37 segundos, siendo 49 segundos con la adición de placebo). Sin embargo, el efecto anti-isquémico de la combinación fue debido sobre todo a la mejora de los pacientes que no habían respondido a la monoterapia. Un efecto aditivo verdadero solo apareció en una minoría de los pacientes (14% cuando el nifedipino fue añadido al metoprolol, y al 24% cuando el metoprolol fue añadido al nifedipino).

1.14.3.3 Amlodipino

Un estudio randomizó a 147 pacientes con angina y una prueba de ejercicio positiva (a pesar de bloqueo beta óptimo) a amlodipino o placebo⁶⁵⁶. Después de ocho semanas de tratamiento no hubo diferencia en el tiempo de ejercicio hasta la depresión del segmento ST de 1 milíme-

tro, el tiempo hasta el dolor anginoso, o la duración del ejercicio, pero el número de pacientes con angina durante la prueba de esfuerzo era más bajo con amlodipino que con placebo. En el subgrupo de pacientes con inicio temprano de la angina (<6 minutos) el amlodipino incrementó significativamente el tiempo hasta la aparición de dolor torácico y redujo el número de depresiones de 1 mm del segmento ST en cargas de ejercicio comparables. No fue diferente la incidencia de efectos indeseables en ambos grupos.

Un segundo estudio comparó amlodipino y diltiazem en 97 pacientes con angina resistente al tratamiento con atenolol y encontró una reducción significativa y equivalente en la frecuencia de episodios anginosos con los dos agentes⁶⁵⁷. Sin embargo, los pacientes que tomaban el diltiazem presentaron el doble de reacciones adversas que los tratados solo con amlodipino

1.14.3.4 Felodipino

El efecto del felodipino junto o en vez de un bloqueador beta fue evaluado en 363 pacientes con angina resistente a tratamiento con metoprolol⁶⁵⁸. La adición del felodipino al metoprolol aumentó el tiempo hasta la depresión del segmento ST de 1 milímetro, el tiempo hasta la angina durante el ejercicio y reducía la elevación máxima del ST. Sin embargo, los resultados de la prueba de esfuerzo tras reemplazar metoprolol por felodipino no fueron diferentes de los ya observados durante el tratamiento con metoprolol.

En base a estos datos, la opción de una combinación bloqueador-beta y bloqueador del canal del calcio depende en gran parte del compromiso clínico, de la tolerancia de los efectos secundarios y de la severidad de los síntomas isquémicos.

1.14.4 Efecto de los antagonistas del calcio en la progresión de la arterosclerosis

Los estudios realizados en pacientes con angina estable han evaluado el papel de los bloqueadores del canal del calcio en la prevención de la progresión de la arterosclerosis:

- El International Nifedipino Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT) fue un ensayo en 425 pacientes con angina estable, basado en arteriografía coronaria, que evaluó si el tratamiento con nifedipino (80 mg/día) prevenía de la aparición de nuevas lesiones coronarias⁶⁵⁹. Después de tres años, el tratamiento con nifedipino se asoció a pocas lesiones nuevas, pero se observó un exceso 10 de muertes (p <0,007).
- Otro estudio trató por dos años con nicardipino (30 mg tres veces al día) o con placebo a 383 pacientes con angina estable⁶⁶⁰. Aunque el subgrupo de 217 pacientes con enfermedad coronaria mínima tenía pocas lesiones nuevas, ocurrieron más infartos de miocardio en los pacientes tratados con nicardipino.
- El ensayo PREVENT evaluó en 825 pacientes con una estenosis focal de 30%, el papel del amlodipino (10 mg/día) en la prevención de nuevas lesiones coronarias o en la progresión de lesiones no significativas. Comparado al placebo, el amlodipino no tenía ningún efecto significativo sobre las lesiones coronarias, la mortalidad de cualquier causa, o los acontecimientos cardiovasculares mayores⁶⁶¹. Sin embargo, el amlodipino redujo la progresión de las placas en la carótida, la incidencia de angina inestable (4,8 frente a 6,9 casos por 100 pacientes por año), y la necesidad del revascularización (4,2 frente a 7 procedimientos por 100 pacientes por año).

1.14.5 Seguridad de los bloqueadores del canal del calcio en el tratamiento de la cardiopatía isquémica

Los estudios publicados recientemente han planteado la cuestión de la seguridad de los bloqueadores del canal del calcio⁶⁶²⁻⁶⁶⁵. En primer lugar, un estudio caso-control, comparó 623 pacientes hipertensos que habían tenido un infarto de miocardio con 2.032 pacientes que no lo habían tenido⁶⁶². Los pacientes tratados con un bloqueador del canal del calcio (nifedipino, diltiazem o verapamilo) tuvieron un riesgo relativo del 1,6 para el infarto de miocardio, pero no había incremento del riesgo con diuréticos, β -bloqueadores, o con inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina. El riesgo relativo fue más grande (2,88 a 3,33) en pacientes tratados con dosis diarias mayores de 30 mg de nifedipino, 180 mg de diltiazem, y 240 mg de verapamilo).

El segundo estudio era un metanálisis de los efectos del nifedipino (de acción corta) en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio⁶⁶⁵. El nifedipino a dosis altas parecía aumentar mortalidad. Se sugirió que los cambios hemodinámicas muy variables que producía el nifedipino, podían tener un efecto negativo sobre las placas vulnerables. Estos resultados no se consideran aplicables a los bloqueadores del canal del calcio de acción sostenida que se prescriben a los pacientes con hipertensión o angina estable⁶⁶⁴.

La FDA advierte sobre los posibles riesgos del nifedipino de acción corta, pero considera libres de sospecha los calcioantagonistas de acción prolongada⁶⁶⁵.

1.15 Hipolipemiantes

Ha quedado bien establecido el papel fundamental del colesterol LDL en la patogénia y progresión de la enfermedad vascular aterosclerótica⁶⁶⁶. Se ha demostrado la influencia de los lípidos sobre los índices acumulativos de mortalidad coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica previa o en controles sanos⁶⁶⁷. En ambos grupos, con cardiopatía coronaria previa o no, aparece un índice de mortalidad superior para las concentraciones más altas de colesterol total y de LDL-colesterol en plasma. Sin embargo, el impacto de los niveles lipídicos elevados es muy superior en pacientes con enfermedad coronaria preexistente.

Recientemente se han publicado datos similares tras el seguimiento durante 16 años a 7100 varones; el riesgo relativo de muerte coronaria en varones con una concentración de colesterol en suero superior a 7,2 mmol/L (280 mg/dL) respecto a la del grupo con 5,2 mmol/L (202 mg/dL) era 2,42 veces mayor; 4,82 veces mayor que pacientes con colesterol elevado y angina; 2,70 veces mayor que el grupo de varones con colesterol elevado y antecedentes de un infarto de miocardio; y 4,07 veces para el grupo con enfermedad coronaria y colesterol elevado⁶⁶⁸.

Además, el hecho de que los pacientes con enfermedad coronaria presenten un mayor riesgo de acontecimientos recurrentes hace que los estudios con hipolipemiantes se hayan centrado en esta población^{666, 669}. Los ensayos clínicos de prevención secundaria han evaluado el efecto de las dietas pobres en grasas y colesterol y el efecto hipolipemiante de diferentes fármacos⁷⁰⁰.

También se ha estudiado el papel de los hipolipemiantes en la prevención primaria en pacientes sin enfermedad coronaria conocida, la rentabilidad de estas intervenciones, la aplicabilidad de los ensayos controlados a la práctica clínica y las recomendaciones para el uso de las estatinas tras infarto de miocardio.

1.15.1 Modificación del estilo de vida

Los estudios iniciales de modificación dietética convencional demostraron poco impacto en la evolución de la enfermedad arteriosclerótica coronaria establecida, especialmente cuando se comparaban con los resultados del tratamiento farmacológico. Sin embargo, destacan cinco ensayos importantes de intervención dietética agresiva aislada⁷⁰¹⁻⁷⁰³ o combinada con ejercicio^{704, 705}. Estos estudios han empleado regímenes dietéticos orientados a reducir el consumo de grasas en la dieta (de grasas saturadas y de colesterol)⁷⁰⁰.

El St. Thomas Atheroma Regression Study (STARS) randomizó a pacientes varones con enfermedad coronaria y niveles totales de colesterol que excedían 232 mg/dL (6,02 mmol/L) a tratamiento con un hipolipemiante o a una dieta pobre en grasa, con el objetivo de obtener una ingesta de colesterol de 100 a 120 mg/día, o la dieta convencional de aproximadamente 300 mg/día⁷⁰². Además se proporcionó una dieta baja en calorías a los pacientes obesos y se recomendó un nivel conveniente de ejercicio diario (este estudio tuvo un tercer brazo de dieta más colestiramina). A los tres años se observaron los siguientes beneficios:

- la progresión fue más lenta en el grupo tratado con dieta severa comparado con el grupo convencional (15 frente a 46%, $p < 0,02$) y aumentó la frecuencia de regresión.
- las lesiones severas (>50% de estenosis) mostraron los mayores cambios de diámetro.
- se redujo la severidad de la angina.

Los pacientes que siguieron la dieta mostraron regresión a pesar de mantener un nivel de colesterol LDL superior a 162 mg/dL (4,2 mmol/L). Sin embargo, la mejora angiográfica era más llamativa cuando el colesterol LDL estaba debajo de 115 a 135 mg/dL (3,0 a 3,5 mmol/L).

El Lifestyle Heart Trial fue un estudio más pequeño (53 pacientes incluidos, 41 completaron el seguimiento) que evaluó la eficacia de una dieta vegetariana agresiva (en la que el colesterol fue reducido a niveles entre 5 y 213 mg/día) conjuntamente con técnicas de ejercicio y de relajación; Se estableció un grupo de control con dieta convencional⁷⁰⁴. Después de un período de 12 meses, el grupo de tratamiento combinado demostró una disminución del diámetro de las lesiones arterioscleróticas (del 61,1% al 55,8% en el diámetro de las estenosis y en las lesiones con más de un 50% de estenosis a la inclusión en el estudio) frente a un aumento en el grupo control (del 61,7% al 64,4%). Los grupos de tratamiento agresivo también habían reducido los síntomas de su enfermedad cardíaca isquémica.

Igualmente hubo regresión de la arterosclerosis en los 20 pacientes que mantuvieron durante cinco años los cambios mencionados en su estilo de vida⁷⁰⁶. Había pocos acontecimientos cardíacos en los tratados en comparación con los pacientes del grupo control (0,89 frente a 2,25 acontecimientos por paciente). Este ensayo, sin embargo, es menos aplicable a la población general que el STARS, el tamaño de la muestra es pequeño y existe un sesgo de selección, porque se escogió un grupo altamente motivado de pacientes y un ambiente artificial en el cual los dietistas prepararon todas las comidas. Sin embargo, ambos estudios encontraron que la mejora clínica y arteriográfica inducida por la intervención dietética era más frecuente con reducciones drásticas del colesterol LDL.

El Lyon Diet Heart Study⁷⁰⁷ evaluó los efectos de una dieta mediterránea, rica en ácido alfa-linoléico, con el de una dieta hipolipemiante habitual en 605 pacientes después de un primer infarto de miocardio. Un análisis intermedio, a los 27 meses de seguimiento, demostró que los pacientes que tomaban la dieta mediterránea tenían índices más bajos de muerte e infarto de

miocardio, angina, ictus, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar o periférico (22,5 frente a 34,3%, $p < 0.005$). La ventaja de esta dieta se mantenía a los cuatro años. El grupo de dieta mediterránea tenía menor incidencia del objetivo primario (1,24 frente a 4,07 acontecimientos por cada 100 pacientes por año, cociente de riesgo 0,28) y para los objetivos primarios y secundarios combinados (2,59 frente a 9,03 acontecimientos por 100 pacientes por año, cociente de riesgo 0,33)⁷⁰⁸. Sin embargo, los principales factores de riesgo tradicionales seguían siendo predictores independientes de acontecimientos cardiovasculares, indicando que la dieta mediterránea no alteró el valor predictivo de estos factores de riesgo.⁷⁰⁹

1.15.2 Farmacoterapia

Los ensayos clínicos para el control del colesterol LDL, realizados con dieta y tratamiento farmacológico hipolipemiante, han evaluado poblaciones con hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar mixta, e hipercolesterolemia poligénica. Los agentes más empleados han sido las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa), los fibratos (bloqueadores de la reabsorción de la bilis), el ácido nicotínico y las combinaciones de estos agentes.

Estos productos han mostrado múltiples beneficios sobre el perfil lipídico. Reducen el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos, aumentan la fracción de colesterol HDL, mejoran el fenotipo de las LDL y aumentan la resistencia a la oxidación de LDL y VLDL^{709, 710}.

En cuanto a sus efectos sobre la cardiopatía, se han demostrado dos tipos: regresión arteriográfica de la placa arteriosclerótica y reducción de la incidencia de acontecimientos coronarios. Los mecanismos que pueden estar implicados son los siguientes:

- la regresión de la arterosclerosis ocurre en una minoría de pacientes tras seis meses de tratamiento, según un estudio que utilizó la resonancia magnética nuclear para establecer la regresión significativa de la placa en aorta y carótida⁷¹¹.
- la ventaja clínica de la reducción de lípidos aparece pronto, desde los primeros seis meses de tratamiento, antes de que pueda ocurrir una regresión significativa. Así, deben contribuir otros factores, que incluyen la estabilización de la placa, la reversión de la disfunción endotelial y la disminución de la trombogenicidad .

Los ensayos basados en arteriografía demostraron que los agentes farmacológicos hipolipemiantes reducían la progresión de la arteriosclerosis con más probabilidad que la dieta y que inducían mayor regresión tanto en arterias nativas como en puentes quirúrgicos coronarios injertados. El Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS), el estudio Familiar Atherosclerosis Treatment Study (FATS), el Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS), el Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS), el Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT) y el estudio GAIN serán revisados a continuación⁷¹²⁻⁷¹⁸.

El estudio CLAS examinó la hipótesis de que una reducción en LDL-colesterol y una elevación en HDL-colesterol podría prevenir la progresión, o incluso causar la regresión de las lesiones arterioscleróticas en dos y cuatro años de seguimiento^{712, 713}. Incluyó a 188 hombres con injertos quirúrgicos de la arteria coronaria, independientemente de su concentración de colesterol en plasma. Randomizaron a los pacientes a dieta más placebo o a dieta más tratamiento con colestipol (30 g por día) y ácido nicotínico (3 a 12 g diarios). Se seleccionó a los participantes para asegurar la tolerancia al ácido nicotínico y al colestipol. El grupo tratado presentó una reducción del 43% del LDL-colesterol y una elevación de 37% del HDL-colesterol. El estudio CLAS mostró las siguientes ventajas del tratamiento:

- La regresión era mayor con el tratamiento farmacológico a los dos años de seguimiento (16,2 frente a 2,4%, $p = 0,002$) y a los cuatro años (18% frente a 6% de pacientes, $p = 0,04$).
- La progresión de antiguas lesiones y el desarrollo de lesiones nuevas era menos frecuente en ambos grupos de pacientes, en arterias nativas ($p < 0,03$) y en pontajes quirúrgicos venosos ($p < 0,03$).
- La progresión era más frecuente en los injertos venosos y en las lesiones próximas a los injertos que en las arterias nativas ($p = 0,03$).
- El tratamiento combinado con ácido nicotínico y colestipol se mostró eficaz en pacientes con niveles de colesterol en plasma superiores a 240 mg/dL (6,2 mmol/L).

El ensayo FATS evaluó el efecto de los tratamientos hipolipemiantes en pacientes con hiperlipidemia familiar combinada⁷¹⁴. El estudio incluyó a 146 hombres con una estenosis coronaria superior al 50% o con tres lesiones mayores del 30%. Los pacientes fueron randomizados a uno de los siguientes tres grupos:

- Placebo y dosis bajas de colestipol (10 g/día) si el nivel del LDL-colesterol excedía 190 mg/dL (4,9 mmol/L). Este tratamiento redujo el LDL-colesterol un 7% e incrementó el HDL-colesterol un 5%.
- Ácido nicotínico (4 g/día) y colestipol (30 g/día), que redujo el LDL-colesterol un 32% y aumentó el HDL-colesterol un 43%.
- Lovastatina (40 mg/día) y colestipol (30 g/día), que bajó el LDL-colesterol un 46% y aumentó el HDL-colesterol un 15%.

Los dos grupos de tratamiento intensivo resultaron ser igualmente eficaces, asociándose a un retraso en la progresión de la enfermedad coronaria (21 y 25 frente a 46% en el grupo placebo) y a una mayor probabilidad de regresión de las lesiones coronarias (32 y 39 frente a 11%). El tratamiento activo redujo la incidencia de muerte, infarto de miocardio, empeoramiento de la angina, o necesidad de revascularización coronaria. Presentaron un evento coronario 10 de 52 pacientes (19%) de los tratados convencionalmente, comparado con solo 3 de los 46 (6,5%) tratados con colestipol y lovastatina y dos de los 48 (4,2%) que recibieron ácido nicotínico y colestipol.

El estudio de REGRESS evaluó el efecto de la pravastatina (40 mg/día) en 885 varones con hipercolesterolemia entre 155 a 310 mmol/L (de 4 a 8 mg/dL)⁷¹⁵. En 24 meses de tratamiento la pravastatina mostró las ventajas siguientes comparadas al placebo:

- Retraso en la progresión de la enfermedad coronaria
- Mayor índice de permanencia libre de acontecimientos clínicos cardiovasculares en dos años (89 frente a 81%, $p = 0,002$)
- Reducción del 42% en infarto no fatal, que no alcanzaba significación estadística ($p = 0,24$)
- Preservación de la perfusión regional del miocardio⁷¹⁹
- Reducción en los episodios isquémicos cuantificados por monitorización ECG ambulatoria⁷²⁰
- Reducción en el índice de progresión de la arteriosclerosis periférica (femoral y carótida)⁷²¹

En un subestudio del REGRESS, de 221 pacientes que fueron sometidos a angioplastia, el tratamiento con pravastatina redujo significativamente el índice de restenosis a los dos años (7 frente a 29% para el placebo) y la incidencia de todos los acontecimientos en un 58%⁷²².

Los sucesivos ensayos clínicos que se han realizado con estatinas han confirmado la ventaja de estos fármacos en el control de la progresión de la arterosclerosis coronaria en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria conocida^{716, 723, 724}. Como ejemplo, el ensayo LCAS randomizó a 429 pacientes con enfermedad coronaria documentada por angiografía, y LDL-colesterol moderadamente elevado, de 115 a 190 mg/dL (2,97 a 4,91 mmol/L), a una dieta hipolipídica más fluvastatina o placebo⁷¹⁶. Después de un seguimiento de 2,5 años la fluvastatina redujo el nivel del LDL-colesterol un 24% y redujo el índice de progresión de la lesión en la angiografía de control comparada al placebo. Se observó un beneficio constante sin importar que los niveles de LDL quedaran por encima de 160 o debajo de 130 mg/dL. Los pacientes del grupo placebo con HDL-colesterol por debajo de 35 mg/dL (0,91 mmol/L) presentaron más progresión angiográfica de la enfermedad y mostraron los mayores beneficios por el tratamiento con fluvastatina⁷²⁵. En pacientes con colesterol HDL bajo, la curva de supervivencia libre de acontecimientos coronarios fue significativamente mejor para el grupo tratado con fluvastatina, pero no mostró beneficio en los pacientes con HDL-colesterol alto.

También pueden resultar efectivos los derivados del ácido fibríco. El ensayo The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT), por ejemplo, evaluó si el bezafibrato (200 mg tres veces al día) podría retardar la progresión de la estenosis coronaria en 92 jóvenes (<45 años) varones supervivientes de un infarto de miocárdio con colesterol sérico superior a 240 mg/dL (5,2 mmol/L) y triglicéridos por encima de 141 mg/dl (1,6 mmol/L); Los pacientes fueron evaluados a los dos y a los 5 años de la randomización⁷¹⁷.

La progresión del diámetro luminal mínimo (MLD) era inferior en el grupo del bezafibrato que en el grupo placebo ($p = 0,049$). El Bezafibrato tenía un efecto preferencial cuando la estenosis basal era <50%; y no producía efecto si la estenosis basal era 50%⁷²⁶. A estos cambios se asoció una reducción en la tasa acumulativa de acontecimientos, que era menor para el tratamiento con bezafibrato (3 frente a 11, $p = 0,02$). El efecto del bezafibrato fue atribuido al aumento en HDL y a un cambio en la subclase de LDL desde partículas densas pequeñas a partículas más grandes⁷²⁷.

El tratamiento con bezafibrato redujo los niveles de IgF-I⁷²⁸. La relación entre los niveles de IgF-I y la progresión de la enfermedad coronaria era independiente de la angiografía basal, la edad, la masa corporal, las concentraciones de lipoproteína y fibrinógeno, y las medidas de homeostasis de la glucosa-insulina.

El ensayo GAIN utilizó ultrasonidos intracoronarios en 131 pacientes para evaluar el efecto de atorvastatina en la progresión de la arterosclerosis⁷¹⁸. Después de un seguimiento de 12 meses, la atorvastatina redujo el volumen de la placa (1,2 frente a 9,6 mm³ para el placebo) y aumentó la hiperrecogenicidad de la placa, reflejando un cambio en su composición (de lipídico a fibroso) que se corresponde a una estabilización de la placa y una reducción del riesgo de ruptura.

1.15.3 Beneficios clínicos

Numerosos ensayos clínicos han demostrado el beneficio clínico del tratamiento hipolipemiente, debido a efectos lipídicos y no lipídicos⁷²⁹. Esto incluye una reducción en el número de episodios isquémicos y una disminución de la mortalidad. Datos del ensayo REGRESS⁷²⁰ y de otro estudio menor⁷³⁰ han demostrado que el número de episodios isquémicos se reducía significativamente en los pacientes con tratamiento hipolipemiente (1,23 frente a 0,53 episodios en el

Holter de 24h) y también aparecía una reducción significativa en la duración de la isquemia⁷²⁰, sugiriendo una mejora en la función endotelial.

La mayoría de los estudios recientes han utilizado una estatina, aunque no siempre se ha demostrado un beneficio estadístico significativo debido a su escasa potencia estadística, a un tamaño de muestra relativamente pequeño y a características antiaterotrombogénicas independientes del efecto sobre las LDL. Cuanto menos, los ensayos han mostrado una tendencia positiva. Además, se ha demostrado un beneficio similar para la arterosclerosis carótida y femoral⁷³¹.

1.15.3.1 Tiempo para alcanzar el beneficio sobre la enfermedad coronaria

Se ha creído que un tratamiento hipolipemiante podría necesitar varios años para demostrar su beneficio. Sin embargo, el Pravastatin Multinational Study demostró ventajas desde los primeros seis meses⁷³². La respuesta clínica temprana inducida por pravastatina se confirmó en tres ensayos adicionales: PLAC I, PLAC II, y REGRESS^{719, 723, 733}. La potencia estadística de los estudios individuales quedó limitada por el tamaño de la muestra, Ej. 408 pacientes en el PLAC I⁷³³.

La revisión de los subgrupos de estudios como el GUSTO IIB y el PURSUIT, con un total de 21.000 pacientes con síndrome coronario agudo, también ha evidenciado un beneficio precoz⁷³⁴. El 18% de los pacientes sometidos a un tratamiento hipolipemiante tenían una mortalidad más baja a los 30 días (0,5 frente a 1%) y a los seis meses (1,7 frente a 3,0%).

El estudio de supervivencia The Scandinavian Survival Study (4S), fue diseñado específicamente para alcanzar poder estadístico, evaluando a 4.444 pacientes con enfermedad de la arteria coronaria (angina o infarto de miocardio previo) y con niveles de colesterol total entre 212 y 309 mg/dL (5,5 y 8,0 mmol/L)⁷³⁵. Se trató a los pacientes con una dieta hipolipemiante y fueron randomizados a tratamiento con placebo o con simvastatina (20 a 40 mg/día) con la intención de reducir el nivel del colesterol total debajo de 200 mg/dL (5,2 mmol/L).

Después de una media de 5,4 años, hubo una reducción en la mortalidad total en los pacientes tratados con simvastatina (8% frente a 12% con placebo). También hubo reducciones en los acontecimientos coronarios mayores (19 frente a 28%), en las muertes debidas a enfermedad coronaria (42% de reducción), en los procedimientos de revascularización (CABG o angioplastia coronaria, 37% de reducción), y en los acontecimientos cerebrovasculares fatales o no fatales (2,7 frente a 4,3% de reducción). No hubo diferencias entre la simvastatina y los grupos placebo en muertes no cardiovasculares (cánceres, suicidios, homicidios o traumáticas). El beneficio de la simvastatina sobre la mortalidad total todavía fue significativo después de un seguimiento medio de 7,4 años (12 frente a 16%); no hubo diferencia en la incidencia de muertes no cardiovasculares o en los cánceres⁷³⁶. La reducción en acontecimientos cardiacos mayores se correlacionó muy significativamente con los niveles de colesterol total en suero, con las concentraciones de LDL durante el tratamiento y con los cambios respecto a los niveles basales⁷³⁷. Se calculó que cada reducción adicional del 1% en LDL redujo el riesgo un 1,7%. No había relación con las concentraciones de HDL ni con los triglicéridos.

En base a estos resultados, el número de pacientes tratados para prevenir un evento era de 159 durante un año y de 30 pacientes para todo el seguimiento del estudio⁷³⁸. Además, el tratamiento con simvastatina dio lugar a una reducción significativa en la aparición de angor de novo, empeoramiento de la angina, claudicación intermitente y en nuevos síntomas o empeoramiento de las lesiones existentes en el territorio de las carótidas⁷³⁹. Estos resultados son aplicables a toda la población del estudio. Además, algunos subgrupos de pacientes obtenían beneficios especiales con simvastatina⁷⁴⁰⁻⁷⁴³:

- Se demostró una reducción de la mortalidad en los ancianos, pero no en las mujeres, probablemente debido a un tamaño de muestra más pequeño⁷⁴³.
- La simvastatina redujo el riesgo de acontecimientos cardíacos (muerte, infarto, paro cardíaco) en los 3525 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, para cualquiera de los grupos de riesgo bajo, medio o alto, en base a las características clínicas (hipertensión, diabetes, colesterol, tabaquismo). El tratamiento redujo el riesgo relativo del 38, 39, y 42%, respectivamente⁷⁴⁰. Para prevenir un acontecimiento cardíaco, el número de pacientes que era preciso tratar durante seis años era 13, 11, y 6, respectivamente.

Los pacientes con niveles séricos más bajos de HDL (<39 mg/dL [1 mmol/l]) y con los niveles más altos de triglicéridos (>159 mg/dL [1,8 mmol/L]), tenían mayor probabilidad de reunir otras alteraciones metabólicas (tales como sobrepeso, hipertensión, diabetes o resistencia a la insulina), y mostraron la tasa más grande de riesgo en el grupo placebo (36%) y el mayor beneficio al tratamiento con simvastatina (riesgo relativo 0,48 frente a 0,86 para LDL elevado aislado)⁷⁴².

Los beneficios de la simvastatina eran más evidentes en los portadores del alelo apo E4, que comporta un mayor riesgo (casi el doble) de muerte⁷⁴¹. El exceso de mortalidad se corrigió con simvastatina y la mortalidad se redujo a 0,33 (mientras que para los pacientes sin alelo se redujo a 0,66).

Este estudio de prevención secundaria fue diseñado con la potencia estadística apropiada para demostrar que el tratamiento hipolipemiante reduce la morbilidad y mortalidad de la enfermedad cardiovascular, así como la mortalidad por cualquier causa. Este estudio resolvió el error que se había tenido durante muchos años al pensar que el tratamiento hipolipemiante podía aumentar las muertes de causa no cardiovascular (debido a accidente o a suicidio)^{744, 745}.

El estudio LIPID randomizó a 9.014 hombres y mujeres con un infarto de miocardio reciente o angina inestable, con concentraciones de colesterol en suero de 155 a 270 mmol/L (de 4 a 7 mg/dL) a tratamiento con pravastatina o placebo⁷⁴⁶. El estudio fue interrumpido de forma prematura después de un seguimiento de 60 meses, porque, comparado al placebo, la pravastatina se asoció a reducciones significativas en muerte por enfermedad coronaria (6,4 frente a 8,3%, $p < 0,001$), mortalidad total (11 vs. 14%, $p < 0,001$), ictus (reducción del 20%), necesidad de cirugía de revascularización (8,9 vs. 11,3%), e infarto de miocardio fatal o no fatal (7,4 versus 10,1%)⁷⁴⁶.

El beneficio de la pravastatina se relacionó con los cambios en los niveles de lípidos⁷⁴⁷ y se mantuvo para todos los subgrupos predefinidos, incluyendo cualquier edad, infarto de miocardio agudo o angina inestable, y para cualquier concentración sérica de colesterol total, de colesterol LDL, de colesterol HDL, o de triglicéridos^{746, 748}. La mayor reducción absoluta de acontecimientos coronarios fue para los pacientes de alto riesgo, basado en edad y género, niveles de lípidos, enfermedades de co-morbilidad, tabaquismo, e historia del acontecimiento cardiovascular anterior; el número de pacientes tratados necesario para prevenir un acontecimiento, en pacientes de riesgo bajo, medio, y alto era 83, 45, y 24 respectivamente⁷⁴⁹.

El Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Trial randomizó 3090 pacientes coronarios con antecedentes de IM y enfermedad coronaria sintomática, que tenían un colesterol total de 180 a 250 mg/dL (4,7 a 6,5 mmol/L), HDL 45 mg/dL (1,16 mmol/L), triglicéridos 300 mg/dL (3,4 mmol/L), y colesterol de LDL 180 mg/dL a bezafibrato o placebo durante cinco a siete años⁷⁵⁰. Aunque el tratamiento con bezafibrato dio lugar a un aumento del 18% en HDL, una disminución del 21% en triglicéridos, y una disminución del 6% en LDL, el objetivo combinado (IM fatal y no fatal y muerte súbita) no era significativamente distinto comparado con placebo (13,6 frente a 15%);

sin embargo, si se vio una reducción significativa del 40% (13 frente a 22,3% en 6,2 años) para el subconjunto de pacientes con triglicéridos altos (200 mg/dL), especialmente en los que tenían un aumento de las HDL 5 mg/dL o una reducción de los triglicéridos 28 mg/dL.

1.15.4 Prevención secundaria en pacientes con colesterol sérico en el límite alto de la normalidad

Todos los pacientes incluidos en los ensayos precedentes presentaban hipercolesterolemia. El efecto del tratamiento hipolipemiente también se ha evaluado en pacientes con colesterol sérico en el límite alto de la normalidad.

El Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) contestó la pregunta de si era beneficioso el tratamiento farmacológico intensivo de los pacientes normocolesterolémicos (concentración total entre 181 y 251 mg/dL de colesterol en plasma [4,7 a 6,5 mmol/L]), y si podía retrasar la progresión angiográfica de la arterosclerosis coronaria⁷⁵¹. El objetivo del tratamiento era reducir la concentración total de colesterol por debajo de 158 mg/dL (4,1 mmol/L) y reducir el cociente de LDL/HDL-colesterol a 2,0. Se trató a 79 pacientes durante 2,5 años con dieta hipolipídica, pravastatina (40 mg/dL, ácido nicotínico, colestiramina y gemfibrocil. Este régimen tenía los siguientes efectos:

- El colesterol total se redujo un 28%, de 211 pasó a 159 mg/dL (5,47 a 4,12 mmol/L).
- El LDL-colesterol se redujo un 41%, de 137 a 86 mg/dL (3,55 a 2,23 mmol/L).
- HDL-colesterol se elevó un 13%, de 41 a 47 mg/dL (1,06 a 1,22 mmol/L).
- El cociente de LDL/HDL-colesterol bajó de 3,34 a 1,83.

La repetición de los arteriogramas coronarios mostró que no había diferencias significativas entre los dos grupos en los parámetros siguientes:

- En ambos grupos la estenosis coronaria empeoró una media de 0,14 a 0,15 milímetros.
- En ambos se produjo progresión de la estenosis coronaria en 23 a 28% de las lesiones y la regresión ocurrió en 13% de las lesiones.
- Ocurrieron acontecimientos cardiacos en 12 pacientes en el grupo control frente a 6 en el grupo tratado ($p = 0,19$).

Este estudio concluyó que el uso agresivo de hipolipemiantes no altera la progresión de las estenosis coronarias en varones normocolesterolémicos. Sin embargo, la aplicabilidad de estos resultados esta limitada por un tamaño de muestra pequeño, un seguimiento relativamente corto para una cohorte con un índice de progresión más lento que la de los pacientes con hipercolesterolemia, y una amplia variabilidad en las mediciones angiográficas. Además, esta ausencia de beneficio no se ha confirmado en otros ensayos.

A diferencia del estudio HARP, el estudio SCAT (Coronary Atherosclerosis Trial) encontró que el tratamiento con simvastatina tenía un efecto beneficioso sobre la enfermedad coronaria angiográfica⁷⁵². Este estudio incluyó a 460 pacientes normocolesterolémicos con niveles medios de colesterol total, LDL, y HDL de 200 mg/dL, de 95 mg/dL, y de 38 mg/dL (5,2, 3,36, y 0,99 mmol/L). Fueron doblemente randomizados a simvastatina o placebo y/o a enalapril o placebo. Después de un seguimiento de 48 meses, los pacientes que recibían simvastatina tuvieron

menos progresión de la enfermedad coronaria respecto al placebo. Los cambios en diámetro medio, diámetro mínimo, y porcentaje de estenosis y la necesidad de angioplastia eran menores con simvastatina. No había ventaja adicional por tratamiento concomitante con enalapril.

El ensayo CARE (colesterol y acontecimientos recurrentes) también encontró beneficios de un tratamiento hipolipemiante en pacientes sin niveles de lipídicos elevados⁷⁵³. Este estudio incluyó a 4.159 pacientes con historia de infarto de miocardio en los dos años anteriores, y que tenían niveles medios de colesterol total, de LDL y de HDL de 209 mg/dL, 139 mg/dL, y 39 mg/dL (5,4; 3,6 y 1,0 mmol/L), respectivamente. En cinco años, el tratamiento con pravastatina (40mg/día) produjo la siguiente reducción significativa comparada con el placebo:

- Objetivo combinado de muerte coronaria IM no fatal (10,2 frente a 13,2% $p = 0,003$)
- Necesidad de revascularización con CABG o ACTP (14,1 frente a 18,8%; $p < 0,001$)
- Frecuencia de ictus (2,6 frente a 3,8%, $p = 0,03$) y de ictus más TIA (4,4 frente a 6,0%; $p = 0,02$)⁷⁵⁴

La reducción en el objetivo combinado en el subgrupo de pacientes con antecedentes de revascularización por CABG o ACTP antes de la randomización fue significativa (8,3 frente a 12,4%, $p = 0,001$); El beneficio aparecía independientemente del tipo de revascularización previo (CABG o ACTP)⁷⁵⁵. También había una reducción significativa en IM fatal y no fatal (5,9 frente a 9,2%) y de ictus (2,6 frente a 4,1%) en estos pacientes.

A diferencia de los resultados del 4S, el colesterol total o la reducción del porcentaje de LDL tenía poca relación con los acontecimientos coronarios⁷⁵⁶. Los beneficios solo aparecieron en pacientes con niveles del LDL-colesterol superiores a 125 mg/dL (3,2 mmol/L)⁷⁵⁶. Los beneficios del tratamiento eran más evidentes en las mujeres⁷⁵⁷, los pacientes mayores (>60 años), y los pacientes que con niveles de LDL colesterol más altos antes del tratamiento.

En base a estos resultados, el número de pacientes que debían ser tratados durante el periodo de estudio para prevenir un acontecimiento y una muerte era 33 y 125, respectivamente; el número de pacientes tratados necesario para prevenir un acontecimiento y una muerte al año es 173 y 694, respectivamente⁷³⁸.

El análisis del subgrupo de pacientes de los estudios REGRESS y 4S también demostró que era beneficioso tratar a pacientes con enfermedad coronaria y colesterol LDL en el límite alto de la normalidad^{712, 713, 715, 758}.

REGRESS encontró un retraso en la progresión angiográfica y una reducción clínica de acontecimientos en los pacientes tratados con pravastatina para todos los niveles de lípidos, incluyendo en pacientes con LDL-colesterol basal entre 85 y 147 mg/dL (2,2 a 3,8 mmol/L)⁷¹⁵.

El estudio 4S encontró una reducción en los acontecimientos coronarios mayores en el grupo tratado con simvastatina de una magnitud equivalente para los niveles de colesterol total mas bajos (212 a 240 mg/dL [5,5 a 6,24 mmol/L]) respecto a niveles más altos⁷⁵⁸.

1.15.4.1 Rentabilidad

Un análisis de la rentabilidad, basado en el ensayo CARE, encontró que la pravastatina supuso un coste adicional de 16.000€ a 32.000€ por año de vida ganado, (ajustado a la calidad de

vida); el beneficio era mayor para los pacientes con más de 60 años de edad o con LDL-colesterol basal sobre 125 mg/dL (3,2 mmol/L)⁷⁵⁹. Según los datos de este estudio, para los pacientes con niveles medios de colesterol tratados con estatinas durante cinco años se evitarían 150 acontecimientos cardiovasculares por cada 1.000 pacientes; entre los pacientes mayores de 60 años de edad, la cifra sería 207 por 1.000 pacientes⁷⁶⁰. Además, se evitarían 121 y 225 hospitalizaciones cardiovasculares por 1.000 pacientes, respectivamente.

The Heart Protection Study (HPS) randomizó 20.530 pacientes a tratamiento con simvastatina (40 mg/día) o placebo; 33% tenían un colesterol LDL basal de <116 mg/dl (<3 mmol/l), 25% entre 116 y 135 mg/dl (3 a 3,5 mmol/l), y 42% tenían niveles >135 mg/dL (> 3,5 mmol/L)⁷⁶¹. Se incluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad vascular (cerebrovascular, coronaria o periférica), diabetes mellitus, o tratamiento hipertensivo. Así, la mayoría de los pacientes fueron tratados como prevención secundaria. Con un seguimiento medio de 5,5 años, la simvastatina mostró los siguientes beneficios:

- Un 12% de reducción en la mortalidad total (13% frente a 14,6% para el placebo)
- Un 17% de reducción en muertes cardíacas o vasculares (7,7% frente a 9,2%).
- El 24% de reducción en acontecimientos cardiovasculares mayores (20% frente a 25,4%)
- Una reducción del 28% en la incidencia de IM o ictus en el grupo de 3.982 pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa (14% frente a 18,7%)

El porcentaje de reducción de acontecimientos era similar para cualquier nivel de colesterol LDL basal estudiado. No había efecto sobre la incidencia de muertes no cardiovasculares.

1.15.5 Metanálisis

Se han realizado distintos metanálisis de los ensayos clínicos con estatinas en pacientes con enfermedad coronaria⁷⁶²⁻⁷⁶⁶.

Un metanálisis de los estudios 4S, CARE y LIPID incluyendo 17.617 pacientes encontró una reducción en el riesgo de acontecimientos coronarios mayores, mortalidad cardiovascular y mortalidad de cualquier causa que era del 30, 27, y 23% respectivamente; no había efecto sobre mortalidad no cardiovascular⁷⁶⁵. La reducción del riesgo era similar para los hombres y las mujeres, y para las personas mayores y de mediana edad.

Un segundo metanálisis de 34 ensayos incluyó aproximadamente 25.000 pacientes. Encontró que tras cuatro años de tratamiento hipolipemiante se prevenía una muerte de cualquier causa, muerte coronaria y muerte cardiovascular por cada 110, 96, y 117 pacientes tratados⁷⁶⁴. El análisis de subgrupos reveló un aumento en la supervivencia cuando más del 50% de los pacientes tenían antecedentes de infarto de miocardio, en caso de reducción del colesterol total en más de un 10% y en grupos tratados durante por lo menos cuatro años.

Se observaron resultados similares en tres ensayos randomizados con pravastatina que incluyeron 19.768 pacientes (CARE, LIPID, y WOSCOPS)⁷⁶⁶. Los beneficios eran similares en los pacientes más jóvenes (<65 años) o mayores (65 años), hombres y mujeres, fumadores y no fumadores, con y sin diabetes e hipertensión, y para todos los niveles de colesterol total, de colesterol LDL (125 a 212 mg/dL, 3,2 a 5,5 mmol/L), colesterol HDL y triglicéridos.

El análisis de subgrupos mostró que la pravastatina administrada durante cinco años prevenía una muerte para cada 50 pacientes tratados con un IM previo (de 30 a 135, IC 95%) y una muerte para cada 54 pacientes con angina inestable (de 35 a 200, IC 95%)⁷⁶⁷.

Como quedó dicho, el beneficio parece circunscribirse a pacientes con un colesterol LDL sérico 125 mg/dL (3,2 mmol/L)⁷⁵⁶. Sin embargo, esta limitación puede no aplicarse a los pacientes diabéticos. En un análisis del subconjunto de pacientes tratados con pravastatina de los ensayos CARE y LIPID, había una reducción significativa en acontecimientos coronarios en diabéticos con colesterol LDL bajo (34% frente a 22% con placebo, RR 0,56; de 0,37 a 0,83; IC 95%); sin embargo, no había beneficio en pacientes no diabéticos con el LDL-colesterol bajo (RR 1,06)⁷⁶⁸.

1.15.6 Uso precoz de estatinas tras IM agudo

Los ensayos de prevención secundaria han evaluado el papel del tratamiento con estatinas tras un IM agudo. Las estatinas pueden disminuir los acontecimientos cardiovasculares por múltiples mecanismos de acción, destacando los efectos de estabilización de la placa, reversión de la disfunción endotelial, inhibición de la migración de monocitos, reducción de la trombogenicidad y reducción de la inflamación^{769, 770}.

Destacan dos estudios:

- Un estudio realizado en Suecia con casi 20.000 pacientes menores de 80 años con IM agudo, los tratados con estatinas al alta tenían una mortalidad significativamente más baja al año de seguimiento (3,7 frente a 5%)⁷⁷¹.
- El estudio MIRACL fue un ensayo randomizado, a doble ciego, de 3.086 adultos con angina inestable o IM no-Q en el que se randomizó a tratamiento con atorvastatina (80 mg/día) o placebo entre 24 y 96 horas después del ingreso⁷⁷². El objetivo primario (IM no fatal, paro cardíaco resucitado, o isquemia sintomática recurrente que requiere la hospitalización) era menos frecuente con atorvastatina (14,8 frente a 17,4% para el placebo, la reducción relativa del riesgo con un intervalo de confianza del 95% era del 16%, de 0 a 30%); El beneficio era debido sobretudo a una reducción del 26% en la isquemia sintomática recurrente que requería hospitalización urgente. El tratamiento con atorvastatina no previno de muerte, paro cardíaco resucitado o IM, y no redujo la necesidad del revascularización.

Los resultados del MIRACL son positivos pero la significación estadística apenas se alcanza, además la dosis de atorvastatina fue mucho más alta de la generalmente utilizada. Sin embargo, las ventajas potenciales a corto plazo del tratamiento precoz con estatinas, los beneficios demostrados a largo plazo y la carencia de efectos colaterales han hecho que en pacientes que han tenido un evento coronario agudo se plantee la posibilidad del tratamiento con estatinas antes del alta hospitalaria.

1.15.7 Prevención secundaria en pacientes con LDL bajo y HDL bajo

El papel del tratamiento hipolipemiente en pacientes con LDL colesterol bajo (140 mg/dL o 3,6 mmol/L) y con HDL colesterol bajo (40 mg/dL o 1,0 mmol/L), y con niveles del triglicéridos 300 mg/dL (3,4 mmol/L) fue estudiado en el VA-HIT trial, el cual randomizó a 2.531 pacientes a gemfibrozil o placebo⁷⁷³. En un año, el nivel medio de colesterol HDL era un 6% más alto en el grupo de gemfibrozil respecto al placebo (34 frente a 32 mg/dL (0,9 frente a 0,8 mmol/L), el colesterol total medio era 4% más bajo (170 frente a 177 mg/dL o 4,4 frente a 4,6 mmol/L), el nivel medio de los triglicéridos era un 31% más bajo (115 frente a 166 mg/dL o 1,3 frente a 1,6

mmol/L); estas diferencias persistieron a lo largo de todo el seguimiento. El nivel medio de colesterol LDL era igual en ambos grupos (113 mg/dL o 2,9 mmol/L).

A los cinco años, el objetivo primario combinado de muerte cardiaca o infarto de miocardio no fatal ocurrió menos en el grupo de gemfibrozil (17 frente a 22% para el placebo), representando una reducción relativa del riesgo del 22%. El beneficio era similar para ambos componentes del objetivo combinado, aunque no llegó a ser evidente hasta dos años después de la randomización. Los pacientes que tomaban gemfibrozil también tenían una tasa más baja de ictus (4,6 frente a 6% para el placebo), una disminución de 59% de ataques isquémicos transitorios (1,7 frente a 4,2%), y una reducción del 65% en endarterectomía de carótida (1,3 frente a 3,5%); la reducción en ictus era evidente después de 12 meses de tratamiento⁷⁷⁴.

1.15.8 Prevención secundaria en injertos de vena safena

Además de los efectos favorables en arterias coronarias nativas, el tratamiento hipolipemiente también parece ser protector de los injertos de vena safena. El ensayo Post Coronary Artery Bypass Graft Trial evaluó a 1.351 pacientes con los niveles de colesterol LDL entre 130 y 175 mg/dL (3,4 a 4,5 mmol/L) y por lo menos un injerto de vena permeable documentado por angiografía realizada entre uno y 11 años después de la CABG⁷⁷⁵. Se randomizaron los pacientes para recibir tratamiento agresivo con lovastatina y si era necesario colestiramina, para reducir el colesterol LDL a menos de 100 mg/dL (2,6 mmol/L) o a tratamiento moderado que dio lugar a niveles de aproximadamente 134 mg/dL (3,5 mmol/L). También se randomizó a los pacientes para tratamiento con dosis bajas de warfarina (INR = 1,4) o placebo. La angiografía se repitió tras un seguimiento medio de 4,3 años. Se observaron los siguientes beneficios con tratamiento agresivo comparado con terapia moderada:

- Reducción en el porcentaje de injertos que mostraron progresión de la arterosclerosis (27 frente a 39%, $p < 0,001$).
- Disminución en el índice de revascularización (CABG o ACTP) (6,5 frente a 9,2%, $p = 0,03$).
- Menor progresión de la arterosclerosis en el tronco común de la arteria coronaria nativa⁷⁷⁶.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la incidencia de acontecimientos cardiovasculares. Sin embargo, después de un seguimiento de 7,5 años; comparado a la terapia moderada, la terapia agresiva se asoció a una reducción del 30% en los procedimientos de revascularización y del 24% en el objetivo combinado (muerte, IM, ictus, CABG, o angioplastia)⁷⁷⁷.

Las dosis bajas de warfarina no tenían ningún efecto sobre la progresión de la enfermedad. Sin embargo, después de cinco años de seguimiento, la warfarina redujo las muertes un 35%; muerte o IM un 31%; y el objetivo clínico combinado (muerte, IM, ictus, CABG, o angioplastia) un 17% respecto al placebo⁷⁷⁷.

Los niveles bajos de HDL también constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria y pueden contribuir al desarrollo de enfermedad del injerto venoso. El estudio LOCAT (Lopid Coronary Angiography Trial), randomizó a 395 pacientes post CABG, con colesterol LDL > 175 mg/dL (4,5 mmol/L) y colesterol HDL < 42 mg/dL (1,1 mmol/L) a tratamiento con gemfibrozil (1200 mg/día) o placebo⁷⁷⁸. Tras un promedio de 32 meses, los pacientes que recibían gemfibrozil tenían una progresión más lenta de la arterosclerosis de la arteria coronaria nativa y una menor incidencia de nuevas lesiones en los injertos venosos (2 frente a 14%) respecto al grupo control. Los triglicéridos, el VLDL y las lipoproteínas de densidad intermedia, eran los mejores predictores de la aparición de nuevas lesiones en los injertos venosos; el HDL3, pero

no el HDL2 colesterol se asoció a protección frente a la progresión, especialmente respecto a la enfermedad de las arterias coronarias nativas⁷⁷⁹.

1.15.9 Restenosis tras angioplastia

A diferencia de su efecto beneficioso en la arterosclerosis, no aparece ningún efecto del tratamiento con estatinas en la prevención de la restenosis tras angioplastia⁷⁸⁰. Una posible excepción es el probucol, un modesto agente hipolipemiante que tiene actividad antioxidante. Los datos provienen de dos estudios y sugieren que el probucol puede reducir la incidencia del restenosis.

1.15.10 Hipolipemiantes en el ictus

Los primeros ensayos clínicos no demostraron que el tratamiento hipolipemiante redujera la incidencia de ictus; sin embargo, estos estudios no incluyeron las estatinas. Un metanálisis de ensayos con fibratos, resinas, o dieta hipolipemiante tampoco demostró ninguna reducción del ictus⁷⁸¹.

En los metanálisis publicados de los ensayos con estatinas como prevención primaria o secundaria de la enfermedad coronaria^{763, 781-783}, el tratamiento con estatinas se asoció a una reducción en ictus. El beneficio correspondía principalmente a los ensayos de prevención secundaria, sin diferencias significativas en los ensayos de prevención primaria⁷⁸².

1.15.11 Comparación entre tratamiento hipolipemiante e intervención coronaria

El estudio AVERT (Atorvastatin Versus Revascularization Treatment) comparó el resultado de la disminución de lípidos agresiva con atorvastatina (80 mg/día) o angioplastia en 341 pacientes con enfermedad de la arteria coronaria de 1 o 2 vasos y con niveles de colesterol LDL > 115 mg/dL (3,0 mmol/L)⁷⁸⁴. Después de un seguimiento de 18 meses, la reducción en los niveles medios de LDL era mayor en el grupo de atorvastatina (140 a 77 mg/dL frente a 140 a 119 mg/dL en el grupo de angioplastia). No había diferencia en los objetivos combinados (muerte, infarto de miocardio, ictus, paro cardíaco resucitado, revascularización, y hospitalización por empeoramiento de la angina) en el grupo de atorvastatina (13 frente a 21% para la angioplastia); el grupo de atorvastatina tenía un índice más bajo de cirugía de pontaje coronario (1,2 frente a 5,1%) y hospitalización por empeoramiento de la angina (6,7 frente a 14,1%). El tiempo hasta el primer acontecimiento isquémico era significativamente mayor en el grupo de atorvastatina comparado al grupo placebo.

1.16 Nitritos

La Nitroglicerina fue el primer tratamiento empleado en la angina de pecho (William Murrell, 1879)⁷⁸⁶ y aún continúa como terapia de primera línea en muchos pacientes^{787, 594}.

Sin embargo, su uso se ha visto dificultado por el desarrollo de tolerancia a la terapia continua.

1.16.1 Mecanismo de acción

Los nitritos dilatan las venas y las arterias incluyendo las arterias coronarias⁷⁸⁹. Estos efectos son consecuencia de su acción sobre las células musculares lisas vasculares al combinarse con los grupos sulfhidrilo para formar óxido nítrico y eventualmente sulfo-nitrosotioles. Los nitrosotio-

les estimulan la guanilciclasa para producir monofosfato cíclico de guanina (GMPc), que produce relajación del músculo liso mediada por la reducción del calcio intracelular libre⁷⁹⁰.

La eficacia antianginosa de los nitritos, más que por su actividad directa como vasodilatador coronario, se debe a su capacidad de disminuir la demanda miocárdica de oxígeno como resultado de la vasodilatación sistémica. Los nitritos no tienen ningún efecto directo sobre el cronotropismo o el inotropismo cardíaco.

1.16.1.1 Efecto sobre la hemodinámica sistémica

Los nitritos son sobre todo venodilatadores debido a su mayor biodisponibilidad en las células del músculo liso venoso. La venodilatación disminuye la carga miocárdica (presión telediastólica ventricular izquierda) y por lo tanto reduce la tensión de la pared, lo que resulta en una disminución de la demanda de oxígeno por parte del miocardio.

El efecto de los nitritos depende de la dosis. A dosis bajas los nitritos causan poco grado de dilatación arterial y arteriolar, con poco o ningún cambio en las resistencias vasculares sistémicas y en la tensión arterial⁷⁸⁹. Cuando la dosis aumenta, la presión arterial se reduce, acompañándose a menudo de taquicardia refleja. La tensión de la pared ventricular disminuye y la tensión arterial baja, teniendo como efecto la disminución de la demanda de oxígeno del miocardio.

Algunos de los pacientes, especialmente los que presentan hipovolemia, son extremadamente sensibles al efecto vasodilatador de los nitritos y pueden desarrollar una caída profunda de la presión arterial que podría agravar la isquemia. Además, la dilatación arteriolar de la cara puede causar enrojecimiento facial y la dilatación arterial meníngea puede causar dolor de cabeza, dos efectos secundarios habituales de estos fármacos.

La venodilatación excesiva también puede causar una disminución del retorno venoso que reduce el estímulo sobre los receptores mecánicos implicados en el control de la frecuencia cardíaca del corazón, dando lugar a una bradicardia y a una posible hipotensión (respuesta vasovagal)⁷⁹¹.

1.16.1.2 Efecto sobre la hemodinámica coronaria

Como mecanismo de acción para la mejora de la isquemia inducida por nitritos se ha propuesto un aumento en el flujo coronario de sangre. Se ha demostrado en animales y en los estudios humanos que los nitritos dilatan las arterias coronarias normales y anormales⁷⁹²; y que esta respuesta se mantiene en vena safena injertada⁷⁹³. La relevancia clínica de este efecto vasodilatador directo es incierta, porque los pacientes con una estenosis coronaria que limite el flujo ya han agotado sus posibilidades vasodilatadoras locales, siendo poco sensibles a la dilatación coronaria adicional durante la isquemia.

Sin embargo, en algunos casos un cierto efecto vasodilatador directo puede ser beneficioso para la hemodinámica coronaria. Los nitritos pueden reducir o revertir el vasoespasmo coronario⁷⁹⁴. Así, los pacientes con angina vasoespástica o con un componente vasoconstrictor importante pueden beneficiarse de la acción coronaria directa del nitrito. Los nitritos también mejoran indirectamente el flujo subendocárdico de sangre, mientras que la reducción en la presión telediastólica ventricular izquierda (inducida por la dilatación venosa sistémica) disminuye la resistencia al flujo coronario de sangre desde el epicardio al endocardio⁷⁹⁵. Además, los nitritos reducen la resistencia al flujo colateral de sangre del vaso⁷⁹⁶.

Algunos investigadores han sugerido que los nitritos pueden actuar directamente sobre las células endoteliales vasculares. Los pacientes con arterosclerosis coronaria tienen una disfunción

endotelial, debida a una producción reducida de óxido nítrico (NO). Así, la producción de óxido nítrico inducida por la administración del nitrito puede recuperar, al menos parcialmente, la capacidad vasodilatadora del endotelio⁷⁹⁷.

1.16.2 Antiagregación plaquetaria y características antitrombóticas

Los nitritos tienen un efecto antiagregante plaquetario significativo y características antitrombóticas; sin embargo, la relevancia clínica de estos efectos no ha sido claramente demostrada⁷⁹⁸. Los nitritos estimulan la guanilciclasa de la plaqueta y previenen la unión entre el fibrinógeno y los receptores IIb/IIIa, que son esenciales para su agregación⁷⁹⁹. La nitroglicerina transdérmica en pacientes con angina ha demostrado inhibir la agregación de la plaqueta y la formación del trombo⁸⁰⁰.

1.16.3 Tolerancia a los nitritos

La tolerancia ha sido un problema importante para el tratamiento crónico con nitritos. Se conocía este fenómeno en los trabajadores de la fabricación de explosivos que estaban expuestos a la nitroglicerina de forma continuada. Cuando se exponían por primera vez, desarrollaban dolor de cabeza y vértigos severos, aunque estos efectos secundarios disminuían a los pocos días. Sin embargo, cuando habían evitado la nitroglicerina durante un tiempo los síntomas reaparecían con una nueva exposición.

Ocurre una secuencia similar en los pacientes anginosos sometidos a tratamiento crónico con nitritos, de forma que se produce una atenuación y ocasionalmente abolición de los efectos hemodinámicos y antianginosos.

1.16.3.1 Mecanismos de la tolerancia

La tolerancia a los nitritos se debe a la atenuación del efecto vascular, no a una alteración farmacocinética⁷⁸⁷. El tratamiento con nitritos puede modificar la respuesta vascular de la circulación coronaria, aumentando su sensibilidad a la vasoconstricción. Por ejemplo, en un estudio, el tratamiento con nitroglicerina produjo una respuesta vasoconstrictora anormal a la acetilcolina (vasodilatador dependiente del endotelio); este efecto persistió durante tres horas tras la discontinuación de la nitroglicerina⁸⁰¹.

Se han propuesto cuatro mecanismos para explicar el desarrollo de tolerancia:

- Reducción de la bioconversión de nitroglicerina a dinitrato 1,2-gliceril, con disminución en la producción de óxido nítrico (por la reducción de la disponibilidad de L-l-arginina, el sustrato para la síntesis de óxido nítrico). Este efecto es nitrito específico y no actuaría sobre otras vías de producción del óxido nítrico (por ejemplo el nitroprusiato)⁸⁰². Contra esta teoría está el hecho de que en un estudio animal se produjo tolerancia vascular y hemodinámica a los nitritos a pesar de niveles altos de óxido nítrico y de que los índices de formación del óxido nítrico eran similares a las de los animales que no desarrollaban tolerancia⁸⁰³. Esta observación sugiere que más que una reducción en su producción, que la disminución de la actividad biológica del óxido nítrico es el responsable del desarrollo de tolerancia⁸⁰⁴. A favor de esta hipótesis está el hecho de haber encontrado animales transgénicos con aumento de la síntesis de óxido nítrico endotelial de forma crónica. En estos animales se observa una reactividad vascular disminuida a los estímulos vasodilatadores mediados por óxido nítrico⁸⁰⁵.

- Otro mecanismo relacionado es que los nitritos aumentan la producción vascular del superóxido (a través de la activación de la NADH oxidasa) que inactiva la acción vasodilatadora del óxido nítrico⁸⁰⁶. Sin embargo, este efecto parece ser de menor importancia⁸⁰².
- El efecto vasodilatador del tratamiento con nitritos produce la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso, con un aumento de la sensibilidad a los vasoconstrictores⁸⁰⁷.
- El incremento del volumen de sangre en respuesta al tratamiento con nitritos puede atenuar su efecto sobre la carga ventricular⁸⁰⁸. El mecanismo para el incremento de la volemia no está claro; puede ser debido a redistribución más que a retención de Sodio.

Existen otras hipótesis basadas únicamente en los datos animales. Incluyen la disminución de la respuesta celular a los nitritos; el aumento de producción de guanilciclasa, o el aumento de actividad de la guanilciclasa; dando como resultado una disminución de los niveles de GMPc^{787, 809}. El GMPc desempeña un papel fundamental en la vasodilatación inducida por nitritos a través de una reducción en la concentración intracelular de calcio.

1.16.3.2 Prevención

Sin importar cual sea la preparación farmacéutica, el tratamiento crónico continuo con nitritos da lugar a tolerancia y pérdida de sus efectos hemodinámicos y antianginosos en el plazo de 24 a 48 horas. Se han empleado diferentes estrategias para prevenir la tolerancia de los nitritos, la más eficaz es la terapia intermitente con un intervalo libre adecuado. Se piensa que un intervalo libre de nitrito permite la regeneración de grupos sulfhidrilo disminuidos en las células del músculo liso, de tal modo que quede restaurada la sensibilidad vascular.

Sin embargo quedan dos cuestiones por resolver con respecto a la terapia intermitente:

- Efecto del tiempo-cero, que se refiere a un empeoramiento de la tolerancia al ejercicio antes de la dosis de nitritos de la mañana.
- Angina de rebote, que se refiere a un aumento de angina durante el intervalo libre del nitrito.

El mecanismo puede ser una hipersensibilidad a los vasoconstrictores de la pared del vaso⁸¹⁰ o un aumento de la respuesta vasomotora a la acetilcolina, que sugiere disfunción endotelial⁸¹¹. Aunque todos estos efectos ocurren en cierta forma, su repercusión clínica permanece poco clara⁸¹²⁻⁸¹⁵.

Además, existen otros métodos de reducir la tolerancia a los nitritos, aunque ninguno de ellos se utiliza en clínica:

- El ácido fólico puede invertir la disfunción endotelial, posiblemente restaurando la biodisponibilidad de la tetrahidrobiopterina, un cofactor para la sintetasa del óxido nítrico y/o arginina, su substrato. Esto sugiere un posible papel del ácido fólico en la prevención de la tolerancia a los nitritos. En un estudio randomizado a ácido fólico (10 mg/día) o placebo durante una semana; todos los pacientes recibieron nitroglicerina transdérmica continua (0,6 mg/h)⁸¹⁶. Comparado con el placebo, el ácido fólico previno el desarrollo de disfunción endotelial y la tolerancia al nitrito.
- El tratamiento por cinco a 10 días con el L-arginina, el substrato para la síntesis del óxido nítrico, puede modificar o prevenir el desarrollo de tolerancia al nitrito durante el uso transdérmico continuo de nitroglicerina⁸¹⁷.

- La hidralacina puede atenuar la tolerancia al nitrito, quizás previniendo la generación del superóxido⁸¹⁸. Esta interacción podía contribuir a la eficacia de la terapia combinada de nitrito e hidralacina en pacientes con insuficiencia cardiaca. En pacientes con angina, la hidralacina se debe dar conjuntamente con un betabloqueante debido a la activación adrenérgica refleja⁸¹⁹.
- Además, pueden prevenir la aparición de tolerancia a los nitritos otros antioxidantes, por ejemplo la vitamina E⁸²⁰ y la vitamina C^{821, 822}, o el carvedilol⁸²². Un estudio comparó carvedilol (un bloqueador beta y alfa con actividad antioxidante) con otro bloqueante beta y con un bloqueador alfa (arotinolol) que no son antioxidantes; solamente el carvedilol previno la tolerancia a los nitritos⁸²³.

Otros fármacos han tenido un efecto variable o nulo. Entre estos se encuentran los donantes de sulfhidrilos (acetilcisteína o metionina)^{824, 825}, los inhibidores de la enzima de la conversión de la angiotensina (IECA)^{807, 826-828}, y los diuréticos, que puede tener cierta actividad antianginosa reduciendo la volemia^{828, 829}.

1.16.4 Preparaciones de nitritos

Las numerosas preparaciones de nitritos disponibles comercialmente, incluyen su administración sublingual, bucal, oral, aerosol, ungüento y en preparaciones transdérmicas.

1.16.4.1 Nitroglicerina Sublingual

La nitroglicerina sublingual sigue siendo el tratamiento de elección de los episodios anginosos agudos y el tratamiento profiláctico de elección para las actividades desencadenantes de angina. El inicio de acción es de dos a cinco minutos y la duración de la acción es de 15 a 30 minutos. La tolerancia con nitroglicerina sublingual no es un problema, debido a su administración intermitente y no uniforme en pacientes en tratamiento crónico con nitritos⁸³⁰.

Si la nitroglicerina sublingual es activa, se debe sentir una sensación crujiente debajo de la lengua. Las tabletas que se desmenuzan fácilmente no deben ser utilizadas. La mucosa sublingual debe estar húmeda para la disolución y absorción de la tableta. Puede ser necesario suministrar un poco de agua antes de la ingestión de la tableta a pacientes con mucosa sublingual seca⁸³¹.

La administración sublingual de nitroglicerina en aerosol es menos popular pero igualmente eficaz. La dosis que dispensa el aerosol es aproximadamente 0,4 mg de nitroglicerina. Tiene una vida útil de dos a tres años y no requiere refrigeración.

La educación del paciente es extremadamente importante para el uso apropiado de la nitroglicerina sublingual. Un examen de 50 pacientes reveló una falta de conocimientos sobre la administración, el almacenamiento y los efectos secundarios de la preparación⁸³². Solamente el 12% sabían la dosis máxima, el 28% sabían las condiciones de almacenamiento apropiadas para las tabletas sublinguales y el 52% sabían los efectos secundarios más comunes.

1.16.4.2 Dinitrato de isosorbida

El dinitrato de isosorbida (ISDN) es la preparación oral más usada para el tratamiento de la angina. El inicio de acción es de 15 a 30 minutos y la duración de la acción es de tres a seis horas. La baja biodisponibilidad de su metabolismo hepático ha hecho necesarias dosis relativamente altas: 10 a 40 mg tres veces al día.

Se ha demostrado el efecto de una sola dosis de ISDN (15, 30, 60, o 120 mg) en la angina estable crónica⁸³⁰. Se observó una reducción proporcional a la dosis en la presión arterial sistólica, que persistió durante ocho horas. La tolerancia al ejercicio mejoró hasta ocho horas después de una dosis de 15 y 30 mg; no había ventaja adicional con las dosis de 60 y 120 mg.

Desafortunadamente, la tolerancia ha limitado la utilización del ISDN como agente antianginoso crónico. En el estudio mencionado en el párrafo anterior, el ISDN fue administrado cuatro veces al día durante dos semanas⁸³³; las modificaciones de la presión arterial y al ejercicio fueron reduciéndose. La duración del ejercicio se mantuvo elevada solamente durante dos horas después de la dosis y las dosis superiores a 15 mg cuatro veces al día no produjeron ninguna ventaja adicional. El desarrollo de tolerancia ocurrió a pesar de concentraciones plasmáticas más altas de ISDN durante el tratamiento de mantenimiento.

Varios estudios han modificado el régimen de administración del fármaco en un intento de prevenir el desarrollo de tolerancia. Un estudio, por ejemplo, examinó el efecto de 30 mg de ISDN administrados: dos (7 AM y 12 PM), tres (7 AM, 12 PM, y 5 PM), y cuatro (7AM, 12 PM, 5 PM, y 11 PM) veces por día⁸³⁴. Se midió la duración del ejercicio hasta el inicio de angina y una, tres, y cinco horas después de la dosis de la mañana. Después de una sola dosis, la duración del ejercicio aumentó significativamente frente a placebo sobre un período de observación de cinco horas. Tras una semana de tratamiento, la dosificación diaria de dos y tres veces (pero no cuatro) fue mejor que el placebo en cuanto a tolerancia al ejercicio; sin embargo, la ventaja fue menos pronunciada al final del día, indicando tolerancia parcial. Una limitación a la utilidad clínica de estos resultados es que la respuesta no se midió antes de la dosis de ISDN de la mañana.

Otros estudios cuestionan la eficacia antianginosa del ISDN tres veces al día⁸³⁵. Se administró ISDN (a las 8 AM, 1 PM y 6 PM) a ocho pacientes con angina estable crónica. El tiempo de ejercicio se incrementó en la mayoría de pacientes tras la dosis de la mañana y del mediodía, pero no significativamente después de la dosis de la tarde. La conclusión fue que el ISDN administrado tres veces al día ofreció protección antianginosa en la mayoría de las determinaciones.

1.16.4.3 Mononitrato de isosorbida

El 5-mononitrato de isosorbida (ISMN) es un metabolito activo del dinitrato de isosorbida. El inicio de la acción es de 30 minutos, la duración de la acción es de seis a ocho horas, y el fármaco es totalmente biodisponible. La dosis de inicio es generalmente de 20 mg dos veces al día; sin embargo en algunos pacientes pueden ser necesarias dosis de 40 mg dos veces al día.

Como con el dinitrato de isosorbida, la tolerancia sigue siendo un problema en el tratamiento sostenido. Por ejemplo, en un estudio, apareció tolerancia después de una semana de tratamiento con ISMN dos veces al día, a las 8 AM. y 8 PM⁸³⁶.

En una tentativa de reducir al mínimo este problema, varios investigadores han ensayado una dosificación con un intervalo de siete horas entre las dosis, seguido por un intervalo libre de nitritos de 17 horas^{815, 837}. En un estudio se administró ISMN a 214 pacientes con angina estable a las 8 AM. y 3 PM.⁸³⁶ Después de dos semanas de tratamiento con 20 mg dos veces al día, aumentó la duración del ejercicio durante siete horas después de cada dosis, sin evidencia de angina de rebote. La duración del ejercicio aumentó respecto al placebo, pero menos que en la administración aguda (tolerancia parcial).

En otro estudio con el mismo régimen en 116 pacientes con angina estable se obtuvieron resultados similares⁸¹⁵. Después de dos semanas de tratamiento había un aumento comparado al placebo en la tolerancia al ejercicio durante siete horas tras la dosis de la mañana y cinco horas tras la de la tarde. No se observó ningún aumento en angina nocturna.

Esta disponibilidad intermitente de nitrato puede alcanzarse más fácilmente con la forma de liberación retardada del producto. Esta preparación se da una sola vez al día y tiene un efecto de 12 horas. En un estudio frente a placebo con 151 pacientes había un aumento significativo del tiempo de ejercicio y un umbral superior para el desarrollo de la angina o depresión de 1 mm del segmento ST, desde una hora después de la administración de un comprimido de liberación retardada de ISMN de 60 y 120 mg/día⁸³⁸.

1.16.4.4 Nitroglicerina transdérmica

La nitroglicerina transdérmica en parches obtuvo la aprobación de la FDA en 1981 y ha tenido una amplia aceptación. Estos parches tienen una matriz de polímero o un gel de silicona impregnado con nitroglicerina con una membrana semipermeable entre el depósito del fármaco y la piel, lo que da lugar a una administración constante de la nitroglicerina. El inicio de la acción es de 30 minutos con una duración de ocho a 14 horas. La dosis generalmente es 0,2 a 0,8 mg/h.

Otra vez, la terapia continua se asocia a tolerancia. Por ejemplo, en un estudio, con parches de 5, 10, 15, 30, y 45 mg administrados de forma continua se evaluó el tiempo de marcha en un tapiz rodante después de dos, cuatro, y 24 horas⁸³⁹. A excepción de la dosis de 45 mg, los efectos antianginosos estaban presentes a las dos y cuatro horas pero ausentes a las 24 horas del primer día. La terapia diaria con parches de 15 mg durante una a dos semanas produjo efectos antianginosos y hemodinámicos que no eran diferentes de parches de placebo. Se observaron resultados similares en un estudio multicéntrico randomizado, controlado con placebo, que incluyó a 562 pacientes⁸⁴⁰. Para dosis que iban de 15 a 105 mg/día, a partir de las primeras 24 horas no había ninguna diferencia en cuanto a tolerancia al ejercicio o frecuencia anginosa respecto al placebo.

Como consecuencia de estos resultados se ha evaluado el efecto de los regímenes transdérmicos intermitentes. Un ensayo evaluó en 291 pacientes con angina estable crónica la eficacia de tres niveles de dosis transdérmicas de nitroglicerina (0,2; 0,4; y 0,8 mg/h) durante 12 horas al día, durante 30 días. Después de 30 días de tratamiento, el tiempo de marcha en cinta rodante hasta el inicio de angina o la depresión de 1 milímetro del ST mejoró en todos los grupos de tratamiento respecto al placebo. Además, no había evidencia de angina de rebote o tolerancia parcial cuando se comparó los efectos antianginosos del día 30 con los del día 1⁸¹⁴.

Este ensayo no comparó directamente los periodos con parche y los periodos sin parche y por lo tanto no fue tratado el problema de la angina de rebote después del uso transdérmico de nitroglicerina. Sin embargo, en otro estudio en 72 pacientes randomizados a 12 horas de nitroglicerina transdérmica o placebo, sí que se evaluó el efecto de la nitroglicerina transdérmica intermitente en la aparición de isquemia durante las horas sin parche⁸⁴¹. Después de dos semanas de tratamiento los pacientes se pasaron al tratamiento alternativo. Comparado al placebo, la nitroglicerina transdérmica redujo significativamente la magnitud de la depresión del segmento del ST y el inicio de la angina durante el ejercicio, pero no alteró la frecuencia total de la angina. La frecuencia de angina y de isquemia silente aumentó en un 14% durante las horas sin parche.

1.17 Farmacoterapia en la angioplastia

Balones de liberación de fármacos

Diferentes investigadores han propuesto la inyección local de preparados farmacológicos o genéticos para modular la respuesta de la pared arterial a la lesión asociada a angioplastia,

suministrados a través de catéteres balón preparados para la liberación local de fármacos²⁴⁵. Las primeras tentativas experimentales usaron el modelo de compartimentación en el cual se situaban entre dos balones los segmentos perforados del catéter que, durante el inflado permitían la infusión de fármacos, enzimas, o vectores virales que penetraban en el segmento arterial compartimentado²⁴⁶⁻²⁴⁸. Se pusieron en evidencia las limitaciones a su uso clínico, dado que el tiempo de inflado de los balones podría comportar isquemia y que el compartimiento no era siempre suficientemente estanco. Wolinsky y Thong²⁴⁹ entre otros desarrollaron posteriormente el balón de perfusión, que usaron para dispensar entre otros productos heparina en la pared arterial de perros. Sin embargo, con frecuencia se producían disecciones arteriales que podrían estimular aún más la hiperplasia de la íntima. A pesar de los constantes progresos, el problema no está aún resuelto en sus múltiples aspectos: Introducción atraumática del agente de interés, tiempos breves de perfusión sin isquemia y con sistemas que eviten el lavado rápido del fármaco o genes, limitándose a la zona de la lesión arterial³³¹.

Siguiendo esta técnica, son muchos los estudios con fármacos en el control o prevención de la restenosis. En concreto, hay gran interés médico en la influencia de los tratamientos de la angina sobre la evolución de los pacientes con stent. Se han empleado antiagregantes plaquetarios, como AAS²⁵¹, dipiridamol^{254-255, 549}, ticlopidina²⁵⁶, ketanserina²⁵⁰, antagonistas de la serotonina²⁵⁷, solutroban y otros antagonistas del TXA₂²⁵⁸⁻²⁵⁹, prostaciclina²⁶⁰, o su análogo oral ciprosteno²⁶¹, anticuerpos monoclonales para los receptores de GP-IIb/IIIa³⁶² y anticuerpos para el PDGF²⁶³. Otros estudios usaron anticoagulantes como heparina²⁶⁴, heparina de bajo peso molecular²⁶⁵ y warfarina²⁶⁶, antitrombóticos como irudina²⁶⁷, inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina como cilazapril²⁶⁸⁻²⁶⁹, hipolipidemiantes como la lobastatina²⁷⁰ y aceites de pescado ricos en ácidos grasos omega 3²⁷¹⁻²⁷⁶, bloqueadores betaadrenérgicos³⁷⁷, antagonistas del calcio como verapamil²⁷⁸, nifedipino²⁷⁹ y diltiacem²⁸⁰, corticoides^{281, 282}, antimicóticos como la colchicina²⁸³ o angiopentina y análogos de la somatostatina que inhiben el IGF1²⁸⁴.

Ninguno de estos estudios ha demostrado de forma concluyente que los fármacos dispensados con balón produzcan una reducción significativa de la restenosis. Por otro lado, es posible que las dosis de medicamento usadas hayan sido insuficientes, o que su administración deba realizarse en un tiempo diferente, quizás previamente a la angioplastia o puede que deba ensayarse una asociación de fármacos. Finalmente hay críticas al tipo de ensayos que incurren frecuentemente en errores del tipo uno o dos con objetivos mal definidos o incorrectamente evaluados²⁸⁵⁻²⁸⁹. El problema de la administración de fármacos a dosis elevadas, como se ha hecho en experimentación animal, es que pueden ser capaces de provocar toxicidad sistémica. La respuesta hiperplásica de la íntima forma parte del proceso normal y deseable de reparación de heridas y no debe ser completamente inhibido sino localmente modulado²⁹⁰. De aquí que se crea preferible en el futuro la administración local de fármacos a través los propios stents. Queda por evaluar el uso de tratamientos combinados²⁸⁹, la transferencia genética²⁹¹ o el uso de las llamadas "smart drugs" (que pueden ser dirigidas específicamente contra uno de los procesos celulares involucrados en la restenosis sin producir efectos sistémicos)²⁹².

Stents con fármacos

Respecto a los stents, ya existen ensayos con modelos biodegradables²²⁴, con cobertura de heparina para evitar la oclusión trombótica, o con células endoteliales obtenida por ingeniería genética para producir activador del plasminógeno celular²²⁶ y stents de polímeros o cubiertos con polímeros para la liberación local de medicamentos²²⁷ los stents de polímeros pueden o no ser biodegradables y los medicamentos en estudio incluyen heparina, AAS, inhibidores de la trombina, agentes trombolíticos y agentes que inhiben la respuesta proliferativa²²⁸.

Recientemente el estudio RAVEL, ha evaluado el efecto de los stents recubiertos de syrolimus respecto a los stents convencionales, en cuanto a la incidencia de restenosis. El entusiasmo de una restenosis cero a los seis meses de seguimiento se ha visto empañada por una tasa significativa a los 9 meses, aunque se mantiene muy por debajo del grupo control (resultados pendientes de publicación). El estudio SIRIUS debe confirmar los resultados iniciales en lesiones menos favorables.

Por otro lado, el programa de ensayos clínicos de stents con paclitaxel espera ofrecer resultados controlados próximamente. El primer estudio fue el TAXUS I diseñado para evaluar la seguridad de la formulación de liberación ($1\mu\text{g}/\text{mm}^2$). Este estudio demostró ausencia de efectos cardíacos adversos (MACE) a los 30 días y a los 6 meses, permitiendo, así, el comienzo de los estudios de seguridad y eficacia, TAXUS II, TAXUS III y TAXUS IV. TAXUS II fue diseñado para evaluar la seguridad y superior rendimiento del stent con liberación de taxol comparado con un stent de metal no recubierto en lesiones de novo (3.0 y 3.5 mm), utilizando dos diferentes formulaciones de liberación (lenta y moderada). TAXUS III se diseñó para evaluar la viabilidad de utilizar hasta dos stents para el tratamiento de la restenosis intrastent. TAXUS IV, V, VI son la culminación de TAXUS I, II y III para evaluar el perfil de riesgo de lesiones con stents de 2.5 a 3.5 mm de diámetro y hasta 32 mm de longitud. Más de 1.000 investigadores, participan en este programa con el fin de evaluar y validar el uso de TAXUS en la rutina diaria ^{120, 183, 272, 349, 361-363, 366, 455, 482, 483, 505, 507-510, 527, 528, 533, 534, 537, 540, 544, 548, 550, 552, 553, 619, 630, 788.}

2.- Hipótesis y Objetivos

2.1 Objetivos:

A pesar de las mejoras en los resultados y en la técnica de los procedimientos de revascularización percutánea coronaria, existen pocos estudios que validen los resultados clínicos de la aplicación de los nuevos diseños de stents y los fármacos empleados.

En nuestro estudio, los objetivos principales son los siguientes:

- 1 Evaluar los resultados del stent estudiado (NIR). Confirmar la influencia de los factores de riesgo coronario sobre la evolución de los pacientes tratados con stent, determinar la influencia de las características propias de la lesión y de las variables del procedimiento.
- 2 Determinar la eficacia de los diferentes fármacos empleados en los pacientes a los que se ha implantado un stent coronario.

2.2 Hipótesis:

1- Procedimiento

El stent empleado representa el prototipo de los stents de segunda generación y debe ofrecer ventajas respecto a los stents de primera generación (Palmaz), por lo que se le supone una elevada tasa de éxito angiográfico (definida como adecuada implantación del stent con una estenosis residual < 30% por estimación visual); una elevada tasa de éxito clínico de implantación (definido como consecución de éxito angiográfico junto a la ausencia de complicaciones mayores durante la hospitalización); una tasa reducida de MACE (MACE fue definida como muerte, IM o revascularización coronaria por ACTP o pontaje quirúrgico) y una tasa reducida de restenosis angiográfica (definida como la presencia en el segmento previamente tratado de una estenosis > 50% en cualquier coronariografía durante el seguimiento).

2- Eficacia de los fármacos utilizados

Los pacientes con enfermedad coronaria, que precisan la implantación de un stent, son sometidos a distintos tratamientos farmacológicos: durante la intervención, durante el primer mes y de forma crónica. Nuestra hipótesis es que los tratamientos farmacológicos se indican por situaciones clínicas negativas y factores de riesgo, y que estos tratamientos ejercen un efecto positivo en la evolución de los pacientes.

3.- Pacientes y métodos

Entre agosto de 1997 y octubre de 1998, fueron incluidos en este estudio 1.004 pacientes con un total de 1.136 lesiones tratadas. El diseño del estudio fue prospectivo multicéntrico con un total de 50 centros participantes de España y Portugal. El anagrama del estudio fue ESPORT NIR (ESpaña y PORtugal registro NIR stent).

Se utilizó una hoja de recogida de datos con códigos de seguridad, que se debía instalar en los ordenadores de los investigadores. Una vez aceptada una pantalla no se podían realizar modificaciones sin la participación simultánea del monitor del estudio y del investigador. Toda la información quedaba documentada en forma de impresión automática de resultados y en la base de datos del ordenador de cada investigador. Se contabilizaron los resultados mediante exportación automática de la base de datos y mediante los FAX correspondientes a las impresiones generadas por el sistema. Tanto el programa como la documentación fueron realizados en lengua castellana y portuguesa para facilitar su implementación.

Las instrucciones del programa y de la instalación se detallan más adelante.

3.1 Criterios de inclusión

Se consideró elegible a todo paciente con una estenosis coronaria severa (> 70% por estimación visual), en una o dos arterias coronarias nativas de >2,75 mm de diámetro de referencia, en presencia de síntomas o signos de isquemia coronaria. En toda lesión reconocida se debía intentar el implante del stent del estudio (NIR). La notificación de entrada del paciente en el registro se efectuó una vez que el cardiólogo intervencionista había intentado implantar el stent y finalizado el procedimiento.

3.2 Criterios de Exclusión

Los principales criterios de exclusión fueron la presencia de estenosis severa del tronco coronario izquierdo, la existencia de calcificación coronaria significativa en la arteria a tratar, la presencia de lesión en verdadera bifurcación, el haber tenido un IM de menos de 7 días de evolución, una FE < 25% o una historia de alergia conocida al AAS o a la ticlopidina.

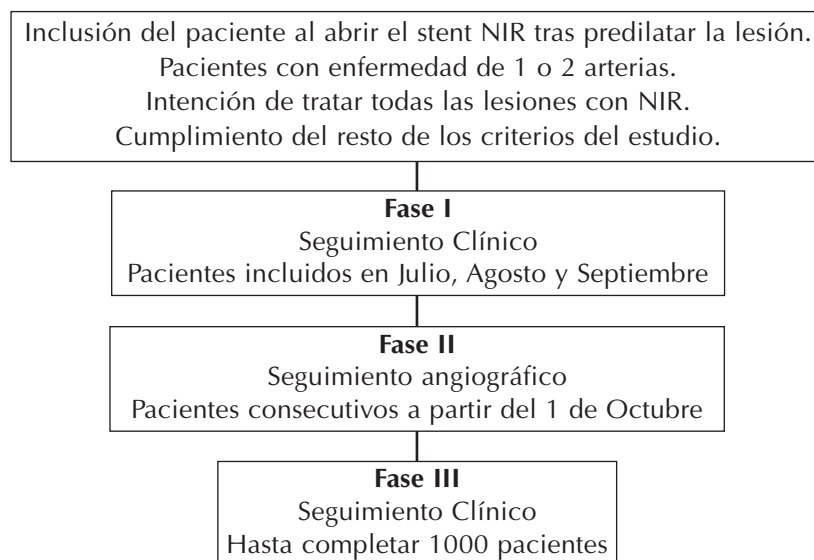
Además, se excluyó a los pacientes con los siguientes criterios:

- Angina péctoris aguda en reposo (Braunwald IIIA-C)
- Contraindicación de CABG de emergencia.
- Lesiones restenóticas intrastent.
- Lesiones en una curva superior a 45°.
- Lesión en un pontaje quirúrgico arterial o venoso.
- Arterias nativas a las que se accede a través de pontaje quirúrgico coronario.
- Restenosis tras la segunda ACTP con balón en la arteria a tratar.

- Angioplastia durante los últimos 30 días.
- Leucopenia documentada ($<3.500 \times 10^9$ /litro) o neutropenia (<1.000 neutrófilos/ mm^3), sangrado gastrointestinal reciente o úlcera en los últimos 6 meses.
- Participantes en otros estudios dentro de las 4 últimas semanas.
- Incapacidad de seguimiento.
- Cirugía cardiaca prevista dentro de los próximos 7 meses.
- Paciente mayor de 75 años

Técnicos experimentados debían valorar de forma directa e independiente las angiografías y realizar las mediciones angiográficas correspondientes (Core Lab, Hospital Gregorio Marañón, Madrid). Un segundo laboratorio independiente supervisó las mediciones en formato DICOM (Core Lab, Hospital de Santa Cruz, Lisboa).

Se determinó un subgrupo de seguimiento angiográfico obligado, aleatorizado por su inclusión de forma consecutiva tras una fecha determinada según el siguiente esquema:



3.3 Protocolo de implantación del stent y seguimiento

Procedimiento de ACTP: La implantación del stent se efectuó de acuerdo con la práctica habitual de cada cardiólogo intervencionista.

Liberación del stent: El stent NIR se liberaba a alta presión (12 - 14 atm.). Si se alcanzaban los criterios de éxito angiográfico, la intervención se dio por finalizada.

Optimización del stent: Si no se alcanzaban los criterios angiográficos de expansión óptima a 14 atm., a criterio del investigador, se procedió a un nuevo inflado a mayor presión o se utilizó un balón de mayor tamaño.

Si las regiones adyacentes al stent mostraban una disección tipo $\geq C$ y/o evidencia de trombos, el tratamiento ulterior quedaba a criterio clínico, incluyendo la colocación de un nuevo stent.

3.4 Seguimiento angiográfico

Se realizó una angiografía durante el periodo de seguimiento (a los 6 meses o antes) a cualquier paciente incluido en el estudio con sospecha de recurrencia de la isquemia. La angiografía de control no era obligatoria para los pacientes sin síntomas de isquemia que no pertenecían al subgrupo de seguimiento angiográfico obligado.

3.4.1 Grupo de Seguimiento angiográfico obligado.

Del total de 1004 pacientes incluidos se seleccionó una muestra aleatoria de enfermos consecutivos para una reevaluación angiográfica a los 6 meses de la ACTP. Se realizó cuantificación de la estenosis residual mediante evaluación angiográfica automática cuantitativa con el sistema MEDIS 4,0 CMS, en un laboratorio central y por técnicos expertos no participantes en los procedimientos de ACTP. Las películas de angiografía debían seguir un riguroso protocolo, que incluyó la recogida del segmento distal del catéter utilizado.

3.4.2 Protocolo angiográfico

Se realizó una angiografía coronaria antes y después de la implantación del stent, y para el grupo de seguimiento angiográfico obligado en el seguimiento a 6 meses. También se realizó en caso de sintomatología isquémica recurrente. El segmento sobre el que se iba a colocar el stent debía filmarse en dos proyecciones ortogonales. Se repitieron las mismas proyecciones en los angiogramas del final del procedimiento y en el seguimiento. El protocolo fue como se detalla a continuación:

- 1 Catéter guía filmado en vacío y en el centro de la pantalla. Administración de NTG/IC.
- 2 Primera proyección, anotando angulaciones y procurando que la lesión aparezca también en el centro del monitor.
- 3 Segunda proyección igual: catéter en vacío, lesión en el centro.
- 4 Las proyecciones deben ser ortogonales, o diferir al menos en 30°
- 5 Al final del procedimiento hacer las proyecciones sin la guía de angioplastia y si es posible con el mismo catéter guía.
- 6 Repetir las mismas proyecciones administrando NTG/IC, filmando el catéter vacío en el centro antes de cada inyección
- 7 Debía usarse el mismo contraste a 37°, así como las mismas dosis de nitroglicerina intracoronaria (0,1-0,3 mg) o dinitrato de isosorbida (1-3 mg).
- 8 Se utilizó la punta del catéter guía para calibrar, por lo que debía cortarse y ponerse en la caja con la película.
- 9 La arteria debía estar bien contrastada, en película de 35 mm o CD en DICOM, a una velocidad de filmación de 25 imágenes/seg., campo 7 (lupa).

10 Durante el seguimiento se debía seguir el mismo protocolo.

La logística de la recogida de films del grupo angiográfico obligado fue la siguiente:

- 1 Se editó la lista de películas a reclamar en cada centro.
- 2 Se imprimieron etiquetas específicas.
- 3 Se editaron sobres que indicaban los datos del centro, del paciente y del registro, con la fecha de recogida.
- 4 El investigador colocó cada película en su sobre correspondiente, precintó y firmó indicando la fecha.
- 5 El sobre fue remitido directamente al centro de medición, desde el cual fue devuelto tras su análisis.

3.5 Medicación durante la Angioplastia

Durante el procedimiento los pacientes fueron tratados con heparina hasta conseguir un tiempo de activación del coágulo (ACT) de al menos de 300 seg. El uso de Abciximab (Reopro) estaba sujeto al criterio del investigador.

Salvo contraindicaciones, se inició tratamiento con AAS (125-200 mg al día), que luego debía seguir de forma indefinida.

Salvo contraindicaciones, se administró Ticlopidina (500 mg al día), iniciado antes o durante el procedimiento y mantenido durante un mes.

3.6 Seguimiento

El sistema informático imprimía automáticamente un FAX de alta que debía ser enviado al monitor del estudio.

3.6.1 Alta

Si se alcanzaban los criterios angiográficos, el enfermo debía ser dado de alta en un máximo de 72 h. Previamente se debían completar las hojas de resultados y cerrar la ficha informática del paciente con el código de seguridad.

3.6.2 Al mes

En el control del primer mes se recogían los acontecimientos producidos en el periodo inmediato al alta. Debía realizarse un ECG y una analítica (aunque se permitió que fuera realizado e informado por su médico de cabecera o por su cardiólogo de zona). Se rellenó la ficha informática de recogida de datos correspondiente al mes.

3.6.3 A los 6 meses

En el control del sexto mes se realizaba una valoración clínica del paciente y pruebas de documentación de isquemia. Se repitió el cateterismo ante signos de isquemia. Se rellenó la ficha

informática de recogida de datos. Para los pacientes del grupo de seguimiento angiográfico obligado se debía realizar una angiografía en todos los casos.

3.6.4 A los 7 meses

El control del séptimo mes recogía los acontecimientos producidos en caso de precisar una reintervención tras los 6 meses de seguimiento. Se rellenó la ficha informática de recogida de datos. Al completar este seguimiento concluía el estudio.

3.7 Información al Paciente

Se entregó una carta a cada paciente, que era generada automáticamente por el sistema informático de recogida de datos. El investigador principal de cada centro debía informar al paciente de los detalles del protocolo y de su procedimiento. El documento incorporaba automáticamente las fechas de seguimiento. El texto estaba traducido al idioma portugués para los pacientes de esa nacionalidad. El texto es el que se muestra a continuación.

Apreciado Señor:

Le ha sido practicada una revascularización coronaria como tratamiento de su enfermedad del corazón.

Con el fin de ofrecerle la mejor atención médica y de forma rutinaria, se realizan controles tras un mes del procedimiento, a los seis meses y tras el séptimo mes.

Por este motivo es preciso que tras el primer mes le sea realizado un análisis de sangre (un hemograma completo) y un electrocardiograma. Para ello puede dirigirse a su médico de cabecera y a su cardiólogo de cupo. Luego debe ponerse en contacto con los doctores que le realizaron la revascularización de la forma que ellos le señalarán.

Además, a los seis meses, los doctores que lo atendieron durante la revascularización le realizarán una visita de control.

Las fechas de los controles son:

Tras el primer mes (fecha automáticamente impresa)

A los seis meses (fecha automáticamente impresa)

Al séptimo mes (fecha automáticamente impresa)

3.8 Investigadores principales, Monitor del estudio, Promotor del estudio

El protocolo fue diseñado por este doctorando, propuesto a cada uno de los investigadores, monitorizado en su realización y seguimiento en los 50 centros participantes. El comité directivo del registro, compuesto por los doctores Eulogio García, Andrés Iñiguez, Seabra Gomes, Pascual Bordés, Armando Bethencourt garantizó los resultados y revisó los acontecimientos adversos. Este doctorando realizó los análisis estadísticos y el IMIM (Institut Municipal d'Investigació Mèdica) garantizó la bondad de la metodología empleada y de los resultados obtenidos. Este doctorando elaboró las conclusiones y las presentó a los investigadores y patrocinadores del estudio.

El patrocinador del estudio fue la compañía Boston Scientific Ibérica - SCIMED.

3.9 Compromisos del investigador

Los investigadores participantes se comprometían a la inclusión de los pacientes consecutivos con los criterios del Registro NIR stent y aceptaban el seguimiento del protocolo, y la revisión de las historias clínicas por parte del monitor del registro.

Los investigadores participantes se comprometen a la inclusión de los pacientes que cumplan los criterios del Registro NIR stent y aceptan el seguimiento del protocolo, aceptando la revisión de las historias clínicas por parte del monitor del registro.

Los promotores e investigadores se comprometen a la publicación y difusión de los resultados del estudio, en la que se hará referencia a todos los investigadores participantes.

Cualquier publicación, incluso parcial, de los datos obtenidos del Registro NIR, deberá presentarse al Comité Directivo del Registro para su revisión y aprobación, previamente a su presentación oral o por escrito, o publicación.

Los investigadores se comprometen a la confidencialidad sobre el protocolo empleado y sobre los datos obtenidos. Aceptan que la propiedad intelectual del protocolo y del método informático empleado corresponde a Boston Scientific Corporation, SCIMED y no facilitarán su copia sin autorización.

3.10 Impreso informático de recogida de datos

Los formularios de recogida de datos se encontraban en soporte informático. Tras el alta hospitalaria de los pacientes se debía cerrar la inclusión y de forma automática, se imprimía un FAX para el monitor del registro. Además, se imprimía una página para el paciente recordándole las fechas de control.

El monitor del estudio debía mantener una base de datos actualizada con la información de todos los pacientes y de todos los centros y solicitó la información complementaria que pudiera corresponder. La corrección de errores exigía códigos de seguridad que precisaban la participación de monitor e investigador simultáneamente. Se realizaron informes mensuales sobre la evolución del registro.

Al finalizar el seguimiento del último caso de cada centro, el investigador debía remitir directamente a un centro estadístico independiente un disquete con la información de todos los pacientes incluidos para su evaluación.

Las películas correspondientes a los 300 pacientes del grupo de seguimiento angiográfico y las correspondientes a los pacientes con restenosis, obtenidas según las pautas del protocolo, debían ser remitidas a un centro independiente para su evaluación off-line sin información sobre la evolución clínica.

Requerimientos informáticos

La aplicación se desarrolló en entorno Windows 95. No se precisaban otros programas. El formulario se autoinstalaba en el ordenador de los investigadores. El registro de pacientes fue guiado por ventanas de elección múltiple. La confidencialidad de la información estaba garantizada por claves de acceso. En el anexo IV se muestran las pantallas de instalación y de inclusión de datos.

Además, se diseñaron programas específicos de monitorización y de cuantificación angiográfica.

4.- Análisis estadísticos.

El análisis se efectuó según intención de tratar, en un centro independiente (IMIM, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona) y por consultores estadísticos no vinculados al registro.

Control de calidad de los datos

La calidad y la bondad de los datos fueron evaluadas por los consultores de este centro independiente, quienes cotejaron los valores fuera del rango de valores aceptables, los campos omitidos así como las inconsistencias encontradas, solicitando la aclaración y/o rectificación a cada investigador de los centros participantes, bien directamente o a través del monitor encargado de coordinar el estudio. Se incorporaron los cambios decididos por el Comité Ejecutivo a lo largo de 1998 y 1999, hasta el cierre de la base de datos. Cualquier análisis ulterior se realizó sobre la base de datos validada.

Tratamiento estadístico

Se utilizó el programa SPSS 9.0.

Análisis descriptivo

Los datos continuos se presentan como media y desviación estándar. Cuando la distribución de una variable no se ajuste a la normal se presentó además como mediana y moda. Los datos categóricos se presentaron como frecuencias y como proporciones.

En el caso de aparición de más de una MACE para un mismo paciente (objetivo principal), se contabilizó la más grave según el siguiente orden: nueva angioplastia, CABG, IM y muerte.

Análisis diferencial

Se ha realizado un análisis por intención de tratamiento y por protocolo, en el estudio de restenosis (subgrupo seleccionado aleatoriamente para seguimiento angiográfico). Se han analizado las diferencias entre los pacientes que presentaban acontecimientos de interés (MACE) y los que no lo hicieron. Se ha utilizado la prueba de Ji cuadrado para establecer la asociación de variables categóricas con la presencia de complicaciones y con el tipo de seguimiento. Cuando los efectivos esperados fueron menores de cinco individuos dicha prueba se substituyó por la de Fisher exacta.

Se ha utilizado el test de la t de Student para comparar las medias variables cuantitativas entre la presencia y ausencia de complicaciones y entre los tipos de seguimiento. Cuando la distribución de los datos para cada grupo no se ajustaba a la normal, se ha empleado la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Para establecer la aplicabilidad de la prueba de la t de Student se calculó previamente la normalidad de las variables cuantitativas en cada grupo mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y se corrigieron los grados de libertad cuando las varianzas mostraron significación estadística en la prueba de Levene.

Para las variables cuantitativas en las que se realizaron varias medidas en momentos diferentes se ha realizado un análisis de varianza.

Para determinar el riesgo de presentar una MACE ajustado por las diferencias en las características basales de los pacientes incluidos en cada grupo de seguimiento, se ha utilizado un modelo de regresión logística. Se han considerado variables confusoras aquellas que presentan diferencias significativas con $p < 0.10$ entre los grupos de seguimiento y están, además, descritas entre las que se asocian a los elementos de interés (MACE).

Las curvas actuariales de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier.

Se efectuó un análisis univariado y multivariado de regresión logística para seleccionar los predictores independientes de MACE y de restenosis angiográfica. Aquellas variables que en el análisis univariado tenían un valor de $p < 0,2$ fueron las que se introdujeron en el modelo multivariado. Los cocientes de riesgo (odds ratio) y el intervalo de confianza del 95% se presentan en los resultados. El nivel de riesgo aceptado alfa para todas las comparaciones de hipótesis ha sido del 0,05 y las comparaciones se han planteado a nivel bilateral, de forma que un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

5.- Resultados

5.1. Población general de pacientes estudiados

Entre agosto de 1997 y octubre de 1998, fueron incluidos en el estudio 1.004 pacientes (1.136 lesiones) con un diseño multicéntrico prospectivo, procedentes de 50 centros colaboradores de España y Portugal. Cada centro incluyó a un máximo de 25 pacientes.

La inclusión en el estudio finalizó, tal como fue previsto, con la introducción del paciente número 1.000 en el registro, y se amplió hasta 1004 para evitar tener que seleccionar entre las últimas 5 inclusiones simultáneas.

5.1.1 Principales características basales de los pacientes incluidos

La media de edad de los pacientes fue de $60,3 \pm 10,2$ años, y el 81,9% eran varones. Hubo una amplia proporción de pacientes con hipertensión arterial, tabaquismo y con hipercolesterolemia. Solo destacan respecto a las poblaciones de otros estudios un número algo elevado de pacientes diabéticos (17,1%). La indicación más frecuente de ACTP fue la presencia de angina inestable (60,7%). Las características clínicas de la población incluida se resumen en la Tabla 5.1.1.a

Pacientes	N=1004
Edad (años, media \pm DE)	60,3 \pm 10,2
Varones (%)	822 (81,9%)
Factores de riesgo coronario (%)	
Tabaquismo	551 (54,9%)
Diabetes	172 (17,1%)
Hipertensión	412 (41%)
Hipercolesterolemia	438 (43,6%)
Indicación clínica de ACTP (%)	
Angina inestable	610 (60,7%)
Angina estable	274 (27,3%)
Isquemia silente	81 (8,0%)
Otras	39 (4,0%)
Historia previa (%)	
Infarto de miocardio previo	372 (37,1%)
Cirugía coronaria previa	14 (1,4%)
Angioplastia coronaria previa	67 (6,7%)

Tabla 5.1.1.a Principales características basales de los pacientes incluidos

Características de las lesiones tratadas y del stent empleado.

De las 1.136 lesiones tratadas, el 47,8% se localizaban en la arteria descendente anterior. Las lesiones tratadas fueron de morfología (tipo AHA/ACC) A en el 12,7%, B1 en el 37,7%, B2 en el 37,0% y C en el 12,6%. Por tanto, sólo el 49,6% de las lesiones fueron de tipo B2/C. Se observó enfermedad de un vaso en el 76,4% de los pacientes, y de dos vasos en el 23,6%. Las lesiones tenían una longitud de menos de 20 mm en el 84,5% de los casos. La mayoría de los pacientes tenían una función ventricular normal (FE= $58,9 \pm 12\%$), y sólo el 6% de los pacientes tenían una FE < 40%. Las principales características de las lesiones tratadas se resumen en la Tabla 5.1.2 a.

Lesiones	N=1136
Localización del vaso tratado (%)	
CD/DP	356 (31,3%)
DA/DG	543 (47,8%)
Cx/MG	237 (20,9%)
Número de vasos enfermos (%)	
Uno	760 (76, 4%)
Dos	235 (23,6%)
Tipo de lesión AHA (%)	
Tipo A	141 (12,7%)
Tipo B1	417 (37,7%)
Tipo B2	409 (37,0%)
Tipo C	139 (12,6%)
TIMI Basal	
TIMI 3	859 (75,6%)
TIMI 2	181 (15,9%)
TIMI 1,0	96 (8,5%)
Longitud de la lesión tratada	
Focal≤10 mm	456 (40,1%)
Tubular 10 a 20 mm	504 (44,4%)
Difusa≥20 mm	176 (15,5%)

Tabla 5.1.2.a Características de las lesiones tratadas

(CD/DP: coronaria derecha/descendente posterior; DA/DG: descendente anterior/ diagonal; Cx/MG: circunfleja/marginal. Clasificación TIMI: TIMI 0: Ausencia de perfusión; TIMI 1: Perfusión mínima en que el contraste no logra opacificar el lecho vascular completo; TIMI 2: Perfusión parcial. El contraste opacifica el lecho vascular entero distal a la estenosis. Sin embargo, la velocidad de entrada y el lavado es más lento en el lecho coronario distal a la obstrucción que en áreas comparables de otros vasos; TIMI 3: Perfusión completa sin retraso en el llenado o en el lavado del contraste. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución.

Características de los stents	N=1136
Lesiones	
Celdas del stent (%)	
7 celdas	946 (83,0%)
9 celdas	190 (17,0%)
Liberación del stent (%)	
Balón	158 (13,9%)
Premontado	978 (86,1%)
Longitud del stent (%)	
9 mm	191 (16,8%)
16 mm	694 (61,1%)
25 mm	135 (11,9%)
32 mm	116 (10,2%)
Diámetro del stent (mm) (%)	
2,50	32 (2,8%)
3,00	604 (53,2%)
3,50	405 (35,6%)
4,00	95 (8,4%)

Tabla 5.1.2.b Características de los stents implantados.

Éxito angiográfico, éxito clínico y acontecimientos clínicos relevantes al alta hospitalaria

Se consiguió el éxito angiográfico en 1.132 de 1.136 lesiones tratadas (99,6%), y el éxito clínico de la ACTP en 990 de 1.004 pacientes tratados (98,7%). Se evidenció oclusión de alguna rama secundaria cuyo origen se situaba en el segmento donde se implantó el stent en el 1,2% (14 ramas secundarias). En 6 lesiones (0,5%) se observó disección de, al menos, el tipo C. Se observaron, además, otras complicaciones no fatales en 5 pacientes: dos experimentaron un accidente cerebrovascular, uno desarrolló un hematoma retroperitoneal y otros 2 pacientes tuvieron una hemorragia severa que requirió transfusión de sangre. Los datos de éxito angiográfico y clínico se muestran en la Tabla 5.1.3.a.

	N=1136
Éxito angiográfico: Stent colocado con estenosis residual < 30%	1132 (99,6%)
El stent no alcanza la lesión	1
Expansión incompleta del stent	2 (1*)
Oclusión aguda	1*
	N=1136
Éxito clínico: Éxito angiográfico libre de MACE al alta hospitalaria	990 (98,7%)
Muerte	2
IM	7
ACTP urgente	1
Pontaje quirúrgico urgente	2
Oclusión de colaterales (%)	14 (1,2%)
Disección tipo C o mayor (%)	6 (0,5%)
Otros acontecimientos serios antes del alta hospitalaria	
Accidente vascular cerebral	1 (CABG*)
Hematoma retroperitoneal	1 (muerte*)
Hemorragia que requirió transfusión	2

Tabla 5.1.3.a Éxito angiográfico, clínico y acontecimientos clínicos relevantes al alta.

Éxito angiográfico: Se consideró éxito angiográfico cuando se implantó adecuadamente el stent NIR y quedó una lesión residual < 30% por estimación visual en el segmento donde se situó el stent. Éxito clínico: Se definió como éxito clínico a la consecución de éxito angiográfico junto a la ausencia de complicaciones mayores durante la hospitalización. Oclusión aguda del stent: se definió como la demostración angiográfica durante la hospitalización de una obstrucción completa del segmento donde se había implantado el stent. IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). Clasificación NIMBI de Disección (National Heart Lung and Blood Institute) Tipo A; Área pequeña radiolúcida dentro de la luz del vaso que desaparece con el paso de contraste. Tipo B; Aparición de contraste paralelo a la luz del vaso y que desaparece con el paso de contraste. Tipo C; Disección que sobresale fuera de la luz del vaso y que persiste después del paso de contraste. Tipo D; Defecto de llenado en forma espiral con o sin lavado retrasado del contraste; Tipo E; Defecto de llenado persistente con lavado retrasado del contraste en la luz distal; Tipo F; Defecto de llenado acompañado de oclusión coronaria total. Éxito del Procedimiento: Liberación del stent exitosa y ausencia de acontecimientos clínicos durante la estancia hospitalaria. Acontecimiento Adverso Serio: Episodio que resulta fatal, amenazante para la vida, incapacitante o conlleva una prolongación de la hospitalización. * fue causa de MACE

Incidencia de acontecimientos cardíacos mayores durante los periodos de seguimiento de los pacientes.

Del total de 1.004 pacientes incluidos, fueron dados de alta vivos 1.002. De éstos se perdió el seguimiento clínico en 15 pacientes (1,5%). De los 987 pacientes dados de alta vivos y en los que se completó el seguimiento clínico, hubo 7 casos que fallecieron entre el alta y el séptimo mes (0,7%). La tasa acumulada de acontecimientos cardíacos adversos mayores (MACE) a los 30 días fue del 1,5%. Durante el seguimiento, 72 pacientes (7,2%) sufrieron un nuevo MACE entre el segundo mes y el final del seguimiento al séptimo mes. La incidencia de MACE acumulada (hospitalaria y en el seguimiento) fue del 8,7% tal como se describe en la Tabla 5.1.4.a.

	Muerte	IM	ACTP	CABG	MACE
Hospitalarios	2 (0,2%)	7 (0,7%)	1 (0,1%)	2 (0,2%)	12 (1,2%)
Alta - primer mes	0	1 (0,1%)	2 (0,2%)	0	3 (0,3%)
Segundo – séptimo meses	7 (0,7%)	4 (0,4%)	50 (5,0%)	11 (1,1%)	72 (7,2%)
Total	9 (0,9%)	12 (1,2%)	53 (5,3%)	13 (1,3 %)	87 (8,7%)

Tabla 5.1.4.a Incidencia de acontecimientos cardíacos adversos mayores (MACE)

MACE: Cualquier fallecimiento IM ACTP CABG; IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG).

Desde el punto de vista clínico, 995/1.004 pacientes estaban vivos (99%) al séptimo mes de seguimiento. De éstos, 946 (95,1%) estaban asintomáticos. La probabilidad de estar libre de acontecimientos adversos mayores al séptimo mes de seguimiento fue del 91%, la de estar libre de fallecimiento fue del 99,1%, y la probabilidad de no necesitar nuevos procedimientos de revascularización sobre el vaso tratado (RVT) del 93,4% (Fig. 5.1.4). Se efectuó una nueva RVT en 66 pacientes (6,6%) (en 13 mediante cirugía aortocoronaria y en 53 mediante una nueva ACTP).

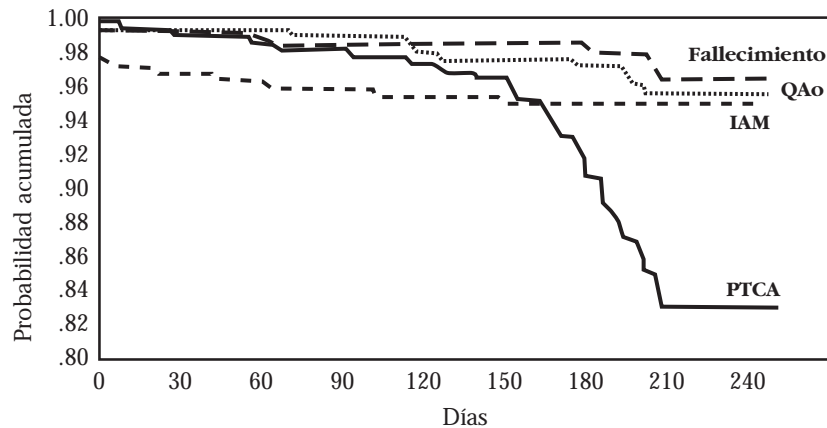


Fig. 5.1.4.b Comparación de la probabilidad de permanencia libre de acontecimientos mayores durante el seguimiento. Método de Kaplan-Meier.

IAM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; QAO: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG).

Presencia de factores de riesgo de éxito angiográfico, y acontecimientos cardíacos adversos mayores (MACE).

Por análisis univariado, ninguna de las variables consideradas se relacionó de forma estadísticamente significativa con éxito angiográfico. La aparición de MACE fue estadísticamente más frecuente para los siguientes grupos:

- En el grupo con seguimiento angiográfico obligado respecto al grupo de seguimiento clínico (12,9% vs. 7,6%, $p = 0,015$).
- En la enfermedad de dos vasos respecto a la enfermedad de un vaso (13,2% vs. 7,3%, $p = 0,005$ %)
- En los pacientes con lesiones más largas, respecto los que presentaban lesiones más cortas (≤ 10 mm 6,5%; 10-20 mm 8,1%; ≥ 20 mm 14,9%: $p = 0,014$).
- En los stents implantados más largos respecto de los más cortos (9 mm 6,5%; 16 mm 8,5%; 25 mm 8,7%; 32 mm 12,1%: $p = 0,011$).

Lesiones	N	Éxito Angiográfico	MACE
Grupo de seguimiento clínico	794	790 (99,5%)	60 (7,6%)
Grupo de seguimiento angiográfico	210	210 (100%)	27 (12,9%)
P		0,303	0,015
Enfermedad de 1 Vaso	769	765 (99,5%)	56 (7,3%)
Enfermedad de 2 Vasos	235	235 (100%)	31 (13,2%)
P		0,268	0,005
Hombre	822	818 (99,5%)	70 (8,5%)
Mujer	182	182 (100%)	17 (9,3%)
P		0,346	0,720
No HTA	592	589 (99,5%)	56 (9,5%)
HTA	412	411 (99,8%)	31 (7,5%)
P		0,514	0,284
No Diabetes	832	830 (99,8%)	68 (8,2%)
Diabetes	172	170 (98,8%)	19 (11,0%)
P		0,080	0,223
No Tabaquismo	453	450 (99,3%)	43 (9,5%)
Tabaquismo	551	550 (99,8%)	44 (8,0%)
P		0,229	0,398
No Dislipemia	566	564 (99,6%)	46 (8,1%)
Dislipemia	438	436 (99,5%)	41 (9,4%)
P		0,797	0,492
No IM Previo	632	629 (99,5%)	59 (9,3%)
IM Previo	372	371 (99,7%)	28 (7,5%)
P		0,617	0,325
No ACTP Previa	937	933 (99,6%)	80 (8,5%)
ACTP Previa	67	67 (100%)	7 (10,4%)
P		0,592	0,591
No CABG Previa	990	986 (99,6%)	86 (8,7%)
CABG Previa	14	14 (100%)	1 (7,1%)
P		0,812	0,838
FE > 40%	870	866 (99,5%)	75 (8,6%)
FE ≤ 40%	41	41 (100%)	1 (1,3%)
P		0,663	0,162

Tabla 5.1.5.a Incidencia de éxito angiográfico y MACE.

MACE: Cualquier fallecimiento IM ACTP CABG; IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). Éxito angiográfico: Se consideró éxito angiográfico cuando se implantó adecuadamente el stent NIR y quedó una lesión residual < 30% por estimación visual en el segmento donde se situó el stent. FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial.

	N	Èxito Angiogràfico	MACE
Tipo de lesi3n			
A	121	121 (100%)	8 (6,6%)
B1	365	364 (99,7%)	25 (6,8%)
B2	370	368 (99,5%)	41 (11,1%)
C	119	119 (100%)	11 (9,2%)
p		0,704	0,178
Longitud de la lesi3n tratada			
Focal≤10 mm	389	388 (99,7%)	26 (6,7%)
Tubular 10 a 20 mm	456	454 (99,6%)	37 (8,1%)
Difusa≥20 mm	154	153 (99,4%)	23 (14,9%)
p		0,924	0,014
Longitud del Stent implantado (mm)			
9	155	154 (99,4%)	10 (6,5%)
16	622	621 (99,8%)	53 (8,5%)
25	126	125 (99,2%)	11 (8,7%)
32	99	98 (99,0%)	12 (12,1%)
p		0,635	0,011
Angina			
Inestable	610	608 (99,7%)	54 (8,9%)
Estable	274	272 (99,3%)	23 (8,4%)
Silente	81	81 (100%)	6 (7,4%)
p		0,575	0,900
Implantaci3n de stent sin predilataci3n	159	158 (99,4%)	14 (8,8%)
Implantaci3n de stent con predilataci3n	845	842 (99,6%)	73 (8,6%)
p		0,615	0,946
Sin antecedentes de IM, CABG o ACTP	586	583 (99,5%)	56 (9,6%)
Antecedentes de IM, CABG o ACTP	418	418 (99,8%)	31 (7,4%)
p		0,499	0,235

Tabla 5.1.5.b Incidencia de èxito angiogràfico y MACE para las diferentes caracterìsticas evaluadas.

Clasificaci3n del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesi3n concèntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fàcil y localizaci3n no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificaci3n significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesi3n de 10 a 20 mm, excèntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulaci3n moderada (entre 45° y 90°). Localizaci3n ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificaci3n de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evoluci3n. TIPO C: Enfermedad difusa con màs de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (màs de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirùrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de màs de 3 meses de evoluci3n.

5.2. Subgrupo de seguimiento angiográfico obligatorio

5.2.1 Características basales de los pacientes del grupo angiográfico obligado en relación con las del grupo de seguimiento clínico.

En total se seleccionaron de forma consecutiva y aleatorizada 210 pacientes (238 lesiones) para realización de angiografía coronaria de control al sexto mes de seguimiento. Del total de 1004 pacientes incluidos, un subgrupo de 300 enfermos consecutivos fue aleatoriamente seleccionado para efectuarles una reevaluación angiográfica a los 6 meses de la ACTP. Para evitar un sesgo en este grupo, se excluyó a los centros que no realizaron seguimiento angiográfico a todos sus pacientes, por lo que el grupo quedó reducido a 210 pacientes. Los pacientes seleccionados para la coronariografía de control tuvieron unas características clínicas, angiográficas y del procedimiento similares a las del grupo de pacientes no seleccionados para angiografía, excepto en el porcentaje de diabéticos (variable encontrada más frecuentemente en el grupo seleccionado para angiografía de control: 26 frente a 15%; $p = 0,0002$), y una función ventricular izquierda global algo mejor ($63,3 \pm 9\%$ de fracción de eyección media en el grupo con angiografía control frente al $61 \pm 11,7\%$ en el grupo sin angiografía control; $p = 0,017$). Las características basales de los pacientes con angiografía de control vs. los pacientes con seguimiento clínico se resumen en la Tabla 5.2.1.a .

	Control angiográfico		P
	SI n = 210	NO n = 794	
Edad (SD)	61,2 ($\pm 9,9$)	60,1 ($\pm 10,3$)	
Sexo (% varones)	80	82	0,320
Factores de riesgo cardiovascular (%)			
Diabetes	26	15	0,0002
Hipertensión	43	41	0,546
Tabaquismo	52	56	0,413
Hipercolesterolemia	45	43	0,596
Historia previa de enfermedad coronaria (%)			0,799
Infarto de miocardio	40	36	
Pontaje coronario quirúrgico	2	1	
Angioplastia coronaria	6	7	
Indicación clínica para ACTP (%)			0,524
Angina inestable (%)	65,9	62,5	
Angina estable (%)	23,9	29,6	
Isquemia silente (%)	10,2	7,9	
Variables angiográficas			
Fracción de eyección (SD)	63,3 ($\pm 12,7$)	61,0 ($\pm 11,7$)	0,017
Fracción de eyección >25% y <40%	7	6	0,345
Vasos enfermos			0,433
Enfermedad de 1 vaso	78	76	
Enfermedad de 2 vasos	22	24	

Tabla 5.2.1.a Características basales de los pacientes del grupo angiográfico obligado con relación a las del grupo de seguimiento clínico.

5.2.2 Características basales de los pacientes y lesiones del grupo angiográfico con restenosis en comparación al grupo sin restenosis

Las características basales de los pacientes, de las lesiones y stents según la incidencia o no de restenosis angiográfica se detallan en la Tabla 5.2.2.a y Tabla 5.2.2.b. Se demostró la presencia de restenosis angiográfica en el 16,32% de las lesiones evaluadas (39/239) (IC del 95%, 11,7-21,2). El diámetro medio de referencia del vaso tratado fue de $3,01 \pm 0,46$ mm, con un diámetro luminal mínimo basal de $0,98 \pm 0,43$ mm; $2,74 \pm 0,44$ mm tras stent, y $1,98 \pm 0,68$ mm en el seguimiento.

Pacientes/Lesiones	Restenosis (%)		P
	SI	NO	
Edad # grupo angiográfico (Ajustado a lesiones) (SD)	36/39	174/200	
	63,61 ($\pm 10,41$)	60,45 ($\pm 9,41$)	0,064
Factores de riesgo cardiovascular (%)			
Varones	82	81	0,694
Diabetes	36	25	0,019
Hipertensión	39	44	0,314
Tabaquismo	54	53	0,204
Hipercolesterolemia	46	43	0,272
Antecedentes cardiacos (%)			
Antecedentes de IM	41	41	
Cirugía coronaria previa	0	2	0,624
ACTP previa	8	5	0,735
Indicación de ACTP (%)			
Angina inestable	73	65	0,356
Angina estable	16	24	
Isquemia silente	11	11	
Vaso tratado (%)			
CD/DP	19	32	0,085
DA/DG	59	46	
Cx/MG	22	22	
Tipo de lesión (%)			
Tipo A	14	12	0,362
Tipo B1	33	42	
Tipo B2	40	38	
Tipo C	12	8	
Flujo TIMI previo 0,1 (%)			
Presión de predilatación (SD)	6,7 ($\pm 2,1$)	7,5 ($\pm 2,4$)	0,072
Presión de liberación (SD)	12,4 ($\pm 2,1$)	11,9 ($\pm 1,9$)	0,090
Presión de sobredilatación (SD)	15,0 ($\pm 1,6$)	14,7 ($\pm 2,3$)	0,056

Tabla 5.2.2.a Características basales de los pacientes reevaluados con angiografía de control, según la incidencia o no de restenosis angiográfica.

(CD/DP: coronaria derecha/descendente posterior; DA/DG: descendente anterior/ diagonal; Cx/MG: circunfleja/marginal. Clasificación TIMI: TIMI 0: Ausencia de perfusión; TIMI 1: Perfusión mínima en que el contraste no logra opacificar el lecho vascular completo; TIMI 2: Perfusión parcial. El contraste opacifica el lecho vascular entero distal a la estenosis. Sin embargo, la velocidad de entrada y el lavado es más lento en el lecho coronario distal a la obstrucción que en áreas comparables de otros vasos; TIMI 3: Perfusión completa sin retraso en el llenado o en el lavado del contraste. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado ($<45^\circ$) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución.

Pacientes/Lesiones	Restenosis (%)		P
	SI 36/39	NO 174/200	
Celdas del stent (%)			0,424
7 celdas	85	83	
9 celdas	15	17	
Tipo de stent (%)			0,271
No premontado	12	16	
Premontado	88	84	
Longitud del stent (%)			0,0087
< 32 mm	77	92	
≥32 mm	23	8	
Diámetro del stent (%)			0,198
2,5 mm	2	2	
3,0 mm	61	46	
3,5 mm	30	43	
4,0 mm	7	9	
Lesiones tratadas (%)			0,131
1 lesión	86	88	
2 lesiones	8	11	
3 lesiones	6	1	

Tabla 5.2.2.b Características basales de las lesiones y stents según la incidencia o no de restenosis angiográfica.

5.2.3. Evolución de los diámetros del vaso tratado a lo largo del seguimiento y para los subgrupos con o sin restenosis.

Se demostró la presencia de restenosis angiográfica (en el stent o en los 5 mm de los bordes proximales o distales) en el 16,32% de las lesiones evaluadas (39/239) (IC del 95%, 11,7-21,2). El diámetro medio de referencia del vaso tratado fue de $3,01 \pm 0,46$ mm, con un diámetro luminal mínimo basal de $0,98 \pm 0,43$ mm; $2,74 \pm 0,44$ mm tras stent, y $1,98 \pm 0,68$ mm en el seguimiento. La ganancia aguda fue de $1,76 \pm 0,52$ mm, la pérdida tardía fue de $0,77 \pm 0,62$ mm y la ganancia neta de $0,99 \pm 0,75$ mm. En comparación, las lesiones que evolucionaron con restenosis frente a las que no tuvieron restenosis experimentaron una ganancia aguda de $1,71 \pm 0,39$ frente a $1,77 \pm 0,54$ mm (NS), una pérdida tardía de $1,66 \pm 0,58$ frente a $0,59 \pm 0,45$ mm ($p < 0,001$), y una ganancia neta de $0,05 \pm 0,54$ frente a $1,17 \pm 0,64$ mm ($p < 0,001$).

En la Tabla 5.2.3.a y en la Figura 5.2.3 detalla la evolución de los diámetros del vaso tratado y de la lesión a lo largo del tiempo de seguimiento.

Lesiones	Grupo angiográfico completo 239	Grupo con restenosis 39	Grupo sin restenosis 200
MLD			
Antes del tratamiento ≤ 0.67 mm	44 (18%)	12 (31%)	32 (16%)
Tras el tratamiento ≤ 3.1 mm	196 (82%)	29 (74%)	167 (84%)
Control 6º mes < 2.2 mm	153 (64%)	39 (100%)	114 (57%)
% Estenosis			
Antes del tratamiento > 95 %	11 (5%)	1 (3%)	10 (5%)
Tras el tratamiento > 30 %	11 (5%)	6 (15%)	5 (3%)
Control 6º mes ≥ 50 %	39 (16%)	39 (100%)	0 (0%)
Ganancia aguda < 2.41 mm	215 (90%)	38 (97%)	177 (89%)
Ganancia neta < 1.44 mm	180 (75%)	39 (100%)	141 (71%)
Pérdida tardía > 0.95 mm	73 (31%)	34 (87%)	39 (20%)

Tabla 5.2.3.a Evolución de los diámetros del vaso tratado a lo largo del tiempo de seguimiento.

Restenosis angiográfica: se definió como la presencia de una estenosis $> 50\%$ en la coronariografía de control, en el segmento previamente tratado. MLD: diámetro luminal mínimo

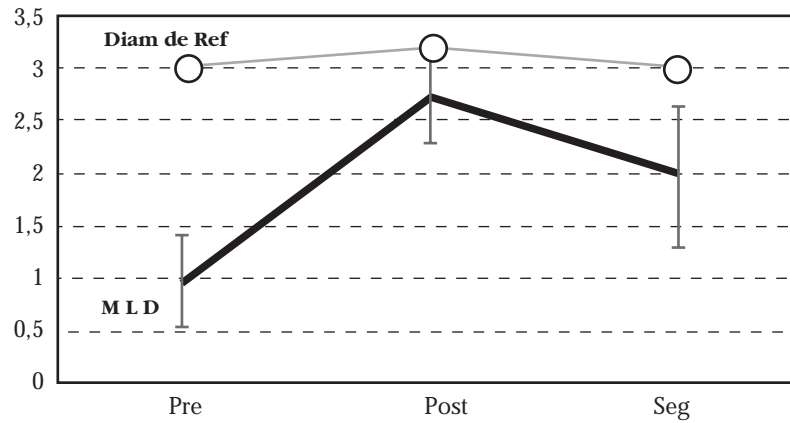


Fig. 5.2.3. Variación media del diámetro de la luz del vaso: basal, tras la angioplastia con stent y al final del seguimiento análisis angiográfico cuantitativo.

MLD: diámetro luminal mínimo; Pre: basal antes de la dilatación; Post: inmediatamente tras el implante del stent; Seg: en el seguimiento angiográfico de control a los 6 meses (o antes en los casos de recurrencia precoz).

5.2.4. Incidencia de restenosis objetivada por angiografía en los diferentes subgrupos.

	N	Restenosis
Grupo de seguimiento angiográfico		
lesiones	239	39 (16,3%)
pacientes	210	36 (17,1%)
Enfermedad de 1 Vaso	165	24 (14,5%)
Enfermedad de 2 Vasos	45	12 (26,7%)
P		0,072
Hombre	167	29 (17,4%)
Mujer	43	7 (16,3%)
P		0,796
No HTA	120	21 (17,5%)
HTA	90	15 (16,7%)
P		0,754
No Diabetes	156	22 (14,1%)
Diabetes	54	14 (25,9%)
P		0,050
No Tabaquismo	100	18 (18,0%)
Tabaquismo	110	18 (16,4%)
P		0,890
No Dislipemia	115	18 (15,7%)
Dislipemia	95	18 (18,9%)
P		0,646
No IM Previo	127	22 (17,3%)
IM Previo	83	14 (16,9%)
P		0,817
No ACTP Previa	198	33 (16,6%)
ACTP Previa	12	3 (25,0%)
P		0,489

No CABG Previa	206	36 (17,5%)
CABG Previa	4	0,000
P		0,350
FE > 40%	180	29 (16,1%)
FE ≤ 40%	11	3 (27,3%)
P		0,336

Tabla 5.2.4.a Lesiones con restenosis, factores de riesgo.

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Restenosis angiográfica: se definió como la presencia de una estenosis > 50% en la coronariografía de control, en el segmento previamente tratado.

	N	Restenosis
Tipo de lesión		
A	25	6 (24,0%)
B1	81	10 (12,3%)
B2	84	14 (16,7%)
C	17	5 (29,4%)
P		0,263
Longitud de la lesión tratada		
Focal ≤ 10 mm	74	10 (13,5%)
Tubular 10 a 20 mm	108	17 (15,7%)
Difusa ≥ 20 mm	28	9 (32,1%)
P		0,082
Longitud del Stent implantado (mm)		
9	34	8 (23,5%)
16	131	14 (10,7%)
25	25	7 (28,0%)
32	20	7 (35,0%)
P		0,016
Angina		
Inestable	135	25 (18,5%)
Estable	49	6 (12,2%)
Silente	21	4 (19,0%)
P		0,587
Implantación de stent directo	28	7 (25,0%)
Implantación de stent con predilatación	182	29 (15,9%)
P		0,271
Sin antecedentes de IM, CABG o ACTP	119	22 (18,5%)
Antecedentes de IM, CABG o ACTP	91	14 (15,4%)
P		0,457

Tabla 5.2.4.b Lesiones con restenosis, factores de riesgo referidos a características de la lesión o antecedentes de revascularización.

Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución.

5.2.5. Incidencia de MACE según la pertenencia o no al grupo de seguimiento angiográfico.

	Control angiográfico		P
	SI (N = 210)	NO (N = 794)	
Muerte	0 (0%)	9 (1%)	0,120
IM	4 (2 %)	8 (1%)	0,224
CABG	2 (1%)	11 (1 %)	0,467
ACTPr	21 (10 %)	32 (4%)	0,0014
Total MACE	27 (13 %)	60 (8 %)	0,0189

Tabla 5.2.5.a Incidencia de acontecimientos cardíacos adversos mayores (MACE) al séptimo mes de seguimiento según su inclusión o no en el protocolo de seguimiento angiográfico obligado

MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IAM, ACTP o CABG); ACTPr: angioplastia coronaria percutánea repetida; IAM: infarto agudo de miocardio; CABG: cirugía aortocoronaria.

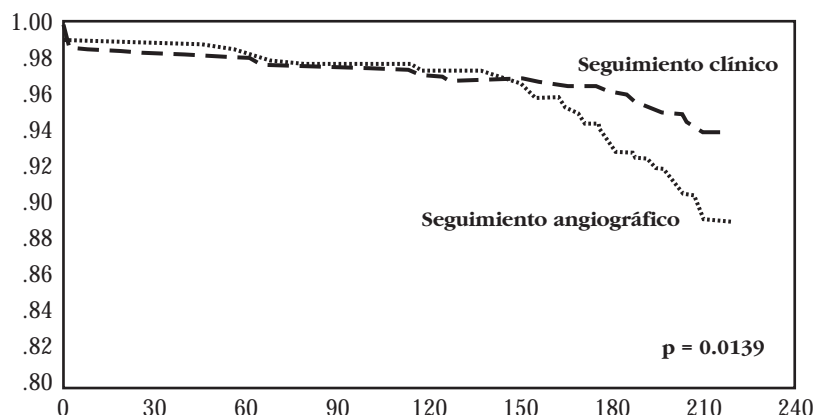


Fig. 2.2 Comparación de la probabilidad libre de acontecimientos mayores en el seguimiento del grupo angiográfico vs. el resto de pacientes. Método de Kaplan-Meier.

5.3. Resultados en subgrupos específicos

5.3.1 Influencia de la longitud del stent en los resultados de la angioplastia

Las características de la población no fueron diferentes para las cuatro longitudes de stents implantados en este estudio (Tabla 5.3.1 a). Solo la incidencia de lesiones en la arteria descendente anterior fue más frecuente en los stents de 25 mm. Tampoco fueron distintos los diámetros de referencia (tamaño de las arterias) y los diámetros lumenales mínimos tras angioplastia. Por otro lado, como era de esperar, la longitud del stent es proporcional a la longitud de la lesión subyacente. No hubo relación con la incidencia de MACE (Tabla 5.3.1 b).

	9 mm	16 mm	25 mm	32 mm
Pacientes	142	622	126	112
Varones (%)	79	82	83	81
Diabetes (%)	19	15	20	23
HTA (%)	41	40	43	46
Tabaquismo (%)	55	56	55	51
Angina inestable (%)	55	64	60	56

Tabla 5.3.1.a Características de los pacientes de cada una de las lesiones asignadas a los grupos de longitud del stent.

	9 mm	16 mm	25 mm	32 mm
Arteria descendente anterior (%)	46	49	67	31
Longitud de la lesión (mm)	8,5	10,9	12,9	15,0
Diámetro de Referencia (mm)	3,02	3,01	2,93	3,04
Diámetro luminal mínimo previo (mm)	1,09	0,96	0,9	0,93
Diámetro luminal mínimo tras el tratamiento (mm)	2,68	2,76	2,68	2,73
Diámetro luminal mínimo al final del seguimiento (mm)	1,95	2,05	1,85	1,69

Tabla 5.3.1.b Distribución de longitud media de la lesión, incidencia de lesión tratada en la arteria descendente anterior, evolución de los diámetros mínimos luminares durante el seguimiento y restenosis media.

MLD: diámetro luminal mínimo. (Entre estos grupos no aparecen diferencias estadísticamente significativas)

La incidencia de restenosis mostró una diferencia estadísticamente significativa dependiente de la longitud de la lesión ($p = 0,0063$). La incidencia de restenosis fue estadísticamente inferior para el stent de 16 mm respecto a los de 9 mm, 25 mm y 32 mm. El estudio de los subgrupos de distintas longitudes de stents mostró mayor tasa de reestenosis en los stents largos, pero también en los más cortos. (Tabla 5.3.1 c).

	* 9 mm	** 16 mm	*** 25 mm	*** 32 mm
Lesiones	191	692	133	116
MACE/Pacientes ¹	8/142(6,3%)	55/622(8,8%)	11/126(8,7%)	12/112(10,7%)
Restenosis/Grupo angiográfico ²	9/37(24%)	15/147(10%)	6/27(22%)	9/26(35%)

Tabla 5.3.1.c Incidencia de MACE y restenosis para los grupos de diferente longitud de stent.

MACE: Cualquier fallecimiento IM ACTP CABG; IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). Restenosis angiográfica: se definió como la presencia de una estenosis > 50% en la coronariografía de control, en el segmento previamente tratado.

¹ Del conjunto respecto a MACE $p = 0,5165$

² Respecto a restenosis: * $p = 0,033$ respecto a 16 mm; ** $p = 0,034$ respecto a 25 mm; *** $p = 0,0015$ respecto a 16 mm; Para todos los grupos $p = 0,0063$.

5.3.2 Efecto de la experiencia de los centros en los resultados de la angioplastia con stent

Se estudiaron los diferentes niveles de experiencia en el tratamiento con stents. Se agruparon en los siguientes niveles: Grupo A (Centros con menos de 251 procedimientos con stent por año), grupo B (251-500/año), grupo C (>500/año).

No se observaron diferencias en las tasas de éxito angiográfico o clínico de acuerdo con la experiencia del centro en el que se ha realizado la intervención (previamente definida según el volumen de ACTP/centro/año: grupo A, 25 centros; grupo B, 19 centros, y grupo C, 6 centros). El éxito angiográfico se obtuvo en 484/486 (99,5%), en 474/476 (99,5%) y en 174/174 lesiones (100%) en los grupos A, B y C, respectivamente. El éxito clínico se obtuvo en 427/431 (99%), en 418/426 (98,1%) y en 145/147 pacientes (98,6%) (NS) respectivamente. No se observaron diferencias en la tasa de MACE o restenosis angiográfica.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	P
Centros	25	19	6	
Pacientes/Lesiones	431/486	426/476	147/174	
Éxito angiográfico ¹	98,4%	97,4%	97,3%	0,590
MACE ²	7,4%	8,7%	12,2%	0,202
Restenosis ³	12,1%(7/58)	19,4%(27/139)	12,5%(5/40)	0,256

Tabla 5.3.2.a Incidencia de MACE y restenosis en los grupos con diferente experiencia de tratamiento con stent.

Grupo A (Centros con menos de 251 procedimientos con stent por año), grupo B (251-500/año), grupo C (>500/año). MACE: Cualquier fallecimiento IM ACTP CABG; IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). Restenosis angiográfica: se definió como la presencia de una estenosis > 50% en la coronariografía de control, en el segmento previamente tratado. Éxito angiográfico: Se consideró éxito angiográfico cuando se implantó adecuadamente el stent NIR y quedó una lesión residual < 30% por estimación visual en el segmento donde se situó el stent.

5.3.3 Efecto del implante de stent directo versus stent con predilatación.

Las características de los pacientes según se implantó el stent directo o con predilatación se describen en la Tabla 5.3.3 a. Las características de los pacientes en los que se implantó un stent difirieron en el número de vasos enfermos (16,8% del grupo de stent directo tenía enfermedad de dos vasos, mientras que el 24,7% de los stents predilatados tenían enfermedad de dos vasos; $p = 0,099$), en el tipo de lesión ($p = 0,006$) y en el flujo TIMI inicial ($p = 0,046$), siendo lesiones de mejores características en el caso de stent directo. Se trataron menos arterias circunflejas con stent directo ($p = 0,023$).

	Stent directo	Stent predilatado	P
pacientes	139	865	
Total lesiones	153	981	
Edad promedio			
(corregida para lesiones) (DS)	60,63 ($\pm 10,96$)	60,82 ($\pm 10,09$)	0,900
Varones	109 (78,4%)	713 (82,4%)	0,255

Mujeres	30 (21,6%)	152 (17,6%)	
Tabaquismo	71 (51,1%)	480 (55,5%)	0,332
Diabetes	25 (18,0%)	147 (17%)	0,773
HTA	61 (49,9%)	351 (40,6%)	0,462
Dislipemia	53 (38,1%)	385 (44,5%)	0,159
Arritmia	1(0,7)	11 (1,3%)	0,159
Angina			
Inestable	85 (63,0%)	525 (63,3%)	
Estable	37 (27,4%)	237 (28,6%)	
Silente	13 (9,6%)	68 (8,2%)	
IM Previo	46 (33,1%)	326 (37,7%)	0,289
Pontaje quirúrgico previo	2 (1,4%)	12 (1,4%)	0,962
Angioplastia previa	13 (9,4%)	54 (6,2%)	0,173
FE Promedio	61,3 (±12,11%)	61,5 (±11,92%)	
FE<40	6 (4,3%)	35 (4,0%)	0,862
Vasos enfermos			0,099
Enfermedad de 1 vaso	114 (83,2%)	646 (75,3%)	
Enfermedad de 2 vasos	23 (16,8%)	212 (24,7%)	
Localización de la lesión			
stent en CD/DP	50 (32,5%)	304 (31,0%)	0,658
stent en DA/DG	67 (43,5%)	471 (48,1%)	0,290
stent en CX/MG	37 (24,0%)	205 (20,9%)	0,023
Tipo de lesión			0,006
A	31 (20,8%)	110 (11,5%)	
B1	52 (34,9%)	365 (38,1%)	
B2	52 (34,9%)	357 (37,3%)	
C	14 (9,4%)	125 (13,1%)	
Flujo inicial de la lesión			0,046
TIMI 0	3 (2,0%)	52 (5,3%)	
TIMI 1	4 (2,6%)	37 (3,8%)	
TIMI 2	33 (21,6%)	148 (15,1%)	
TIMI 3	113 (73,9%)	741 (75,8%)	

Tabla 5.3.3.a Características de los pacientes en los que se realizó seguimiento angiográfico sistemático, según se implantó el stent directo o con predilatación.

Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución. Clasificación TIMI: TIMI 0: Ausencia de perfusión; TIMI 1: Perfusión mínima en que el contraste no logra opacificar el lecho vascular completo; TIMI 2: Perfusión parcial. El contraste opacifica el lecho vascular entero distal a la estenosis. Sin embargo, la velocidad de entrada y el lavado es más lento en el lecho coronario distal a la obstrucción que en áreas comparables de otros vasos; TIMI 3: Perfusión completa sin retraso en el llenado o en el lavado del contraste. (CD/DP: coronaria derecha/descendente posterior; DA/DG: descendente anterior/ diagonal; Cx/MG: circunfleja/marginal. FE: Fracción de eyección ventricular izquierda

Los stents empleados en sin predilatación fueron más cortos y con mas frecuencia de 9 celdas. Sin embargo, los diámetros de los stents, el numero de lesiones tratadas y las presiones medias empleadas en los grupos de stent directo o con predilatación no fueron distintas (Tabla 5.3.3 b)

	Stent directo	Stent predilatado	P
Predilatación (P media atm.)	0,0	8,2	
Liberación (P media atm.)	12,8	11,8	0,53
Postdilatación (P media atm.)	14,7	14,2	0,76
Celdas del stent			0,041
9 celdas	6 (4,0%)	81 (8,3%)	
7 celdas	143 (96,0%)	891 (91,7%)	
Longitud del stent (mm)			0,018
9	39 (25,7%)	152 (15,5%)	
16	86 (56,6%)	606 (61,8%)	
25	14 (9,2%)	119 (12,1%)	
32	13 (8,6%)	103 (10,5%)	
Diámetro del stent			0,172
2,5	2 (1,3%)	26 (2,7%)	
3,0	83 (53,9%)	516 (52,8%)	
3,5	58 (37,7%)	342 (35,0%)	
4,0	6 (3,9%)	84 (8,6%)	
Lesiones tratadas			0,518
1 lesión	123 (89,8%)	757 (87,5%)	
2 lesión	12 (8,8%)	100 (11,6%)	
3 lesión	2 (1,5%)	8 (0,9%)	

Tabla 5.3.3.b Características de los stents empleados y de las presiones medias empleadas en los grupos de stent directo o con predilatación.

	MACE primer mes		P
	Directo	Predilatado	
N = 1004	159	845	
	3 (1,9%)	12 (1,4%)	0,656
Varones (N=822)	127	695	
	2 (1,6%)	9 (1,3%)	0,801
Mujeres (N=182)	32	150	
	1 (3,1%)	3 (2,0%)	0,694
Angina inestable (N=610)	100	510	
	3 (16,4%)	9 (1,8%)	0,416
Antecedentes de IM (N=372)	56	316	
	1 (1,8%)	4 (1,3%)	0,756
Tabaquismo (N=551)	81	470	
1 (1,2%)	5 (1,1%)	0,891	
Diabetes (N=172)	30	142	
	0	4 (2,8%)	0,352
HTA (N=412)	67	345	
	1 (1,5%)	3 (0,9%)	0,634
Dislipemia (N=438)	61	377	
	3 (4,9%)	3 (0,8%)	0,010
FE ≤ 40 (N=41)	6	35	
	0	1 (2,9%)	0,675
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	39	196	
	1 (2,6%)	6 (3,1%)	0,868
Edad >65 (N=345)	59	286	
	2 (3,4%)	5 (1,7%)	0,415
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	63	355	
	1 (1,6%)	4 (1,1%)	0,757

Tabla 5.3.3.c Incidencia de MACE al primer mes en función de la presencia o no de predilatación, para diferentes grupos de riesgo.

MACE: Cualquier fallecimiento IM ACTP CABG; IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección.

Para la presencia de MACE al primer mes en función de la presencia o no de predilatación, solo hubo diferencias para el grupo de dislipémicos (4,5% con stent directo y solo 0,8 con predilatación; $p = 0,010$). (ver Tabla 5.3.3 c). Cuando se analizó la incidencia de MACE durante el seguimiento para los diferentes subgrupos de riesgo, en función de la presencia o no de predilatación, no aparecieron diferencias en los subgrupos analizados (ver Tabla 5.3.3.d). No aparecieron diferencias en la incidencia de reestenosis (ver Tabla 5.3.3.e).

	MACE total acumulada		P
	No Predil	Predil	
N = 1004	159	845	
	14 (8,8%)	73 (8,6%)	0,946
Varones (N=822)	127	695	
	11 (8,7%)	59 (8,5%)	0,949
Mujeres (N=182)	32	150	
	3 (9,4%)	14 (9,3%)	0,994
Angina inestable (N=610)	100	510	
	9 (9,0%)	45 (8,8%)	0,955
Antecedentes de IM (N=372)	56	316	
	6 (10,7%)	22 (7,0%)	0,327
Tabaquismo (N=551)	81	470	
	5 (6,2%)	39 (8,3%)	0,515
Diabetes (N=172)	30	142	
	2 (6,7%)	17 (12,0%)	0,400
HTA (N=412)	67	345	
	4 (6,0%)	27 (7,8%)	0,598
Dislipemia (N=438)	61	377	
	4 (6,6%)	37 (9,8%)	0,418
FE \leq 40 (N=41)	6	35	
	0	1 (2,9%)	0,675
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	39	196	
	6 (15,4%)	25 (12,8%)	0,658
Edad >65 (N=345)	59	286	
	5 (8,5%)	24 (8,4%)	0,983
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	63	355	
	6 (9,5%)	25 (7,0%)	0,488

Tabla 5.3.3.d. Incidencia de MACE al final del seguimiento, en función de la presencia o no de predilatación, para diferentes grupos de riesgo.

MACE: Cualquier fallecimiento IM ACTP CABG; IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección.

No se apreciador diferencias en éxito angiográfico, MACE durante todo el estudio o reestenosis, en función de la presencia o no de predilatación (ver Tabla 5.3.3 e).

	N	Éxito Angiográfico	MACE total acumulada	N	Restenosis
Directo	159	158 (99,4%)	14 (8,8%)	28	7 (25,0%)
Predilatación	845	842 (99,6%)	73 (8,6%)	182	32 (17,5%)
P		0,615	0,946		0,271

Tabla 5.3.3.e Incidencia de MACE al final del seguimiento, éxito angiográfico y reestenosis en función de la presencia o no de predilatación.

Éxito angiográfico: Se consideró éxito angiográfico cuando se implantó adecuadamente el stent NIR y quedó una lesión residual < 30% por estimación visual en el segmento donde se situó el stent. MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). Restenosis angiográfica: se definió como la presencia de una estenosis > 50% en la coronariografía de control, en el segmento previamente tratado.

5.4. Efecto de los diferentes fármacos: Abciximab

5.4.1 Características de la población según fue tratada o no con abciximab durante el procedimiento.

Se trató con abciximab un total de 93 pacientes (9,3%), y se evidenció una diferencia significativa en el tipo de lesiones de los pacientes tratados con abciximab respecto a los pacientes que no fueron tratados con abciximab, con menos lesiones tipo A (13,0% vs. 6,5%) y más lesiones tipo C (11,0% vs. 23,7%). No se apreciaron otras diferencias por grupos de riesgo, salvo la pertenencia al grupo angiográfico. Las características de los pacientes tratados según fueron o no tratados con abciximab se muestra en la Tabla 5.4.1 a.

	No abciximab	abciximab	P
	911	93	
Varones	153 (81,6%)	79 (84,9%)	0,419
Edad	59,87 (\pm 10,26)	59,00 (\pm 9,68)	0,524
HTA	381 (41,8%)	31 (33,3%)	0,113
Diabetes	150 (16,5%)	22 (23,7%)	0,080
Tabaquismo	505 (55,4%)	46 (49,5%)	0,270
Dislipemia	401 (44,0%)	37 (39,8%)	0,433
IM Previo	333 (36,8%)	39 (41,9%)	0,306
CABG Previo	14 (1,5%)	0	0,229
ACTP Previo	59 (6,5%)	8 (8,6%)	0,434
FE<40	38 (4,6%)	3 (3,7%)	0,700
Predilatación	760 (83,4%)	85 (91,4%)	0,450
Grupo angiográfico	183 (20,1%)	27 (29,0%)	0,043
Tipo lesión	822	93	0,000
A	115 (13,0%)	6 (6,5%)	
B1	340 (38,5%)	25 (26,9%)	
B2	330 (37,4%)	40 (43,0%)	
C	97 (11,0%)	22 (23,7%)	
Vasos	911	93	0,566
1	700 (76,8%)	69 (74,2%)	
2	211 (23,2%)	24 (25,8%)	
Angina	879	86	0,284
Inestable	549 (62,5%)	61 (70,9%)	
Estable	245 (28,9%)	20 (7,3%)	
Silente	76 (8,6%)	5 (5,8%)	

Tabla 5.4.1.a Características de los pacientes según fueron o no tratados con abciximab durante el procedimiento

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución

El grupo tratado con Abciximab sólo mostró una mayor incidencia de MACE al primer mes entre los pacientes con antecedentes de IM, y antecedentes de IM, CABG o ACTP (ver Tabla 5.4.2 a). La administración de abciximab no se asoció a mayor riesgo de MACE entre el primero y el séptimo mes y tampoco a la aparición de angina durante el seguimiento (ver Tabla 5.4.3.a). Sin embargo, la incidencia de MACE fue mayor al final del estudio (MACE desde el tratamiento hasta el final del 7^o mes) para los pacientes pertenecientes a los siguientes grupos: antecedentes de IM (6,6% vs. 15,4%, $p = 0,049$), dislipemia (8,2% vs. 21,6%; $p = 0,007$), enfermedad de 2 vasos (11,4% vs. 29,2%; $p = 0,015$) y antecedentes de IM o revascularización coronaria previa (6,1% vs. 18,6%; $p = 0,003$). La incidencia de restenosis no ofreció diferencias para los subgrupos estudiados en función de si los pacientes habían sido tratados con abciximab o no.

5.4.2 Efecto del abciximab sobre los resultados al primer mes

	MACE total acumulada		P
	No Abciximab	Abciximab	
N = 1004	911	93	
	13 (1,4%)	2 (2,2%)	0,584
Varones (N=822)	743	79	
	9 (1,2%)	2 (2,5%)	0,332
Mujeres (N=182)	168	14	
	4 (2,4%)	0	0,559
Angina inestable	549	61	
	11 (2,0%)	1 (1,6%)	0,846
Antecedentes de IM (N=372)	333	39	
	3 (0,9%)	2 (5,1%)	0,030
Tabaquismo (N=551)	505	46	
	6 (1,2%)	0	0,457
Diabetes (N=172)	150	22	
	4 (2,7%)	0	0,438
HTA (N=412)	381	31	
	4 (1,0%)	0	0,566
Dislipemia (N=438)	401	37	
	5 (1,2%)	1 (2,7%)	0,466
FE \leq 40 (N=41)	38	3	
			-
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	211	24	
	5 (2,4%)	2 (8,3%)	0,103
Edad >65 (N=345)	314	31	
	6 (1,9%)	1 (3,2%)	0,620
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	375	43	
	3 (0,8%)	2 (4,7%)	0,028

Tabla 5.4.2.a Incidencia de MACE al final del primer mes en función del tratamiento con abciximab.

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección.

5.4.3 Efecto del tratamiento con abciximab en la aparición de acontecimientos en el periodo de seguimiento

		No Abciximab	Abciximab	P
N = 1004		911	93	
	Angina	115 (12,6%)	16 (17,2%)	0,212
	MACE 67	61 (6,7%)	11 (11,8%)	0,068
Varones (N=822)		743	79	
	Angina	87 (11,7%)	13 (16,5%)	0,220
	MACE 67	49 (6,6%)	10 (12,7%)	0,475
Mujeres (N=182)		168	14	
	Angina	28 (16,7%)	3 (21,4%)	0,649
	MACE 67	12 (7,1%)	1 (7,1%)	1
Angina inestable		549	61	
	Angina	75 (13,7%)	11 (18,0%)	0,325
	MACE 67	35 (6,4%)	7 (11,5%)	0,136
Antecedentes de IM (N=372)		333	39	
	Angina	46 (13,8%)	8 (20,5%)	0,261
	MACE 67	19 (5,7%)	4 (10,3%)	0,264
ACTP previa		0	14	
	Angina	0	1 (7,1%)	-
	MACE 67	0	1 (7,1%)	-
Tabaquismo (N=551)		505	46	
	Angina	55 (10,9%)	9 (19,6%)	0,079
	MACE 67	33 (6,5%)	5 (10,9%)	0,267
Diabetes (N=172)		150	22	
	Angina	21 (14,0%)	2 (9,1%)	0,528
	MACE 67	14 (9,3%)	1 (4,5%)	0,457
HTA (N=412)		381	31	
	Angina	52 (13,6%)	5 (16,1%)	0,700
	MACE 67	23 (6,0%)	4 (12,9%)	0,137
Dislipemia (N=438)		401	37	
	Angina	47 (11,7%)	6 (16,2%)	0,422
	MACE 67	28 (7,0%)	7 (18,9%)	0,010
FE ≤ 40		0	29	
	Angina	3 (11,5%)	0	0,534
	MACE 67	1 (3,8%)	0	0,730
Enfermedad de 2 vasos		211	24	
	Angina	27 (12,8%)	5 (20,8%)	0,277
	MACE 67	19 (9,0%)	5 (20,8%)	0,070
Edad >65		314	31	
	Angina	41 (13,1%)	6 (19,4%)	0,329
	MACE 67	19 (6,1%)	3 (9,7%)	0,430
Antecedentes de CABG, ACTP o IM		375	43	
	Angina	49 (13,1%)	9 (20,9%)	0,158
	MACE 67	20 (5,3%)	6 (14,0%)	0,027

Tabla 5.4.3.a Incidencia de angina y MACE desde el final del primer mes hasta el final del seguimiento, en función de si los pacientes fueron tratados o no con abciximab.

MACE 67: MACE desde el final del primer mes hasta el final del seguimiento. MACE: Cualquier fallecimiento IM ACTP CABG; IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). Éxito angiográfico: Se consideró éxito angiográfico cuando se implantó adecuadamente el stent NIR y quedó una lesión residual < 30% por estimación visual en el segmento donde se situó el stent. FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial.

	MACEs 07		P
	No Abciximab	Abciximab	
N = 1004	911	93	
Varones (N=822)	74 (8,1%)	13 (14,0%)	0,056
Mujeres (N=182)	743	79	
Angina inestable	58 (7,8%)	12 (15,2%)	0,025
Antecedentes de IM (N=372)	168	14	
Tabaquismo (N=551)	16 (9,5%)	1 (7,1%)	0,769
Diabetes (N=172)	549	61	
HTA (N=412)	46 (8,4%)	8 (13,1%)	0,217
Dislipemia (N=438)	333	39	
FE ≤ 40 (N=41)	22 (6,6%)	6 (15,4%)	0,049
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	505	46	
Edad >65 (N=345)	39 (7,7%)	5 (10,9%)	0,451
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	150	22	
	18 (12,0%)	1 (4,5%)	0,298
	381	31	
	27 (7,1%)	4 (12,9%)	0,238
	401	37	
	33 (8,2%)	8 (21,6%)	0,007
	38	3	
	1 (2,6%)	0	0,776
	211	24	
	24 (11,4%)	7 (29,2%)	0,015
	314	31	
	25 (8,0%)	4 (12,9%)	0,344
	375	43	
	23 (6,1%)	8 (18,6%)	0,003

Tabla 5.4.3.b Incidencia de MACE durante todo el seguimiento, para pacientes tratados con abciximab durante el procedimiento.

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial.

	Restenosis (%)		P
	No Abciximab	Abciximab	
Grupo General N=239	209	30	
Varones (N=193)	37 (17,7%)	2 (6,7%)	0,126
Mujeres (N=46)	166	24	
Angina inestable (N=155)	30 (17,8%)	2 (8,3%)	0,246
Antecedentes de IM (N=97)	40	6	
Tabaquismo (N=127)	7 (17,5%)	0	0,266
Diabetes (N=63)	134	21	
HTA (N=103)	25 (18,7%)	2 (9,5%)	0,305
Dislipemia (N=104)	84	13	
Enfermedad de 2 vasos (N=64)	16 (19,0%)	0	0,085
Edad >65 (N=90)	114	13	
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=105)	21 (18,4%)	0	0,090
	53	10	
	13 (24,5%)	1 (10,0%)	0,311
	96	7	
	15 (15,6%)	0	0,258
	91	13	
	17 (18,7%)	1 (7,7%)	0,327
	56	8	
	11 (19,6%)	1 (12,5%)	0,628
	81	9	
	19 (23,5%)	1 (11,1%)	0,398
	91	14	
	16 (17,6%)	0	0,088

Tabla 5.4.3.c Incidencia de restenosis al final del seguimiento, para pacientes con abciximab.

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial.

5.5. Efecto de los diferentes fármacos: AAS

El AAS formaba parte del protocolo de tratamiento y fue indicado a todos los pacientes salvo que existieran contraindicaciones o intolerancia. El total de pacientes tratados fue el siguiente:

	Alta - 1º mes	1º mes - 7º mes
AAS	965	959
No AAS	39	45

5.5.1. Efecto del AAS sobre los resultados al primer mes

	No AAS	AAS	P
N	39	965	
Edad	60,18 (±10,32)	59,79 (±10,21)	0,815
Varones	30 (76,9%)	729 (82,1%)	0,413
HTA	16 (41,0%)	396 (41,0%)	0,999
Diabetes	6 (15,4%)	166 (17,2%)	0,768
Tabaquismo	22 (56,4%)	529 (54,8%)	0,845
Dislipemia	21 (53,8%)	417 (43,2%)	0,189
IM Previo	19 (48,7%)	353 (36,6%)	0,124
CABG Previo	1 (2,6%)	13 (1,3%)	0,525
ACTP Previa	3 (7,7%)	64 (6,6%)	0,795
	36	875	
FE<40	1 (2,8%)	40 (4,6%)	0,611
Predilatación	29 (74,4%)	816 (84,6%)	0,087
Grupo Angiográfico	7 (17,9%)	203 (21,0%)	0,642
Tipo de lesión	39	937	0,475
A	5 (13,2%)	116 (12,4%)	
B1	18 (47,4%)	347 (37,0%)	
B2	10 (26,3%)	360 (34,8%)	
C	5 (13,2%)	114 (12,2%)	
Vaso enfermos	39	742	0,368
1	27 (69,2%)	742 (76,9%)	
2	12 (30,8%)	223 (23,1%)	
Angina	37	928	0,498
Inestable	20 (54,1%)	590 (63,6%)	
De esfuerzo	13 (35,1%)	261 (28,1%)	
Silente	4 (10,8%)	77 (8,3%)	

Tabla 5.5.1.a Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con AAS durante el primer mes que siguió a la angioplastia con stent.

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución

En nuestro estudio, no hubo diferencias entre las características de la población en función de si los pacientes fueron tratados o no con AAS durante el primer mes que siguió a la angioplastia (Tabla 5.5.1 a). El efecto de la prescripción de AAS al alta hospitalaria se tradujo en una reducción muy significativa de MACE al primer mes para el grupo de pacientes diabéticos (16,7% vs. 1,8%; $p = 0,018$) (Tabla 5.1.b).

	MACE primer mes		P
	No AAS	AAS	
N = 1004	39	965	
	1 (2,6%)	14 (1,5%)	0,574
Varones (N=822)	30	792	
	0	11 (1,4%)	0,216
Mujeres (N=182)	9	173	
	1 (11,1%)	3 (1,7%)	0,061
Angina inestable	20	590	
	1 (5,0%)	11 (1,9%)	0,321
Antecedentes de IM (N=372)	19	353	
	1 (5,3%)	4 (1,1%)	0,128
Tabaquismo (N=551)	22	529	
	0	6 (1,1%)	0,615
Diabetes (N=172)	6	166	
	1 (16,7%)	3 (1,8%)	0,018
HTA (N=412)	16	396	
	0	4 (1,0%)	0,686
Dislipemia (N=438)	21	417	
	1 (4,8%)	40 (9,6%)	0,458
FE \leq 40 (N=41)	1	40	
	0	6 (1,4%)	0,580
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	12	223	
	1 (8,3%)	6 (2,7%)	0,263
Edad >65 (N=345)	14	331	
	1 (7,1%)	6 (1,8%)	0,166
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	21	397	
	1 (4,8%)	4 (1,0%)	0,123

Tabla 5.5.1.b Efecto la prescripción de AAS al alta, sobre la incidencia de MACE al primer mes.

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

5.5.2. Efecto del tratamiento con AAS al final del seguimiento

No hubo diferencias entre las características de la población que fue tratada con AAS a partir del primer mes que siguió a la angioplastia (Tabla 5.5.2 a). Aparecieron diferencias significativas en la incidencia de MACE desde el primer mes hasta el final del seguimiento (15,6% vs. 6,8%; $p = 0,026$), esta ventaja provenía de los siguientes grupos: varones (17,0% vs. 6,6%; $p = 0,008$), tabaquismo (17,9% vs. 6,3%; $p = 0,019$), diabetes (37,5% vs. 7,5%; $p = 0,003$), dislipemia (26,3% vs. 7,2%; $p = 0,003$) y edad >65 años (19,0% vs. 5,6%; $p = 0,014$). No aparecieron diferencias en cuanto a la incidencia de angina (Tabla 5.5.2 b).

	AAS prescrito al 1º mes		P
	No AAS	AAS	
	45	959	
Edad	60,12 (±10,87)	59,79 (±10,18)	0,837
Varones	39 (86,7%)	783 (81,6%)	0,395
HTA	17 (37,8%)	395 (41,2%)	0,649
Diabetes	8 (17,8%)	164 (17,1%)	0,906
Tabaquismo	28 (62,2%)	523 (54,5%)	0,311
Dislipemia	19 (42,2%)	419 (43,7%)	0,846
IM Previo	15 (33,3%)	357 (37,2%)	0,597
CABG Previo	1 (2,2%)	13 (1,4%)	0,628
ACTP Previa	5 (11,1%)	62 (6,5%)	0,222
	43	868	
FE<40	1 (2,3%)	40 (4,6%)	0,481
Predilatación	36 (80,0%)	809 (94,4%)	0,434
Grupo Angiográfico	5 (11,1%)	205 (21,4%)	0,098
Tipo lesión	45,000	930	0,445
A	6 (13,3%)	115 (12,4%)	
B1	18 (40,0%)	347 (37,3%)	
B2	19 (42,2%)	351 (37,7%)	
C	2 (4,4%)	117 (12,6%)	
Vasos	45,000	959	0,362
1	37 (82,2%)	732 (76,3%)	
2	8 (17,8%)	227 (23,7%)	
Angina	43	922	0,479
Inestable	26 (60,5%)	584 (63,3%)	
De esfuerzo	15 (34,9%)	259 (28,1%)	
Silente	2 (4,7%)	79 (8,6%)	

Tabla 5.5.2.a Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con AAS entre el primer y el final del seguimiento

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución

		No AAS	AAS	P
		N = 45	N = 959	
N = 1004	Angina	7 (15,6%)	124 (12,9%)	0,609
	MACE 67	7 (15,6%)	65 (6,8%)	0,026
Varones (N=822)		N = 39	N = 783	
	Angina	6 (15,4%)	94 (12,0)	0,529
Mujeres (N=182)	MACE 67	7 (17%)	52 (6,6%)	0,008
		N = 6	N = 176	
Angina inestable	Angina	1 (16,7%)	30 (17,0%)	0,981
	MACE 67	0	13 (7,4%)	0,490
Antecedentes de IM (N=372)		26	584	
	Angina	4 (15,4%)	82 (14,0%)	0,847
ACTP previa	MACE 67	2 (7,7%)	40 (6,8%)	0,868
		N = 15	N = 357	
Tabaquismo (N=551)	Angina	3 (20,0%)	51 (14,3%)	0,538
	MACE 67	2 (13,3%)	21 (5,9%)	0,240
ACTP previa		5	62	
	Angina	1 (20,0%)	7 (11,3%)	0,563
Tabaquismo (N=551)	MACE 67	2 (20,0%)	5 (8,1%)	0,369
		N = 28	N = 523	
ACTP previa	Angina	6 (21,4%)	58 (11,1%)	0,096
	MACE 67	5 (17,9%)	33 (6,3%)	0,019

Diabetes (N=172)		N = 8	N = 164	
	Angina	1 (12,5%)	22 (13,4%)	0,941
	MACE 67	3 (37,5%)	12 (7,3%)	0,003
HTA (N=412)		N = 17	N = 395	
	Angina	3 (17,6%)	54 (13,7%)	0,642
	MACE 67	3 (17,6%)	24 (6,1%)	0,059
Dislipemia (N=438)		N = 19	N = 419	
	Angina	4 (21,1%)	49 (11,7%)	0,221
	MACE 67	5 (26,3%)	30 (7,2%)	0,003
FE ≤ 40		0	29	
	Angina	0	3 (10,3%)	-
	MACE 67	0	1 (3,4%)	-
Enfermedad de 2 vasos		8	227	
	Angina	1 (12,5%)	31 (13,7%)	0,925
	MACE 67	2 (25,0%)	22 (9,7%)	0,160
Edad >65		21	324	
	Angina	3 (14,3%)	44 (13,6%)	0,927
	MACE 67	4 (19,0%)	18 (5,6%)	0,014
Antecedentes de CABG, ACTP o IM		19	399	
	Angina	4 (21,1%)	54 (13,5%)	0,354
	MACE 67	3 (15,8%)	23 (5,8%)	0,077

Tabla 5.5.2.b Efecto del tratamiento mantenido con AAS entre el primer mes y el final del seguimiento sobre la incidencia de MACE y angina entre el primer mes y el final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo.

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

	MACES		P
	No AAS	AAS	
N = 1004	39 5 (10,3%)	965 83 (8,6%)	0,719
Varones (N=822)	30 1 (3,3%)	792 69 (8,7%)	0,300
Mujeres (N=182)	9 3 (33,3%)	173 14 (8,1%)	0,011
Angina inestable	20 3 (15,0%)	590 51 (8,6%)	0,325
Antecedentes de IM (N=372)	19 2 (10,5%)	353 26 (7,4%)	0,611
Tabaquismo (N=551)	22 2 (9,1%)	529 42 (7,9%)	0,845
Diabetes (N=172)	6 1 (16,7%)	166 18 (10,8%)	0,655
HTA (N=412)	16 1 (6,3%)	396 30 (7,6%)	0,844
Dislipemia (N=438)	21 1 (4,8%)	417 40 (9,6%)	0,458
FE ≤ 40 (N=41)	1 0	40 1 (2,5%)	0,873
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	12 2 (16,7%)	223 29 (13,0%)	0,715
Edad >65 (N=345)	14 1 (7,1%)	331 28 (8,5%)	0,862
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	21 2 (9,5%)	397 29 (7,3%)	0,705

Tabla 5.5.2.c Incidencia de MACE durante todo el estudio, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si a los pacientes fueron tratados con AAS durante el primer mes

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

De los pacientes tratados con AAS durante el primer mes, solo en el subgrupo de mujeres mantiene diferencias significativas en la incidencia de MACE al final del seguimiento (33,3% vs. 8,1%; $p = 0,011$) (Tabla 5.5.2 c). No aparecen diferencias en la incidencia de restenosis (Tabla 5.5.2 d).

	Restenosis (%)		P
	No AAS	AAS	
Grupo General N=239	6	233	
	1 (16,7%)	38 (16,3%)	0,981
Varones (N=193)	6	187	
	1 (16,7%)	31 (16,6%)	0,995
Mujeres (N=46)	0	46 (100%)	-
Angina inestable (N=155)	2	153	
	0	27 (17,6%)	0,513
Antecedentes de IM (N=97)	2	95	
	0	16 (16,8%)	0,525
Tabaquismo (N=127)	3	124	
	1 (33,3%)	29 (16,1%)	0,428
Diabetes (N=63)	4	59	
	0	14 (23,7%)	0,269
HTA (N=103)	3	100	
	1 (33,3%)	14 (14,0%)	0,350
Dislipemia (N=104)	3	101	
	0	18 (17,8%)	0,421
Enfermedad de 2 vasos (N=64)	2	62	
	0	12 (19,4%)	0,490
Edad >65 (N=90)	4	86	
	1 (25,0%)	19 (22,1%)	0,891
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=105)	2	103	
	0	16 (15,5%)	0,545

Tabla 5.5.2.d Incidencia de restenosis en el grupo angiográfico al final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si los pacientes fueron tratados o no con AAS entre el primer mes y el final del seguimiento.

HTA: Hipertensión arterial. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

5.6. Efecto de los diferentes fármacos: Ticlopidina

La ticlopidina formaba parte del protocolo de tratamiento durante el primer mes y fue indicado a todos los pacientes salvo que existieran contraindicaciones o intolerancia. El total de pacientes tratados fue el siguiente:

	Alta - 1º mes	1º mes - 7º mes
Ticlopidina	965	792
No Ticlopidina	45	212

5.6.1. Efecto de la ticlopidina al alta sobre los resultados al primer mes.

	No Ticlopidina	Ticlopidina	P
	45	959	
Edad	58,16 ($\pm 10,74\%$)	59,88 ($\pm 10,18\%$)	0,268
Varones	33 (73,3%)	789 (82,3%)	0,128
HTA	17 (37,8%)	395 (41,2%)	0,649
Diabetes	9 (20,0%)	163 (17,0%)	0,601
Tabaquismo	23 (51,1%)	528 (55,1%)	0,603
Dislipemia	22 (48,9%)	416 (43,4%)	0,466
IM Previo	19 (42,2%)	353 (36,8%)	0,462
CABG Previo	1 (2,2%)	13 (1,4%)	0,628
ACTP Previa	3 (6,7%)	64 (6,7%)	0,999
Predilatación	38 (84,4%)	807 (84,2%)	0,958
Grupo Angiográfico	11 (24,4%)	199 (20,8%)	0,552
	43	868	
FE<40	0	41 (4,7%)	0,145
Tipo lesión	41	934	0,502
A	6 (14,6%)	115 (12,3%)	
B1	19 (46,3%)	346 (37,0%)	
B2	13 (31,7%)	357 (38,2%)	
C	3 (7,3%)	116 (12,4%)	
Vasos	45	959	0,108
1	30 (66,7%)	739 (77,1%)	
2	15 (33,3%)	220 (22,9%)	
Angina	44	921	0,489
Inestable	31 (70,5%)	579 (62,9%)	
De esfuerzo	9 (20,5%)	265 (28,8%)	
Silente	4 (9,1%)	77 (8,4%)	

Tabla 5.6.1.a Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con Ticlopidina durante el primer mes que siguió a la angioplastia con stent.

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardiaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución

En nuestro estudio el tratamiento con ticlopidina durante el mes siguiente al alta era obligatorio, salvo contraindicaciones o intolerancia o alergia. No hubo diferencias significativas entre las características de la población tratada o no tratada (Tabla 5.6.1 a). La incidencia de MACE fue muy alta para los pacientes que no recibieron ticlopidina (8,9% vs. 1,1%; $p = 0,0001$). Las diferencias fueron significativas para las subpoblaciones de varones (8,9% vs. 1,1%; $p < 0,0001$), angina inestable (9,7% vs. 1,6%; $p = 0,002$), antecedentes de IM (15,8% vs. 0,6%; $p < 0,0001$), diabetes (22,2% vs. 1,2%; $p < 0,0001$), dislipemia (9,1% vs. 1,0%; $p = 0,001$), enfermedad de 2 vasos (13,3% vs. 2,3%; $p = 0,015$) y antecedentes de CABG, ACTP o IM (15,8% vs. 0,5%; $p < 0,0001$) (ver Tabla 5.6.1 b).

	MACE primer mes		P
	No Ticlopidina	Ticlopidina	
N = 1004	45	959	
	4 (8,9%)	11 (1,1%)	0,000
Varones (N=822)	33	789	
	3 (9,1%)	8 (1,0%)	0,000
Mujeres (N=182)	12	170	
	1 (8,3%)	3 (1,8%)	0,134
Angina inestable	31	532	
	3 (9,7%)	9 (1,6%)	0,002
Antecedentes de IM (N=372)	19	353	
	3 (15,8%)	2 (0,6%)	0,000
Tabaquismo (N=551)	23	528	
	0	6 (1,1%)	0,607
Diabetes (N=172)	9	163	
	2 (22,2%)	2 (1,2%)	0,000
HTA (N=412)	17	395	
	0	4 (1,0%)	0,677
Dislipemia (N=438)	22	416	
	2 (9,1%)	4 (1,0%)	0,001
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	15	220	
	2 (13,3%)	5 (2,3%)	0,015
Edad >65 (N=345)	14	331	
	1 (7,1%)	6 (1,8%)	0,166
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	19	399	
	3 (15,8%)	2 (0,5%)	0,000

Tabla 5.6.1.b Efecto de la prescripción de ticlopidina al alta sobre la incidencia de MACE al primer mes.

HTA: Hipertensión arterial. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

5.6.2. Efecto del tratamiento con ticlopidina al final del seguimiento

Los pacientes tratados con ticlopidina a partir del primer mes fueron 212. Las características de los pacientes tratados incluía más pacientes con antecedentes de infarto ($p < 0,001$) y más pacientes con dislipemia ($p = 0,001$) (ver Tabla 5.6.2 a). Entre el primer mes y el final del seguimiento no se produjeron diferencias significativas en la incidencia de MACE o angina según fueran tratados los pacientes con ticlopidina o no (Tabla 5.6.2 b).

	Ticlopidina prescrita al 1º mes		P
	No Ticlopidina	Ticlopidina	
	792	212	
Edad	59,54 ($\pm 10,19$)	60,80 ($\pm 0,25$)	0,116
Varones	647 (81,7%)	175 (82,5%)	0,774
HTA	331 (41,8%)	81 (38,2%)	0,346
Diabetes	134 (16,9%)	38 (17,9%)	0,730
Tabaquismo	446 (56,3%)	105 (49,5%)	0,078
Dislipemia	367 (46,3%)	71 (33,5%)	0,001
IM Previo	317 (40,0%)	55 (25,9%)	0,000
CABG Previo	8 (1,0%)	6 (2,8%)	0,045
ACTP Previa	54 (6,8%)	13 (6,1%)	0,722

Predilatación	668 (84,3%)	177 (83,5%)	0,763
Grupo Angiográfico	166 (21,0%)	44 (20,8%)	0,948
	723	188	
FE<40	36 (5,0%)	5 (2,7%)	0,172
Tipo lesión	781	194	0,409
A	95 (12,2%)	26 (13,4%)	
B1	297 (38,0%)	68 (35,1%)	
B2	300 (38,4%)	70 (36,1%)	
C	89 (11,4%)	30 (15,5%)	
Vasos	792,000	212	0,945
1	607 (76,6%)	162 (76,4%)	
2	185 (23,4%)	50 (23,6%)	
Angina	757	208	0,655
Inestable	475 (62,7%)	135 (64,9%)	
De esfuerzo	220 (29,1%)	54 (26,0%)	
Silente	62 (8,2%)	19 (9,1%)	

Tabla 5.6.2.a Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con ticlopidina entre el primer y el final del seguimiento

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución

		No Ticlopidina	Ticlopidina	P
N = 1004		729	212	
	Angina	105 (13,3%)	26 (12,3%)	0,703
	MACE 67	56 (7,1%)	16 (7,5%)	0,811
Varones (N=822)		N = 647	N = 175	
	Angina	81 (12,5%)	19 (19,0%)	0,551
	MACE 67	46 (7,1%)	13 (7,4%)	0,885
Mujeres (N=182)		145	37	
	Angina	24 (16,6%)	7 (18,9%)	0,732
	MACE 67	10 (6,7%)	3 (8,1%)	0,798
Angina inestable		475	135	
	Angina	67 (14,1%)	19 (14,1%)	0,993
	MACE 67	33 (6,9%)	9 (6,7%)	0,910
Antecedentes de IM (N=372)		317,00	55	
	Angina	46 (14,5%)	8 (14,5%)	0,995
	MACE 67	19 (6,0%)	4 (7,3%)	0,716
ACTP previa		54	13	
	Angina	6 (11,1%)	2 (15,4%)	0,670
	MACE 67	5 (9,3%)	1 (7,7%)	0,859
Tabaquismo (N=551)		446	105	
	Angina	53 (11,9%)	11 (10,5%)	0,686
	MACE 67	33 (7,4%)	5 (4,8%)	0,337
Diabetes (N=172)		134	38	
	Angina	19 (14,2%)	4 (10,5%)	0,559
	MACE 67	12 (9,0%)	3 (7,9%)	0,838
HTA (N=412)		331	81	
	Angina	48 (14,5%)	9 (11,1%)	0,428
	MACE 67	22 (6,6%)	5 (6,2%)	0,877

Dislipemia (N=438)		367	71	
	Angina	46 (12,5%)	7 (9,9%)	0,527
FE ≤ 40	MACE 67	27 (7,4%)	8 (11,3%)	0,266
		26	3	
Enfermedad de 2 vasos	Angina	3 (11,5%)	0	0,534
	MACE 67	1 (3,6%)	0	0,730
Edad >65		185	50	
	Angina	27 (14,6%)	5 (10,0%)	0,401
Antecedentes de CABG, ACTP o IM	MACE 67	20 (10,8%)	4 (8,0%)	0,560
		259	86	
Antecedentes de CABG, ACTP o IM	Angina	38 (14,7%)	9 (10,5%)	0,324
	MACE 67	18 (6,9%)	4 (4,7%)	0,450
Antecedentes de CABG, ACTP o IM		347	71	
	Angina	49 (14,1%)	9 (12,7%)	0,748
	MACE 67	22 (6,3%)	4 (5,6%)	0,822

Tabla 5.6.2.b Efecto del tratamiento mantenido con ticlopidina entre el primer mes y el final del seguimiento sobre la incidencia de MACE y angina entre el primer mes y el final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo.

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

Al final del seguimiento se mantiene la ventaja del tratamiento durante el primer mes con ticlopidina (20,0% vs. 8,1%; $p = 0,006$). Este beneficio es a expensas de los siguientes subgrupos: varones (18,2% vs. 8,1%; $p = 0,042$), angina inestable (22,6% vs. 8,1%; $p = 0,006$), antecedentes de infarto de miocardio (21,1% vs. 6,8%; $p = 0,022$), diabetes (33,3% vs. 9,8%; $p = 0,028$) y antecedentes de CABG, ACTP o IM (21,1% vs. 6,8%; $p = 0,020$) (ver Tabla 5.6.2 c).

	MACE		P
	No Ticlopidina	Ticlopidina	
N = 1004	45	959	
Varones (N=822)	9 (20,0%)	78 (8,1%)	0,006
	6 (18,2%)	64 (8,1%)	0,042
Mujeres (N=182)	12	170	
	3 (25%)	14 (8,2%)	0,054
Angina inestable	31	532	
	7 (22,6%)	47 (8,1%)	0,006
Antecedentes de IM (N=372)	19	353	
	4 (21,1%)	24 (6,8%)	0,022
Tabaquismo (N=551)	23	528	
	3 (13,0%)	41 (7,8%)	0,361
Diabetes (N=172)	9	163	
	3 (33,3%)	16 (9,8%)	0,028
HTA (N=412)	17	395	
	2 (11,8%)	29 (7,3%)	0,498
Dislipemia (N=438)	22	416	
	4 (18,2%)	37 (8,9%)	0,145
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	15	220	
	3 (20,0%)	28 (12,7%)	0,421
Edad >65 (N=345)	14	331	
	2 (14,3%)	27 (8,2%)	0,418
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	19	399	
	4 (21,1%)	27 (6,8%)	0,020

Tabla 5.6.2.c Incidencia de MACE durante todo el estudio, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si a los pacientes fueron tratados con ticlopidina durante el primer mes

HTA: Hipertensión arterial. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

No aparecen diferencias en cuanto a la incidencia de restenosis en los pacientes tratados entre el primer y el séptimo mes con ticlopidina, respecto los no tratados (ver Tabla 5.6.2 d).

	Restenosis (%)		P
	No Ticlopidina	Ticlopidina	
Grupo General N=239	193	46	
	34 (17,6%)	5 (10,9%)	0,266
Varones (N=193)	156	37	
	29 (18,6%)	3 (8,1%)	0,123
Mujeres (N=46)	37	9	
	5 (13,5%)	2 (22,2%)	0,514
Angina inestable (N=155)	124	31	
	24 (19,4%)	3 (9,7%)	0,204
Antecedentes de IM (N=97)	80,00	17	
	15 (18,8%)	1 (5,9%)	0,194
Tabaquismo (N=127)	108	19	
	20 (18,5%)	1 (5,3%)	0,152
Diabetes (N=63)	48	15	
	11 (22,9%)	3 (20,0%)	0,813
HTA (N=103)	87	16	
	13 (14,9%)	2 (12,5%)	0,799
Dislipemia (N=104)	85	19	
	17 (20%)	1 (5,3%)	0,125
Enfermedad de 2 vasos (N=64)	55	9	
	10 (18,2%)	2 (22,2%)	0,773
Edad >65 (N=90)	71	19	
	18 (25,4%)	2 (10,5%)	0,167
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=105)	84	21	
	15 (17,9%)	1 (4,8%)	0,135

Tabla 5.6.2.d Incidencia de restenosis en el grupo angiográfico al final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si los pacientes fueron tratados o no con ticlopidina entre el primer mes y el final del seguimiento.

HTA: Hipertensión arterial. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

5.7. Efecto de los diferentes fármacos: IECA

El total de pacientes tratados con IECA fue el siguiente:

	Alta - 1º mes	1º mes - 7º mes
IECA	131	116
No IECA	873	843

5.7.1. Efecto de los IECA sobre los resultados al primer mes

En nuestro estudio, la población tratada con IECA durante el primer mes mostró las siguientes diferencias significativas con la población no tratada: más pacientes hipertensos (38,5% vs. 58,0%; $p < 0,0001$), de IM previo (34,4% vs. 55,0%; $p < 0,0001$), de fracción de eyección menor de 40% (2,5% vs. 16,9%; $p < 0,0001$) (ver Tabla 5.7.1 a).

	No IECA (%)	IECA (%)	P
N	873	131	
Edad	59,89 ($\pm 10,09\%$)	59,44 ($\pm 10,99\%$)	0,666
Varones	711 (81,4%)	111 (84,7%)	0,362
HTA	336 (38,5%)	76 (58,0%)	0,000
Diabetes	145 (16,6%)	27 (20,6%)	0,257
Tabaquismo	471 (54,0%)	80 (61,1%)	0,127
Dislipemia	389 (44,6%)	49 (37,4%)	0,124
IM Previo	300 (34,4%)	72 (55,0%)	0,000
CABG Previo	11 (1,3%)	3 (2,3%)	0,348
ACTP Previa	57 (6,5%)	10 (7,6%)	0,637
Predilatación	733 (84,0%)	112 (85,5%)	0,654
Grupo Angiográfico	187 (21,4%)	23 (17,6%)	0,311
	787	124	
FE<40	20 (2,5%)	21 (16,9%)	0,000
Tipo lesión	847	128	0,408
A	111 (13,1%)	10 (7,8%)	
B1	315 (37,2%)	50 (39,1%)	
B2	319 (37,7%)	51 (39,8%)	
C	102 (12,0%)	17 (13,3%)	
Vasos	873	131	0,883
1	668 (73,5%)	101 (77,1%)	
2	205 (23,5%)	30 (22,9%)	
Angina	841	124	0,049
Inestable	532 (63,3%)	78 (62,9%)	
De esfuerzo	245 (29,1%)	29 (23,4%)	
Silente	64 (7,6%)	17 (13,7%)	

Tabla 5.7.1.a Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con IECA durante el primer mes que siguió a la angioplastia con stent.

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardiaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución

No apareció ninguna diferencia la incidencia de MACE al primer mes causada por el tratamiento o no con IECA en los subgrupos estudiados (ver tabla 5.7.1 b).

	MACE primer mes		P
	No IECA	IECA	
N = 1004	873	131	
	13 (1,5%)	2 (1,5%)	0,974
Varones (N=822)	711	111	
	9 (1,3%)	2 (1,8%)	0,648
Mujeres (N=182)	162	20	
	4 (2,5%)	0	0,477
Angina inestable	532	78	
	10 (1,9%)	2 (2,6%)	0,684
Antecedentes de IM (N=372)	300	72	
	4 (1,3%)	1 (1,4%)	0,971
Tabaquismo (N=551)	471	80	
	5 (1,1%)	1 (1,3%)	0,881
Diabetes (N=172)	145	27	
	4 (2,8%)	0	0,383
HTA (N=412)	336	76	
	3 (0,9%)	1 (1,3%)	0,734

Dislipemia (N=438)	389	49	
	4 (1,0%)	2 (4,1%)	0,083
FE ≤ 40 (N=41)	20	21	-
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	205	30	
	5 (2,4%)	2 (6,7%)	0,203
Edad >65 (N=345)	301	44	
	7 (2,3%)	0	0,307
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	344	74	
	4 (1,2%)	1 (1,4%)	0,892

Tabla 5.7.1.b Efecto la prescripción de IECA al alta, sobre la incidencia de MACE al primer mes.

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

5.7.2. Efecto del tratamiento mantenido con IECA entre el primer mes y el final del seguimiento.

	IECA 1		P
	No IECA	IECA	
	843	161	
Edad	59,48 (±10,16)	61,48 (±10,35)	0,024
Varones	689 (81,7%)	133 (82,6%)	0,791
HTA	316 (37,5%)	96 (59,6%)	0,000
Diabetes	142 (16,8%)	30 (18,6%)	0,581
Tabaquismo	458 (54,3%)	93 (57,8%)	0,422
Dislipemia	377 (44,7%)	61 (37,9%)	0,109
IM Previo	286 (33,9%)	86 (53,4%)	0,000
CABG Previo	10 (1,2%)	4 (2,5%)	0,198
ACTP Previo	50 (5,9%)	17 (10,6%)	0,031
Predilatación	709 (84,1%)	136 (84,5%)	0,907
Grupo Angiográfico	179 (21,2%)	31 (19,3%)	0,572
	766	145	
FE<40	19 (2,5%)	22 (15,2%)	0,000
Tipo lesión	817	158	0,215
A	101 (12,4%)	20 (12,7%)	
B1	304 (37,2%)	61 (38,6%)	
B2	319 (39,0%)	51 (32,3%)	
C	93 (11,4%)	26 (16,5%)	
Vasos	843	161	0,889
1	645 (76,5%)	127 (77,0%)	
2	198 (23,5%)	37 (23,0%)	
Angina	814	151	0,094
Inestable	525 (64,5%)	85 (56,3%)	
De esfuerzo	226 (27,8%)	48 (31,8%)	
Silente	63 (7,7%)	18 (11,9%)	

Tabla 5.7.2.a Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con IECA entre el primer y el final del seguimiento.

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución.

Las características de la población tratada con IECA de forma crónica entre el primer mes y el final del seguimiento se diferenciaban de la población no tratada con IECA por las siguientes características: edad superior (61,48 ±10,30 vs. 59,48 ±10,16; p = 0,024), mayor incidencia de HTA (59,6% vs. 37,5%; p < 0,0001), mayor incidencia de IM previo (53,4% vs. 33,9%; p < 0,0001), mayor incidencia de ACTP previa (10,5% vs. 5,9%; p = 0,031) y mayor incidencia de fracción de eyección ventricular izquierda menor de 40% (15,2% vs. 2,5%; p < 0,0001) (ver Tabla 5.7.2.a). El efecto del tratamiento con IECA entre el primer mes y el final del seguimiento no mostró ninguna influencia sobre la aparición de angina. Solo apareció influencia en la aparición de MACE entre el primer mes y el final del seguimiento siendo mayor para los pacientes con antecedentes de ACTP tratados con IECA (4,0% vs. 23,5%; p = 0,015) (ver Tabla 5.7.2 b).

	No IECA	IECA	P
N = 1004	843	161	
Angina	110 (13,0%)	21 (13,0%)	0,999
MACE 67	62 (7,4%)	10 (6,2%)	0,606
Varones (N=822)	N = 82	N = 18	
Angina	82 (11,9%)	18 (13,5%)	0,598
MACE 67	500 (7,3%)	9 (6,8%)	0,841
Mujeres (N=182)	154	28	
Angina	28 (18,2%)	3 (10,7%)	0,334
MACE 67	12 (7,8%)	1 (3,6%)	0,425
Angina inestable	525	85	
Angina	73 (13,9%)	13 (15,3%)	0,733
MACE 67	36 (6,9%)	6 (7,1%)	0,946
Antecedentes de IM (N=372)	286	86	
Angina	42 (14,7%)	12 (14,0%)	0,866
MACE 67	17 (5,9%)	6 (7,0%)	0,727
ACTP previa	50	17	
Angina	4 (8,0%)	4 (23,5%)	0,088
MACE 67	2 (4,0%)	4 (23,5%)	0,015
Tabaquismo (N=551)	458	93	
Angina	52 (11,4%)	12 (12,9%)	0,671
MACE 67	34 (7,4%)	4 (4,3%)	0,279
Diabetes (N=172)	142	30	
Angina	20 (14,1%)	3 (10,0%)	0,550
MACE 67	14 (9,9%)	1 (3,3%)	0,250
HTA (N=412)	316	96	
Angina	46 (14,6%)	11 (11,5%)	0,441
MACE 67	21 (6,6%)	6 (6,3%)	0,891
Dislipemia (N=438)	377	61	
Angina	47 (12,5%)	6 (9,8%)	0,559
MACE 67	30 (8,0%)	5 (8,2%)	0,949
FE ≤ 40	11	18	
Angina	2 (18,2%)	1 (5,6%)	0,279
MACE 67	0	1 (5,6%)	0,426
Enfermedad de 2 vasos	198	37	
Angina	28 (14,1%)	4 (10,8%)	0,588
MACE 67	22 (11,1%)	2 (5,4%)	0,293
Edad >65	280	65	
Angina	37 (13,2%)	10 (15,4%)	0,646
MACE 67	19 (6,8%)	3 (4,6%)	0,519

Antecedentes de CABG, ACTP o IM	323	95	
Angina	45 (13,9%)	13 (13,7%)	0,951
MACE 67	18 (5,6%)	8 (8,4%)	0,312

Tabla 5.7.2.b Efecto del tratamiento mantenido con IECA entre el primer mes y el final del seguimiento sobre la incidencia de MACE y angina entre el primer mes y el final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo.

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

La incidencia de MACE en todo el estudio en función de si los pacientes fueron tratados o no con IECA durante el primer mes mostró ser más frecuente para los pacientes fumadores (8,9% vs. 2,5%; $p = 0,050$) (ver Tabla 5.7.2 c).

	MACE		P
	No IECA	IECA	
N = 1004	873	131	
	80 (9,2%)	7 (5,3%)	0,147
Varones (N=822)	711	111	
	65 (9,1%)	5 (4,5%)	0,104
Mujeres (N=182)	162	20	
	15 (9,3%)	2 (10,0%)	0,914
Angina inestable	532	78	
	50 (9,4%)	4 (5,1%)	0,215
Antecedentes de IM (N=372)	300	72	
	25 (8,3%)	3 (4,2%)	0,229
Tabaquismo (N=551)	471	80	
	42 (8,9%)	2 (2,5%)	0,050
Diabetes (N=172)	145	27	
	16 (11,0%)	3 (11,1%)	0,991
HTA (N=412)	336	76	
	25 (7,4%)	6 (7,9%)	0,892
Dislipemia (N=438)	389	49	
	36 (9,3%)	5 (10,2%)	0,830
FE \leq 40 (N=41)	20	21	
	0	1 (4,8%)	0,323
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	205	30	
	27 (13,2%)	4 (13,3%)	0,980
Edad >65 (N=345)	301	44	
	28 (9,3%)	1 (2,3%)	0,116
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	344	74	
	28 (8,1%)	3 (4,1%)	0,224

Tabla 5.7.2.c Incidencia de MACE durante todo el estudio, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si a los pacientes fueron tratados con IECA durante el primer mes.

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

No se encontró relación entre la incidencia de restenosis al final del seguimiento para las diferentes poblaciones de riesgo estudiadas, según fueron o no tratados con IECA (ver Tabla 5.7.2 d).

	Restenosis (%)		P
	No IECA	IECA	
Grupo General N=239	206	33	
	33 (16,0%)	6 (18,2%)	0,755

Varones (N=193)	167	26	
	28 (16,8%)	4 (15,4%)	0,860
Mujeres (N=46)	39	7	
	5 (12,8%)	2 (28,6%)	0,285
Angina inestable (N=155)	133	22	
	22 (16,5%)	5 (22,7%)	0,479
Antecedentes de IM (N=97)	77	20	
	12 (15,6%)	4 (20,0%)	0,635
Tabaquismo (N=127)	109	18	
	19 (17,4%)	2 (11,1%)	0,504
Diabetes (N=63)	55	8	
	13 (23,6%)	1 (12,5%)	0,479
HTA (N=103)	84	19	
	13 (15,3%)	2 (10,5%)	0,581
Dislipemia (N=104)	86	18	
	15 (17,4%)	3 (16,7%)	0,937
Enfermedad de 2 vasos (N=64)	58	6	
	11 (19,0%)	1 (16,7%)	0,891
Edad >65 (N=90)	73	17	
	16 (21,9%)	4 (23,5%)	0,886
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=105)	84	21	
	12 (14,3%)	4 (19,0%)	0,587

Tabla 5.7.2.d Incidencia de restenosis en el grupo angiográfico al final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si los pacientes fueron tratados o no con IECA entre el primer mes y el final del seguimiento.

HTA: Hipertensión arterial. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

5.8. Efecto de los diferentes fármacos: Betabloqueantes

El total de pacientes tratados fue el siguiente:

	Alta - 1º mes	1º mes - 7º mes
Betabloqueantes	284	294
No Betabloqueantes	720	710

5.8.1. Efecto de los betabloqueantes sobre los resultados al primer mes

Las características de la población tratada con betabloqueantes durante el primer mes que siguió a la angioplastia mostró que se trató mas pacientes con las siguientes características: menor edad ($58,38 \pm 10,53$ vs. $60,36 \pm 10,04$; $p = 0,006$), más HTA (47,5% vs. 38,5%; $p = 0,009$), más dislipemia (51,4% vs. 40,6%; $p = 0,002$), más IM previo (47,5% vs. 32,9%; $p < 0,0001$), mayor predilatación (88,7% vs. 82,4%; $p = 0,013$), las lesiones eran más complejas ($p = 0,002$) y era más frecuente la lesión de 2 vasos (27,8% vs. 21,7%; $p = 0,038$) (ver Tabla 5.8.1 a).

	No BetaBloq	BetaBloq	P
	720	284	
Edad	60,36 ($\pm 10,04$)	58,38 ($\pm 10,53$)	0,006
Varones	579 (80,4%)	243 (85,6%)	0,057

HTA	277 (38,5%)	135 (47,5%)	0,009
Diabetes	131 (18,2%)	41 (14,4%)	0,155
Tabaquismo	396 (55,0%)	155 (54,6%)	0,904
Dislipemia	292 (40,6%)	146 (51,4%)	0,002
IM Previo	237 (32,9%)	135 (47,5%)	0,000
CABG Previo	9 (1,3%)	5 (1,8%)	0,534
ACTP Previa	50 (6,9%)	17 (6,0%)	0,584
Predilatación	593 (82,4%)	252 (88,7%)	0,013
Grupo Angiográfico	140 (19,4%)	70 (24,6%)	0,068
	645	266	
FE<40	27 (4,2%)	14 (5,3%)	0,476
Tipo lesión	695	280	0,002
A	102 (14,7%)	19 (6,8%)	
B1	265 (38,1%)	100 (35,7%)	
B2	252 (36,3%)	118 (42,1%)	
C	76 (10,9%)	43 (15,4%)	
Vasos	720	284	0,038
1	564 (78,3%)	205 (72,2%)	
2	156 (21,7%)	79 (27,8%)	
Angina	703	262	0,605
Inestable	451 (64,2%)	159 (60,7%)	
De esfuerzo	194 (27,6%)	80 (30,5%)	
Silente	58 (8,3%)	23 (8,8%)	

Tabla 5.8.1.a Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con Betabloqueantes durante el primer mes que siguió a la angioplastia con stent.

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardiaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución

El tratamiento con betabloqueantes al alta no mostró diferencias en la incidencia de MACE al primer mes (ver Tabla 5.8.1 b).

	MACE primer mes		P
	No BetaBloq	BetaBloq	
N = 1004	720	284	
	12 (1,7%)	3 (1,1%)	0,473
Varones (N=822)	579		
	9 (1,6%)	2 (0,8%)	0,405
Mujeres (N=182)	141	41	
	3 (2,1%)	1 (2,4%)	0,905
Angina inestable	451	159	
	9 (2,0%)	3 (1,9%)	0,932
Antecedentes de IM (N=372)	237	135	
	5 (2,1%)	0	0,089
Tabaquismo (N=551)	396	155	

	4 (1,0%)	2 (1,3%)	0,776
Diabetes (N=172)	131	41	
	4 (3,1%)	0	0,258
HTA (N=412)	277	135	
	2 (0,7%)	2 (1,5%)	0,461
Dislipemia (N=438)	292	146	
	4 (1,4%)	2 (1,4%)	1,000
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	156	79	
	6 (3,8%)	1 (1,3%)	0,272
Edad >65 (N=345)	263	82	
	5 (1,9%)	2 (2,4%)	0,763
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	272	146	
	5 (1,8%)	0	0,099

Tabla 5.8.1.b Efecto la prescripción de Betabloqueantes al alta, sobre la incidencia de MACE al primer mes.

HTA: Hipertensión arterial. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

5.8.2. Efecto del tratamiento con betabloqueantes al final del seguimiento

Los pacientes que continuaron con betabloqueantes entre el primer mes y el final del seguimiento tenían las siguientes características: eran de menor edad ($58,05 \pm 10,01$ vs. $60,53 \pm 10,21$; $p = 0,001$), más varones (86,7% vs. 79,9%; $p = 0,010$), más HTA (48,3% vs. 38,0%; $p = 0,003$), presentaban más antecedentes de IM previo (44,3% vs. 34,1%; $p = 0,002$), y las lesiones eran más graves ($p = 0,008$) (ver Tabla 5.8.2 a).

	No BetaBloq	BetaBloq	P
	710	294	
Edad	60,53 ($\pm 10,21$)	58,05 ($\pm 10,01$)	0,001
Varones	567 (79,9%)	255 (86,7%)	0,010
HTA	270 (38,0%)	142 (48,3%)	0,003
Diabetes	130 (18,3%)	42 (14,3%)	0,124
Tabaquismo	398 (56,1%)	153 (52,0%)	0,245
Dislipemia	302 (42,5%)	136 (46,3%)	0,279
IM Previo	242 (34,1%)	130 (44,2%)	0,002
CABG Previo	10 (1,4%)	4 (1,4%)	0,953
ACTP Previo	46 (6,5%)	21 (7,1%)	0,701
Predilatación	588 (82,8%)	257 (87,4%)	0,069
Grupo Angiográfico	148 (20,8%)	62 (21,1%)	0,931
	638	273	
FE<40	27 (4,2%)	14 (5,1%)	0,550
Tipo lesión	686	289	0,008
A	94 (13,7%)	27 (9,3%)	
B1	270 (39,4%)	95 (32,9%)	
B2	249 (36,3%)	121 (41,9%)	
C	73 (10,6%)	46 (15,9%)	
Vasos	710	294	0,311
1	550(77,5%)	219 (74,5%)	
2	160 (22,5%)	75 (25,5%)	

Angina	691	274	0,271
Inestable	446 (64,5%)	164 (59,9%)	
De esfuerzo	186 (25,9%)	88 (32,1%)	
Silente	59 (8,5%)	22 (8,0%)	

Tabla 5.8.2.a Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con Betabloqueantes entre el primer y el final del seguimiento.

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardiaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución.

No aparecieron diferencias en la incidencia de MACE o angina desde el primer mes hasta el final del seguimiento (ver Tabla 5.8.2 b).

	No IECA	IECA	P
N = 1004	710	294	
Angina	92 (13,0%)	39 (13,3%)	0,895
MACE 67	50 (7,0%)	22 (7,5%)	0,805
Varones (N=822)	N = 567	N = 255	
Angina	64 (11,3%)	36 (14,1%)	0,251
MACE 67	39 (6,9%)	20 (7,8%)	0,620
Mujeres (N=182)	143	39	
Angina	28 (19,6%)	3 (7,7%)	0,080
MACE 67	11 (7,7%)	2 (5,1%)	0,582
Angina inestable	446	164	
Angina	67 (15,0%)	19 (11,6%)	0,279
MACE 67	32 (7,2%)	10 (6,1%)	0,641
Antecedentes de IM (N=372)	242	130	
Angina	35 (14,5%)	19 (14,6%)	0,968
MACE 67	11 (4,5%)	12 (9,2%)	0,074
ACTP previa	46	21	
Angina	6 (13,0%)	2 (9,5%)	0,680
MACE 67	4 (8,7%)	3 (9,5%)	0,912
Tabaquismo (N=551)	398	153	
Angina	45 (11,3%)	19 (12,4%)	0,715
MACE 67	28 (7,0%)	10 (6,5%)	0,836
Diabetes (N=172)	130	42	
Angina	17 (13,1%)	6 (14,3%)	0,841
MACE 67	11 (8,5%)	4 (9,5%)	0,832
HTA (N=412)	270	142	
Angina	40 (14,8%)	17 (12,0%)	0,427
MACE 67	16 (5,9%)	11 (7,7%)	0,478
Dislipemia (N=438)	302	136	
Angina	32 (10,6%)	21 (15,4%)	0,150
MACE 67	22 (7,3%)	13 (9,6%)	0,417
FE ≤ 40	18	11	
Angina	1 (5,6%)	2 (18,2%)	0,279
MACE 67	0	1 (9,1%)	0,193

Enfermedad de 2 vasos		160	75	
	Angina	17 (10,6%)	15 (20,0%)	0,051
	MACE 67	16 (10,0%)	8 (10,7%)	0,875
Edad >65		265	80	
	Angina	37 (14,0%)	10 (12,5%)	0,738
	MACE 67	19 (7,2%)	3 (3,8%)	0,273
Antecedentes de CABG, ACTP o IM		277	141	
	Angina	37 (13,4%)	21 (14,9%)	0,668
	MACE 67	13 (4,7%)	13 (9,2%)	0,070

Tabla 5.8.2.b Efecto del tratamiento mantenido con Betabloqueantes entre el primer mes y el final del seguimiento sobre la incidencia de MACE y angina entre el primer mes y el final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo.

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

	MACE		P
	No BetaBloq	BetaBloq	
N = 1004	720	284	
	62 (8,6%)	25 (8,8%)	0,923
Varones (N=822)	579		
	49 (8,5%)	21 (8,6%)	0,933
Mujeres (N=182)	141	41	
	13 (9,2%)	4 (9,8%)	0,917
Angina inestable	451	159	
	42 (9,3%)	12 (7,5%)	0,500
Antecedentes de IM (N=372)	237	135	
	16 (6,8%)	12 (8,9%)	0,452
Tabaquismo (N=551)	396	155	
	34 (8,6%)	10 (6,5%)	0,406
Diabetes (N=172)	131	41	
	14 (10,7%)	5 (12,2%)	0,788
HTA (N=412)	277	135	
	18 (6,5%)	13 (9,6%)	0,258
Dislipemia (N=438)	292	146	
	26 (8,9%)	15 (10,3%)	0,643
FE ≤ 40 (N=41)	27	14	
	0	1 (7,1%)	0,160
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	156	79	
	21 (13,5%)	10 (12,7%)	0,864
Edad >65 (N=345)	263	82	
	22 (8,4%)	7 (8,5%)	0,961
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	272	146	
	19 (7,0%)	12 (8,2%)	0,646

Tabla 5.8.2.c Incidencia de MACE durante todo el estudio, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si a los pacientes fueron tratados con betabloqueantes durante el primer mes.

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

Al final del seguimiento, la incidencia de restenosis solo fue superior para el subgrupo de pacientes no tratados con betabloqueantes, con angina inestable previa (22,0% vs. 6,5%; $p = 0,020$) (ver Tabla 5.8.2.d).

	Restenosis (%)		P
	No BetaBloq	BetaBloq	
Grupo General N=239	166	73	
	30 (18,1%)	9 (12,3%)	0,268
Varones (N=193)	130		
	23 (17,7%)	9 (14,3%)	0,551
Mujeres (N=46)	36	10	
	7 (19,4%)	0	0,130
Angina inestable (N=155)	109	46	
	24 (22,0%)	3 (6,5%)	0,020
Antecedentes de IM (N=97)	63	34	
	10 (15,9%)	6 (17,6%)	0,822
Tabaquismo (N=127)	89	38	
	17 (19,1%)	4 (10,5%)	0,234
Diabetes (N=63)	44	19	
	8 (18,2%)	6 (31,6%)	0,240
HTA (N=103)	66	37	
	9 (13,6%)	6 (16,2%)	0,722
Dislipemia (N=104)	71	33	
	14 (19,7%)	4 (12,1%)	0,341
Enfermedad de 2 vasos (N=64)	36	28	
	8 (22,2%)	4 (14,3%)	0,420
Edad >65 (N=90)	70	20	
	17 (24,3%)	3 (15,0%)	0,378
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=105)	70	35	
	10 (14,3%)	6 (17,1%)	0,701

Tabla 5.8.2.d Incidencia de restenosis en el grupo angiográfico al final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si los pacientes fueron tratados o no con betabloqueantes entre el primer mes y el final del seguimiento

HTA: Hipertensión arterial. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

5.9. Efecto de los diferentes fármacos: Antagonistas del Calcio

El total de pacientes tratados fue el siguiente:

	Alta - 1º mes	1º mes - 7º mes
ACa	438	439
No ACa	566	565

ACa: antagonista de calcio

5.9.1. Efecto de los calcioantagonistas sobre los resultados al primer mes

Las características de los pacientes tratados con calcioantagonistas al alta mostraron las siguientes diferencias: Edad superior ($60,78 \pm 9,70$ vs. $59,04 \pm 10,54$; $p = 0,008\%$), más diabéticos (21,0% vs. 14,1%; $p = 0,004$), más predilatación (87,9% vs. 81,3%, $p = 0,004$), más pacientes pertene-

cientes al grupo de seguimiento angiográfico obligado (24,7% vs. 18,0%; $p = 0,010$) y angina de mayor gravedad ($p = 0,045$) (ver Tabla 5.9.1 a).

	No ACa (%)	ACa (%)	P
	566	438	
Edad	59,04 ($\pm 10,54$)	60,78 ($\pm 9,70$)	0,008
Varones	460 (81,3%)	362 (82,6%)	0,575
HTA	221 (39,0%)	191 (43,6%)	0,145
Diabetes	80 (14,1%)	92 (21,0%)	0,004
Tabaquismo	302 (53,4%)	249 (56,8%)	0,270
Dislipemia	242 (42,8%)	196 (44,7%)	0,528
IM Previo	234 (41,3%)	138 (31,5%)	0,001
CABG Previo	6 (1,1%)	8 (1,8%)	0,304
ACTP Previa	31 (5,5%)	36 (8,2%)	0,084
Predilatación	460 (81,3%)	385 (87,9%)	0,004
Grupo Angiográfico	102 (18,0%)	108 (24,7%)	0,010
	521	390	
FE<40	26 (5,0%)	15 (3,8%)	0,410
Tipo lesión	548	427	0,354
A	64 (11,7%)	57 (13,3%)	
B1	199 (36,3%)	166 (38,9%)	
B2	210 (38,3%)	160 (37,5%)	
C	75 (13,7%)	44 (10,3%)	
Vasos	566	438	0,601
1	437 (77,2%)	332 (75,8%)	
2	129 (22,8%)	106 (24,2%)	
Angina	539	426	0,045
Inestable	325 (60,3%)	285 (66,9%)	
De esfuerzo	160 (29,7%)	114 (26,8%)	
Silente	54 (10,0%)	27 (6,3%)	

Tabla 5.9.1.a Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con Antagonistas del Calcio durante el primer mes que siguió a la angioplastia con stent.

ACa: antagonista de calcio. IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución

No aparecieron diferencias en la incidencia de MACE durante el primer mes de seguimiento (Tabla 5.9.1 b).

	MACE primer mes		P
	No ACa	ACa	
N = 1004	566	438	
	12 (2,1%)	3 (0,7%)	0,063
Varones (N=822)	460	362	
	8 (1,7%)	3 (0,8%)	0,259
Mujeres (N=182)	106	76	
	4 (3,8%)	0	0,087
Angina inestable	325	285	
	9 (2,8%)	3 (1,1%)	0,128
Antecedentes de IM (N=372)	234	138	
	3 (1,3%)	2 (1,4%)	0,892
Tabaquismo (N=551)	302	249	
	5 (1,7%)	1 (0,4%)	0,158
Diabetes (N=172)	80	92	
	3 (3,8%)	1 (1,1%)	0,248
HTA (N=412)	221	191	
	4 (1,8%)	0	0,062
Dislipemia (N=438)	242	196	
	5 (2,1%)	1 (0,5%)	0,164
FE \leq 40 (N=41)	18	11	
	1 (5,6%)	0	0,426
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	129	106	
	5 (3,9%)	2 (1,9%)	0,372
Edad >65 (N=345)	189	156	
	7 (3,7%)	0	0,015
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	253	165	
	3 (1,2%)	2 (1,2%)	0,981

Tabla 5.9.1.b Efecto la prescripción de Antagonistas del Calcio al alta, sobre la incidencia de MACE al primer mes

ACa: antagonista de calcio. HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

5.9.2 Efecto del tratamiento con calcioantagonistas al final del seguimiento

Los pacientes que continuaron tratamiento con calcioantagonistas desde el primer mes hasta el final del seguimiento mantenían características diferenciales parecidas a las anteriormente descritas para los tratados durante el primer mes: Edad superior (60,61 \pm 9,78 vs. 59,18 \pm 10,50; p = 0,030%), más diabéticos (20,7% vs. 14,3%; p = 0,008), menos IM previo (32,1% vs. 40,9%, p = 0,004), más ACTP previa (8,47% vs. 5,3%; p = 0,050) (ver Tabla 5.9.2 a). Desde el primer mes hasta el final del seguimiento no aparecieron diferencias en la incidencia de angina, y solo aparecieron diferencias en la incidencia de MACE en los pacientes con el antecedentes de CABG, ACTP o IM (3,0% vs. 8,3%; p = 0,029) a expensas de los antecedentes de IM (2,8% vs. 8,2%; p = 0,036) (ver Tabla 5.9.2 c).

	MACE primer mes		P
	No ACa	ACa	
	565	439	
Edad	59,18 (\pm 10,50)	60,61 (\pm 9,78)	0,030
Varones	468 (82,8%)	354 (80,6%)	0,371
HTA	219 (38,8%)	193 (44,0%)	0,096
Diabetes	81 (14,3%)	91 (20,7%)	0,008

Tabaquismo	307 (54,3%)	244 (55,6%)	0,694
Dislipemia	250 (44,2%)	188 (42,8%)	0,652
IM Previo	231 (40,9%)	141 (32,1%)	0,004
CABG Previo	10 (1,8%)	4 (0,9%)	0,250
ACTP Previa	30 (5,3%)	37 (8,4%)	0,050
Predilatación	479 (84,8%)	366 (83,4%)	0,545
Grupo Angiográfico	104 (18,4%)	106 (24,1%)	0,027
	515	396	
FE<40	29 (5,6%)	12 (3,0%)	0,061
Tipo lesión	549	426	0,020
A	63 (11,5%)	58 (13,6%)	
B1	192 (35,0%)	173 (40,6%)	
B2	213 (38,8%)	157 (36,9%)	
C	81 (14,8%)	38 (8,9%)	
Vasos	565	439	0,626
1	436 (77,2%)	333 (75,9%)	
2	129 (22,8%)	106 (24,1%)	
Angina	539	426	0,061
Inestable	325 (60,3%)	285 (66,9%)	
De esfuerzo	161 (29,9%)	113 (26,5%)	
Silente	53 (9,8%)	28 (6,6%)	

Tabla 5.9.2.a. Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con Antagonistas del Calcio entre el primer y el final del seguimiento

ACa: antagonista de calcio. IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardiaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución

	No ACa	ACa	P
N = 1004	565	439	
Angina	73 (12,9%)	58 (13,2%)	0,892
MACE 67	42 (7,4%)	30 (6,8%)	0,715
Varones (N=822)	N = 468	N = 354	
Angina	61 (13,0%)	39 (11,0%)	0,381
MACE 67	37 (7,9%)	22 (6,2%)	0,352
Mujeres (N=182)	97	85	
Angina	12 (12,4%)	19 (22,4%)	0,074
MACE 67	5 (5,2%)	8 (9,4%)	0,266
Angina inestable	325	285	
Angina	44 (13,5%)	42 (14,7%)	0,671
MACE 67	18 (5,5%)	24 (8,4%)	0,161
Antecedentes de IM (N=372)	231	141	
Angina	32 (13,9%)	22 (15,6%)	0,642
MACE 67	19 (8,2%)	4 (2,8%)	0,036
ACTP previa	30	37	
Angina	4 (13,3%)	4 (10,8%)	0,752
MACE 67	4 (13,3%)	2 (5,4%)	0,258
Tabaquismo (N=551)	307	244	
Angina	34 (11,1%)	30 (12,3%)	0,657
MACE 67	19 (6,2%)	19 (7,8%)	0,462
Diabetes (N=172)	81	91	
Angina	14 (17,3%)	9 (9,9%)	0,155
MACE 67	9 (11,1%)	6 (6,6%)	0,295
HTA (N=412)	219	193	

	Angina	30 (13,7%)	27 (14,0%)	0,932
	MACE 67	18 (8,2%)	9 (4,7%)	0,146
Dislipemia (N=438)		250	188	
	Angina	34 (13,6%)	19 (10,1%)	0,267
	MACE 67	23 (9,2%)	12 (6,4%)	0,282
FE ≤ 40		250	188	
	Angina	34 (13,6%)	19 (10,1%)	0,267
	MACE 67	23 (9,2%)	12 (6,4%)	0,282
Enfermedad de 2 vasos		129	106	
	Angina	17 (13,2%)	15 (14,2%)	0,829
	MACE 67	14 (10,9%)	10 (9,4%)	0,721
Edad >65		185	160	
	Angina	27 (14,6%)	20 (12,5%)	0,572
	MACE 67	11 (5,9%)	11 (6,9%)	0,725
Antecedentes de CABG, ACTP o IM		253	165	
	Angina	35 (13,8%)	23 (13,9%)	0,976
	MACE 67	21 (8,3%)	5 (3,0%)	0,029

Tabla 5.9.2.b Efecto del tratamiento mantenido con Antagonistas del Calcio entre el primer mes y el final del seguimiento sobre la incidencia de MACE y angina entre el primer mes y el final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo

ACa: antagonista de calcio. HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

	MACEs		P
	No ACa	ACa	
N = 1004	566	438	
	51 (9,0%)	36 (8,2%)	0,658
Varones (N=822)	460	362	
	40 (8,7%)	30 (8,3%)	0,835
Mujeres (N=182)	106	76	
	11 (10,4%)	6 (7,9%)	0,570
Angina inestable	325	285	
	28 (8,6%)	26 (9,1%)	0,826
Antecedentes de IM (N=372)	234	138	
	21 (9,0%)	7 (5,1%)	0,168
Tabaquismo (N=551)	302	249	
	24 (7,9%)	20 (8,0%)	0,971
Diabetes (N=172)	80	92	
	9 (11,3%)	10 (10,9%)	0,937
HTA (N=412)	221	191	
	19 (8,6%)	12 (6,3%)	0,374
Dislipemia (N=438)	242	196	
	25 (10,3%)	16 (8,2%)	0,439
FE ≤ 40 (N=41)	18	11	
	3 (16,7%)	0	0,153
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	129	106	
	17 (13,2%)	14 (13,2%)	0,995
Edad >65 (N=345)	189	156	
	14 (7,4%)	15 (9,6%)	0,462
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	253	165	
	22 (8,7%)	9 (5,5%)	0,216

Tabla 5.9.2.c. Incidencia de MACE durante todo el estudio, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si a los pacientes fueron tratados con calcioantagonistas durante el primer mes

ACa: antagonista de calcio. HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

La incidencia de restenosis al final del seguimiento solo muestra la correlación significativa entre restenosis aumentada para el grupo de enfermedad de 2 vasos tratado con calcioantagonistas (33,3% vs. 8,1%; $p = 0,011$) (ver Tabla 5.9. 2 d).

	Restenosis (%)		P
	No ACa	ACa	
Grupo General N=239	124	115	
	17 (13,7%)	22 (19,1%)	0,257
Varones (N=193)	104	89	
	16 (15,4%)	16 (18,0%)	0,629
Mujeres (N=46)	20	26	
	1 (5,0 %)	6 (23,1%)	0,091
Angina inestable (N=155)	78	77	
	10 (12,8%)	17 (22,1%)	0,129
Antecedentes de IM (N=97)	57	40	
	10 (17,5%)	6 (15,0%)	0,740
Tabaquismo (N=127)	70	57	
	10 (14,3%)	11 (19,3%)	0,449
Diabetes (N=63)	29	34	
	6 (20,7%)	8 (23,5%)	0,787
HTA (N=103)	49	54	
	6 (12,2%)	9 (16,7%)	0,525
Dislipemia (N=104)	55	49	
	8 (14,5%)	10 (20,4%)	0,430
Enfermedad de 2 vasos (N=64)	37	27	
	3 (8,1%)	9 (33,3%)	0,011
Edad >65 (N=90)	45	45	
	9 (20,0%)	11 (24,4%)	0,612
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=105)	61	44	
	10 (16,4%)	6 (13,6%)	0,698

Tabla 5.9.2.d Incidencia de restenosis en el grupo angiográfico al final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si los pacientes fueron tratados o no con calcioantagonistas entre el primer mes y el final del seguimiento

ACa: antagonista de calcio. HTA: Hipertensión arterial. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

5.10. Efecto de los diferentes fármacos: Estatinas

El total de pacientes tratados fue el siguiente:

	Alta - 1º mes	1º mes - 7º mes
No estatinas	807	723
Estatinas	197	281

5.10.1 Efecto de las Estatinas sobre los resultados al primer mes

En nuestro medio el tratamiento con hipolipemiantes selecciona a pacientes dislipémicos y se circunscribe a estatinas. En nuestro estudio, los pacientes tratados con estatinas durante el primer mes que siguió a la angioplastia mostraban mayor incidencia de pacientes dislipémicos (34% vs. 83,2%; $p < 0,0001$); predilatación (88,8% vs. 83,0%; $p = 0,045$) y pertenencia al grupo angiográfico (28,9% vs. 19,0%; $p = 0,002$) (ver Tabla 5.10.1 a).

	No Estatinas	Estatinas	P
	807	197	
Edad	59,92 (\pm 10,19)	59,34 (\pm 10,31)	0,480
Varones	669 (82,9%)	153 (77,7%)	0,087
HTA	322 (39,9%)	90 (45,7%)	0,139
Diabetes	140 (17,3%)	32 (16,2%)	0,712
Tabaquismo	445 (55,1%)	106 (53,8%)	0,736
Dislipemia	274 (34,0%)	164 (83,2%)	0,000
IM Previo	300 (37,2%)	72 (36,5%)	0,870
CABG Previo	12 (1,5%)	2 (1,0%)	0,613
ACTP Previa	53 (6,6%)	14 (7,1%)	0,786
Predilatación	670 (83,0%)	175 (88,8%)	0,045
Grupo Angiográfico	153 (19,0%)	57 (28,9%)	0,002
	728	183	
FE<40	34 (4,7%)	7 (3,8%)	0,622
Tipo lesión	780	195	0,431
A	102 (13,1%)	19 (9,7%)	
B1	296 (7,9%)	69 (35,4%)	
B2	289 (37,1%)	81 (41,5%)	
C	93 (11,9%)	26 (13,3%)	
Vasos	807	197	0,465
1	622 (77,1%)	147 (74,6%)	
2	185 (22,9%)	50 (25,4%)	
Angina	775	190	0,309
Inestable	481 (62,1%)	129 (67,9%)	
De esfuerzo	228 (29,4%)	46 (24,2%)	
Silente	66 (8,5%)	15 (7,9%)	

Tabla 5.10.1.a Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con Estatinas durante el primer mes que siguió a la angioplastia con stent.

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución

No aparecieron diferencias en la incidencia de MACE al primer mes entre los pacientes tratados con estatinas o no; para ninguno de los subgrupos analizados (ver Tabla 5.10.1 b).

	MACE primer mes		P
	No Estatinas	Estatinas	
N = 1004	807	197	
	12 (1,5%)	3 (1,5%)	0,970
Varones (N=822)	669	153	
	9 (1,3%)	2 (1,3%)	0,970
Mujeres (N=182)	138	44	
	3 (2,2%)	1 (2,3%)	0,969
Angina inestable	481	129	
	9 (1,9%)	3 (2,3%)	0,741

Antecedentes de IM (N=372)	300	72	
	5 (1,7%)	0	0,270
Tabaquismo (N=551)	445	106	
	4 (0,9%)	2 (1,9%)	0,378
Diabetes (N=172)	140	32	
	4 (2,9%)	0	0,333
HTA (N=412)	322	90	
	2 (6,0%)	2 (2,2%)	0,171
Dislipemia (N=438)	274	164	
	3 (1,1%)	3 (1,8%)	0,522
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	185	50	
	6 (3,2%)	1 (2,0%)	0,646
Edad >65 (N=345)	280	65	
	5 (1,8%)	2 (3,1%)	0,506
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	339	79	
	5 (1,5%)	0	0,277

Tabla 5.10.1.b Efecto la prescripción de Estatinas al alta, sobre la incidencia de MACE al primer mes

HTA: Hipertensión arterial. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

5.10.2 Efecto del tratamiento con estatinas al final del seguimiento

La población de pacientes tratados con estatinas desde el primer mes hasta el final del seguimiento presentaron las siguientes características: eran más jóvenes ($58,38 \pm 10,16$ vs. $60,35 \pm 10,18$; $0,007$), menos proporción de diabéticos ($11,4\%$ vs. $19,4\%$; $p = 0,003$), más dislipemia ($69,8\%$ vs. $33,5\%$; $p < 0,0001$) (ver Tabla 5.10.2 a).

	Estatinas 1		P
	No Estatinas	Estatinas	
	723	281	
Edad	60,35 ($\pm 10,18$)	58,38 ($\pm 10,16$)	0,007
Varones	593 (82,0%)	229 (81,5%)	0,846
HTA	287 (39,7%)	125 (44,5%)	0,166
Diabetes	140 (19,4%)	32 (11,4%)	0,003
Tabaquismo	387 (53,5%)	164 (58,4)	0,167
Dislipemia	242 (33,5%)	196 (69,8%)	0,000
IM Previo	270 (37,3%)	102 (36,3%)	0,758
CABG Previo	13 (1,8%)	1 (0,4%)	0,080
ACTP Previo	50 (6,9%)	17 (6,0%)	0,622
Predilatación	602 (83,3%)	243 (86,5%)	0,211
Grupo Angiográfico	152 (21,0%)	58 (20,6%)	0,893
	659	252	
FE<40	35 (5,3%)	6 (2,4%)	0,056
Tipo lesión	698	277	0,617
A	87 (12,5%)	34 (12,3%)	
B1	256 (36,7%)	109 (39,4%)	
B2	264 (37,8%)	106 (38,3%)	
C	91 (13,0%)	28 (10,1%)	
Vasos	723	281	0,428
1	549 (75,9%)	220 (78,3%)	
2	174 (24,1%)	61 (21,7%)	
Angina	691	274	0,453

Inestable	429 (62,1%)	181 (66,1%)
De esfuerzo	204 (29,5%)	70 (25,5%)
Silente	58 (8,4%)	23 (8,4%)

Tabla 5.10.2.a Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con Estatinas entre el primer y el final del seguimiento

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución

Durante el seguimiento entre el primer mes y el final del estudio apareció una mayor incidencia de angina en los pacientes tratados con estatinas (17,7 vs. 11,6%; $p = 0,031$), en pacientes con antecedentes de IM (22,5% vs. 11,5%; $p = 0,007$), dislipemia (15,9% vs. 9,1%; $p = 0,032$) y antecedentes de CABG, ACTP o IM (21,4% vs. 11,1%; $p = 0,007$). No hay relación significativa entre la utilización de estatinas y la incidencia de MACE entre el primer mes de seguimiento y el final del estudio (ver Tabla 5.10.2 b).

	No Estatinas	Estatinas	P
N = 1004	723	281	
Angina	84 (11,6%)	47 (16,7%)	0,031
MACE 67	45 (6,2%)	27 (9,6%)	0,062
Varones (N=822)	593	229	
Angina	65 (11,0%)	35 (15,3%)	0,089
MACE 67	37 (6,2%)	22 (9,6%)	0,094
Mujeres (N=182)	130	52	
Angina	19 (14,6%)	12 (23,1%)	0,170
MACE 67	8 (6,2%)	5 (9,6%)	0,413
Angina inestable	429	181	
Angina	55 (12,8%)	31 (17,1%)	0,163
MACE 67	28 (6,5%)	14 (7,7%)	0,590
Antecedentes de IM (N=372)	270	102	
Angina	31 (11,5%)	23 (22,5%)	0,007
MACE 67	13 (4,8%)	10 (9,8%)	0,075
ACTP previa	50	17	
Angina	6 (12,0%)	2 (11,8%)	0,979
MACE 67	5 (10,0%)	1 (5,9%)	0,608
Tabaquismo (N=551)	387	139	
Angina	39 (10,1%)	25 (15,2%)	0,084
MACE 67	23 (5,9%)	15 (9,1%)	0,175
Diabetes (N=172)	140	32	
Angina	18 (12,9%)	5 (15,6%)	0,678
MACE 67	10 (7,1%)	5 (15,6%)	0,125
HTA (N=412)	287	125	
Angina	36 (12,5%)	21 (16,8%)	0,250
MACE 67	16 (5,6%)	11 (8,8%)	0,224
Dislipemia (N=438)	242	196	
Angina	22 (9,1%)	31 (15,8%)	0,032
MACE 67	15 (6,2%)	20 (10,2%)	0,124

FE ≤ 40		25	4	
	Angina	2 (8,0%)	1 (25,0%)	0,300
Enfermedad de 2 vasos	MACE 67	1 (4,0%)	0	0,684
		174	61	
Edad >65	Angina	21 (12,1%)	11 (18,0%)	0,243
	MACE 67	16 (9,2%)	8 (13,1%)	0,384
Antecedentes de CABG, ACTP o IM		263	82	
	Angina	32 (12,2%)	15 (18,3%)	0,158
	MACE 67	15 (5,7%)	7 (8,5%)	0,359
		306	112	
	Angina	34 (11,1%)	24 (21,4%)	0,007
	MACE 67	16 (5,2%)	10 (8,9%)	0,165

Tabla 5.10.2.b Efecto del tratamiento mantenido con Estatinas entre el primer mes y el final del seguimiento sobre la incidencia de MACE y angina entre el primer mes y el final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

Cuando se estudia la incidencia de MACE durante todo el periodo de seguimiento, aparece significación en los pacientes con antecedentes de CABG, ACTP o IM, con riesgo aumentado para los tratados con estatinas (12,7% vs. 6,2%; $p = 0,048$) (ver Tabla 5. 10. 2 c).

	MACEs		P
	No Estatina	Estatina	
N = 1004	807	197	
	66 (8,2%)	21 (10,7%)	0,267
Varones (N=822)	669	153	
	55 (8,2%)	15 (9,8%)	0,527
Mujeres (N=182)	138	44	
	11 (8,0%)	6 (13,6%)	0,261
Angina inestable	481	129	
	43 (8,9%)	11 (8,5%)	0,884
Antecedentes de IM (N=372)	300	72	
	19 (6,3%)	9 (12,5%)	0,075
Tabaquismo (N=551)	445	106	
	33 (7,4%)	11 (10,4%)	0,312
Diabetes (N=172)	140	32	
	13 (9,3%)	(18,8%)	0,123
HTA (N=412)	322	90	
	22 (6,8%)	9 (10,0%)	0,314
Dislipemia (N=438)	274	164	
	23 (8,4%)	18 (11,0%)	0,369
FE ≤ 40 (N=41)	34	7	
	1 (2,9%)	0	0,646
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	185	50	
	22 (11,9%)	9 (18,0%)	0,257
Edad >65 (N=345)	280	65	
	22 (7,9%)	7 (10,8%)	0,446
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	339	79	
	21 (6,2%)	10 (12,7%)	0,048

Tabla 5.10.2.c Incidencia de MACE durante todo el estudio, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si a los pacientes fueron tratados con estatinas durante el primer mes

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

No aparece ninguna relación entre el uso de estatinas y la aparición de restenosis para todos los subgrupos estudiados (ver Tabla 5.10.2 d).

	Restenosis (%)		P
	No Estatinas	Estatinas	
Grupo General N=239	171	68	
	30 (17,5%)	9 (13,2%)	0,416
Varones (N=193)	138	55	
	24 (17,4%)	8 (14,5%)	0,631
Mujeres (N=46)	33	13	
	6 (18,2%)	1 (7,7%)	0,372
Angina inestable (N=155)	105	50	
	20 (19,0%)	7 (14,0%)	0,439
Antecedentes de IM (N=97)	67	30	
	11 (16,4%)	5 (16,7%)	0,976
Tabaquismo (N=127)	88	39	
	15 (17,0%)	6 (15,4%)	0,816
Diabetes (N=63)	53	10	
	11 (20,8%)	3 (30,0%)	0,519
HTA (N=103)	73	30	
	13 (17,8%)	2 (6,7%)	0,145
Dislipemia (N=104)	62	42	
	13 (21,0%)	5 (11,9%)	0,231
Enfermedad de 2 vasos (N=64)	48	16	
	9 (18,8%)	3 (18,8%)	1,000
Edad >65 (N=90)	71	19	
	15 (21,1%)	5 (26,3%)	0,629
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=105)	74	31	
	11 (14,9%)	5 (16,1%)	0,869

Tabla 5.10. 2.d Incidencia de restenosis en el grupo angiográfico al final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si los pacientes fueron tratados o no con estatinas entre el primer mes y el final del seguimiento

HTA: Hipertensión arterial. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

5.11. Efecto de los diferentes fármacos: Nitritos

El total de pacientes tratados fue el siguiente:

	Alta - 1º mes	1º mes - 7º mes
Nitritos	340	343
No Nitritos	664	661

5.11.1 Efecto de los nitritos sobre los resultados al primer mes

En nuestro estudio aparecieron las siguientes diferencias en las características de la población de pacientes a la que se prescribieron nitritos durante el primer mes que siguió a la angioplastia con stent: había una mayor proporción de hipertensos (47,4% vs. 37,8%; $p = 0,004$), mayor proporción de predilatación (88,8% vs. 81,8%; $p = 0,004$), El tipo de lesión fue distinto ($p = 0,006$) y existía una mayor incidencia de enfermedad de dos vasos (28,2% vs. 20,0%; $p = 0,010$) (ver Tabla 5.11.1 a).

	No Nitritos	Nitritos	P
	664	340	
Edad	59,54 (\pm 10,30%)	60,33 (\pm 10,01%)	0,253
Varones	540 (81,3%)	282 (82,9%)	0,529
HTA	251 (37,8%)	161 (47,4%)	0,004
Diabetes	108 (16,3%)	64 (18,8%)	0,309
Tabaquismo	372 (56,0%)	179 (52,6%)	0,309
Dislipemia	301 (45,3%)	137 (40,3%)	0,128
IM Previo	253 (38,1%)	119 (35,0%)	0,335
CABG Previo	8 (1,2%)	6 (1,8%)	0,474
ACTP Previa	40 (6,0%)	27 (7,9%)	0,249
Predilatación	543 (81,8%)	302 (88,8%)	0,004
Grupo Angiográfico	132 (19,9%)	78 (22,9%)	0,259
	593	318	
FE<40	27 (4,6%)	14 (4,4%)	0,917
Tipo lesión	645	330	0,006
A	95 (14,7%)	26 (7,9%)	
B1	223 (34,6%)	142 (43,0%)	
B2	247 (38,3%)	123 (37,3%)	
C	80 (12,4%)	39 (11,8%)	
Vasos	664	340	0,010
1	525 (79,1%)	244 (71,8%)	
2	139 (20,0%)	96 (28,2%)	
Angina	640	325	0,074
Inestable	399 (62,3%)	211 (64,9%)	
De esfuerzo	178 (27,8%)	96 (29,5%)	
Silente	63 (9,8%)	18 (5,5%)	

Tabla 5.11.1.a Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con nitritos durante el primer mes que siguió a la angioplastia con stent

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución

Para ninguno de los subgrupos estudiados existieron diferencias en la incidencia de MACE en el primer mes, según los pacientes fueran o no tratados con nitritos al alta hospitalaria (ver Tabla 5.11.1b).

	MACEs		P
	No Nitrito	Nitrito	
N = 1004	664	340	
	8 (1,2%)	7 (2,1%)	0,291
Varones (N=822)	540	282	
	6 (1,1%)	5 (1,8%)	0,433
Mujeres (N=182)	124	58	
	2 (1,6%)	2 (3,4%)	0,431
Angina inestable	399	211	
	5 (1,3%)	7 (3,3%)	0,081
Antecedentes de IM (N=372)	253	119	
	4 (1,6%)	1 (0,8%)	0,563

Tabaquismo (N=551)	372	179	
	2 (0,5%)	4 (2,2%)	0,072
Diabetes (N=172)	108	64	
	3 (2,8%)	1 (1,6%)	0,609
HTA (N=412)	251	161	
	2 (0,8%)	2 (1,2%)	0,653
Dislipemia (N=438)	301	137	
	3 (1,0%)	3 (2,2%)	0,319
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	139	96	
	4 (2,9%)	3 (3,1%)	0,913
Edad >65 (N=345)	229	116	
	3 (1,3%)	4 (3,4%)	0,183
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	284	134	
	4 (1,4%)	1 (0,7%)	0,561

Tabla 5.11.1.b Efecto la prescripción de AAS al alta, sobre la incidencia de MACE al primer mes

HTA: Hipertensión arterial. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

5.11.2 Efecto del tratamiento con nitritos al final del seguimiento

Las características de la población tratadas con nitritos entre el primero y el sexto mes de seguimiento mostraron las siguientes diferencias: mayor incidencia de HTA (46,6% vs. 38,1%; $p = 0,009$), mayor incidencia de enfermedad de dos vasos (28,0 vs. 21,0%; $p = 0,014$), y diferencias en las características de la angina ($p = 0,036$) (ver Tabla 5.11.2 a). No aparecieron diferencias en la incidencia de angina o MACE entre el primer mes y el final del seguimiento dependientes del tratamiento con nitritos (ver Tabla 5.11.2 b).

	No Nitritos	Nitritos	P
	661	343	
Edad	59,52 ($\pm 10,34$)	60,35 ($\pm 9,94$)	0,231
Varones	544 (82,3%)	278 (81,0%)	0,626
HTA	252 (38,1%)	160 (46,6%)	0,009
Diabetes	103 (15,6%)	69 (20,1%)	0,071
Tabaquismo	373 (56,4%)	178 (51,9%)	0,171
Dislipemia	301 (45,5%)	137 (39,9%)	0,090
IM Previo	242 (36,6%)	130 (37,9%)	0,688
CABG Previa	10 (1,5%)	4 (1,2%)	0,657
ACTIP Previa	43 (6,5%)	24 (7,0%)	0,767
Predilatación	547 (82,8%)	298 (86,9%)	0,089
Grupo Angiográfico	137 (20,7%)	73 (21,3%)	0,837
	589	322	
FE<40	24 (4,1%)	17 (5,3%)	0,402
Tipo lesión	642	333	0,378
A	85 (13,2%)	36 (10,8%)	
B1	234 (36,4%)	131 (39,3%)	
B2	250 (38,9%)	120 (36,0%)	
C	73 (11,4%)	46 (13,8%)	
Vasos	661	343	0,014
1	522 (79,0%)	247 (72,0%)	
2	139 (21,0%)	96 (28,0%)	

Angina	632	333	0,036
Inestable	411 (65,0%)	199 (59,8%)	
De esfuerzo	163 (25,8%)	111 (33,3%)	
Silente	58 (9,2%)	23 (6,9%)	

Tabla 5.11.2.a Características de la población, en función de si los pacientes fueron tratados o no con nitratos entre el primer y el final del seguimiento.

IM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria; MACE: acontecimiento cardíaco adverso mayor (fallecimiento, IM, ACTP o CABG). FE: Fracción de eyección ventricular izquierda. HTA: Hipertensión arterial. Clasificación del tipo de lesiones AHA; TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva. TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución. TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución

	No Estatinas	Estatinas	P
N = 1004	661	343	
Angina	79 (12,0%)	52 (15,2%)	0,152
MACE 67	46 (7,0%)	26 (7,6%)	0,718
Varones (N=822)	N = 544	N = 278	
Angina	62 (11,4%)	38 (13,7%)	0,346
MACE 67	39 (7,2%)	20 (7,2%)	0,989
Mujeres (N=182)	117	65	
Angina	17 (14,5%)	14 (21,5%)	0,228
MACE 67	7 (6,0%)	6 (9,2%)	0,415
Angina inestable	411	199	
Angina	55 (13,4%)	31 (15,6%)	0,465
MACE 67	28 (6,8%)	14 (7,0%)	0,919
Antecedentes de IM (N=372)	242	130	
Angina	34 (14,0%)	20 (15,4%)	0,727
MACE 67	17 (7,0%)	6 (4,6%)	0,358
ACTP previa	43	24	
Angina	6 (14,0%)	2 (8,3%)	0,496
MACE 67	4 (9,3%)	2 (8,3%)	0,894
Tabaquismo (N=551)	373	178	
Angina	41 (11,0%)	23 (12,9%)	0,509
MACE 67	28 (7,5%)	10 (5,6%)	0,413
Diabetes (N=172)	103	69	
Angina	14 (13,6%)	9 (13,0%)	0,917
MACE 67	7 (6,8%)	8 (11,6%)	0,274
HTA (N=412)	252	160	
Angina	33 (13,1%)	24 (15,0%)	0,585
MACE 67	16 (6,3%)	11 (6,9%)	0,834
Dislipemia (N=438)	301	137	
Angina	34 (11,3%)	19 (13,9%)	0,444
MACE 67	24 (8,0%)	11 (8,0%)	0,984
FE ≤ 40	17	12	
Angina	2 (11,8%)	1 (8,3%)	0,765
MACE 67	0	1 (8,3%)	0,226
Enfermedad de 2 vasos	139	96	
Angina	18 (12,9%)	14 (14,6%)	0,720
MACE 67	15 (10,8%)	9 (9,4%)	0,724
Edad >65	218	127	
Angina	28 (12,8%)	19 (15,0%)	0,580
MACE 67	15 (6,9%)	7 (5,5%)	0,616

Antecedentes de CABG, ACTP o IM		276	142	
	Angina	37 (13,4%)	21 (14,8%)	0,698
MACE 67	19 (6,9%)	7 (4,9%)	0,433	

Tabla 5.11.2.b Efecto del tratamiento mantenido con nitritos entre el primer mes y el final del seguimiento sobre la incidencia de MACE y angina entre el primer mes y el final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

La incidencia de MACE durante todo el estudio se mostró aumentada para los pacientes portadores de dislipemia tratados con nitritos (14,6% vs. 7,0%; p = 0,011) (ver Tabla 5.11.2 c).

	MACEs		P
	No Nitrito	Nitrito	
N = 1004	664	340	
	55 (8,3%)	32 (9,4%)	0,547
Varones (N=822)	540	282	
	44 (8,1%)	26 (9,2%)	0,601
Mujeres (N=182)	124	58	
	11 (8,9%)	6 (10,3%)	0,750
Angina inestable	399	211	
	35 (8,8%)	19 (9,0%)	0,923
Antecedentes de IM (N=372)	253	119	
	18 (7,1%)	10 (8,4%)	0,660
Tabaquismo (N=551)	372	179	
	28 (7,5%)	16 (8,9%)	0,567
Diabetes (N=172)	108	64	
	10 (9,3%)	9 (14,1%)	0,331
HTA (N=412)	251	161	
	19 (7,6%)	12 (7,5%)	0,965
Dislipemia (N=438)	301	137	
	21 (7,0%)	20 (14,6%)	0,011
FE ≤ 40 (N=41)	27	14	
	0	1 (7,1%)	0,160
Enfermedad de 2 vasos (N=235)	139	96	
	18 (12,9%)	13 (13,5%)	0,895
Edad >65 (N=345)	229	116	
	19 (8,3%)	10 (8,6%)	0,918
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=418)	284	134	
	20 (7,0%)	11 (8,2%)	0,671

Tabla 5.11.2.c Incidencia de MACE durante todo el estudio, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si a los pacientes fueron tratados con nitritos durante el primer mes

HTA: Hipertensión arterial. FE fracción de eyección. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

La tasa de restenosis fue mayor para los pacientes diabéticos tratados con nitritos (40,0% vs. 14,0%; p = 0,021) (ver Tabla 5.11.2 d).

	Restenosis (%)		P
	No Nitrito	Nitrito	
Grupo General N=239	157	82	
	23 (14,6%)	16 (19,5%)	0,334
Varones (N=193)	129	64	
	20 (15,5%)	12 (18,8%)	0,568
Mujeres (N=46)	28	18	
	3 (10,7%)	4 (22,2%)	0,289
Angina inestable (N=155)	103	10	
	17 (16,5%)	10 (19,2%)	0,673
Antecedentes de IM (N=97)	64	33	
	13 (20,3%)	3 (9,1%)	0,158
Tabaquismo (N=127)	87	40	
	15 (17,2%)	6 (15,0%)	0,752
Diabetes (N=63)	43	20	
	6 (14,0%)	8 (40,0%)	0,021
HTA (N=103)	59	44	
	6 (10,2%)	9 (20,5%)	0,143
Dislipemia (N=104)	69	35	
	11 (15,9%)	7 (20,0%)	0,605
Enfermedad de 2 vasos (N=64)	42	22	
	7 (16,7%)	5 (22,7%)	0,555
Edad >65 (N=90)	56	34	
	12 (21,4%)	8 (23,5%)	0,816
Antecedentes de CABG, ACTP o IM (N=105)	71	34	
	13 (18,3%)	3 (8,8%)	0,206

Tabla 5.11.2.d Incidencia de restenosis en el grupo angiográfico al final del seguimiento, para diferentes poblaciones de riesgo, en función de si los pacientes fueron tratados o no con nitritos entre el primer mes y el final del seguimiento.

HTA: Hipertensión arterial. IM: infarto de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CABG: cirugía aortocoronaria.

6.- Discusión

6.1 Tratamiento con el stent coronario estudiado.

Entre agosto de 1997 y octubre de 1998, fueron incluidos en el estudio 1.004 pacientes (1.136 lesiones) con un diseño multicéntrico prospectivo, procedentes de 50 centros colaboradores de España y Portugal. Cada centro incluyó a un máximo de 25 pacientes.

La inclusión en el estudio finalizó, tal como fue previsto, con la introducción del paciente número 1.000 en el registro, y se amplió hasta 1.004 para evitar tener que seleccionar entre las últimas 5 inclusiones simultáneas.

La media de edad de los pacientes fue de $60,3 \pm 10,2$ años, y el 81,9% eran varones. Hubo una amplia proporción de pacientes con hipertensión arterial, tabaquismo y con hipercolesterolemia. Solo destacan respecto a las poblaciones de otros estudios un número algo elevado de pacientes diabéticos (17,1%). La indicación más frecuente de ACTP fue la presencia de angina inestable (61%). Las características clínicas de la población incluida se resumen en la Tabla 5.1.1.a

Las características de los stents implantados no fueron diferentes a las de otros estudios. La mayoría de los stents implantados eran de estructura de 7 celdas (83%), del tipo premontado (86%). Predominan los stents de 16 mm de longitud (61%) y 3,00 mm de diámetro (53,2%). Las características de los stents se resumen en la Tabla 5.1.2.b.

Los datos obtenidos ponen de manifiesto que el implante de este tipo de stent, en la población seleccionada, se pudo efectuar adecuadamente en la mayoría de las lesiones (éxito angiográfico del 99,6%) y pacientes (éxito clínico del 98,7%). Por análisis univariado, ninguna de las variables consideradas se relacionó de forma estadísticamente significativa con éxito angiográfico.

Del total de 1.004 pacientes incluidos, fueron dados de alta vivos 1.002. De éstos se perdió el seguimiento clínico en 15 pacientes (1,5%). De los 987 pacientes dados de alta vivos y en los que se completó el seguimiento clínico, hubo 7 casos de fallecimiento entre el alta y el séptimo mes (0,7%). La tasa acumulada de acontecimientos cardíacos adversos mayores (MACE) a los 30 días fue del 1,5%. Durante el seguimiento, 72 pacientes (7,2%) sufrieron un nuevo MACE entre el segundo mes y el final del seguimiento al séptimo mes. La incidencia de MACE acumulada (hospitalaria y en el seguimiento) fue del 8,7% tal como se describe en la Tabla 5.1.4.a.

La aparición de MACE fue estadísticamente más frecuente para los siguientes grupos:

- En el grupo con seguimiento angiográfico obligado respecto al grupo de seguimiento clínico (12,9% vs. 7,6%, $p = 0,015$).
- En la enfermedad de dos vasos respecto a la enfermedad de un vaso (13,2% vs. 7,3%, $p = 0,005$).
- En los pacientes con lesiones más largas, respecto los que presentaban lesiones más cortas (≤ 10 mm 6,5%; 10-20 mm 8,1%; ≥ 20 mm 14,9%; $p = 0,014$).
- En los stents implantados más largos respecto de los más cortos (9 mm 6,5%; 16 mm 8,5%; 25 mm 8,7%; 32 mm 12,1%; $p = 0,011$).

Tal y como se ha expuesto en el apartado pacientes y métodos, siguiendo el protocolo del estu-

dio, del total de 1004 pacientes incluidos, un subgrupo de 210 enfermos consecutivos fue aleatoriamente seleccionado para efectuarles una reevaluación angiográfica a los 6 meses de la ACTP. Se realizó cuantificación de la estenosis residual a los primeros pacientes consecutivos incluidos a partir del día 1 de octubre. En éstos se efectuó una evaluación angiográfica automática cuantitativa mediante el sistema MEDIS 4,0 CMS, en un único laboratorio central y por un técnico experto no participante en el procedimiento de ACTP.

Los pacientes que fueron incluidos en el grupo de coronariografía de control obligatoria evolucionaron con una mayor tasa de realización de nuevos procedimientos de revascularización, en comparación con los pacientes del grupo sin angiografía de control ($p = 0,0189$). Este aumento en el número de MACE es a expensas de una mayor angioplastia coronaria percutánea repetida ($p = 0,00014$). La incidencia de MACE al séptimo mes de seguimiento según la inclusión en el protocolo de angiografía de control o no, se detallan en la Tabla 5.2.5 a.

Se demostró la presencia de restenosis angiográfica en el 16,32% de las lesiones evaluadas (39/239) (IC del 95%, 11,7-21,2). El diámetro medio de referencia del vaso tratado fue de $3,01 \pm 0,46$ mm, con un diámetro luminal mínimo basal de $0,98 \pm 0,43$ mm; $2,74 \pm 0,44$ mm tras stent, y $1,98 \pm 0,68$ mm en el seguimiento.

El análisis univariado mostró que los pacientes del grupo angiográfico obligado que presentaban restenosis tenían una mayor probabilidad (estadísticamente significativa) de pertenecer a los siguientes grupos:

- Diabetes: De los pacientes con restenosis 36% eran diabéticos, de los pacientes sin restenosis 25% eran diabéticos ($p = 0,019$) (Tabla 5.2.2 a.)
- Stents de longitud superior o igual a 32 mm. De los pacientes con restenosis 23% tenían stents de longitud superior o igual a 32 mm, de los pacientes sin restenosis 8% tenían stents de longitud superior o igual a 32 mm ($p = 0,0087$) (Tabla 5.2.2 b.)

Se dispone de pocos datos en la literatura médica a cerca de la influencia de un seguimiento angiográfico tras tratamiento con stents coronarios sobre las tasas de revascularización. Se ha sugerido que la realización de una angiografía de control a pacientes asintomáticos condiciona un exceso de angioplastias sin relevancia clínica.

Los estudios aleatorizados previos en los que se había utilizado fundamentalmente el stent de Palmaz-Schatz demostraron un efecto favorable mediante el implante de stent en lesiones de vasos nativos de $> 2,75$ mm³³⁵⁻³³⁸.

Publicamos la primera parte del este estudio bajo el anagrama de ESPORT-NIR (ESpaña y PORTugal, estudio NIR). Este estudio constituye la serie más amplia de pacientes tratados con el stent en un contexto de práctica habitual de los laboratorios de hemodinámica y cardiología intervencionista de dos países europeos (España y Portugal). Se empleó la técnica de implantación del stent con presión elevada y un régimen antiplaquetario con AAS y ticlopidina. La población incluida fueron pacientes consecutivos en cada centro y representa aproximadamente el 5% del total de procedimientos de angioplastia coronaria realizados en el periodo de inclusión en los dos países. Este registro demuestra que el uso de un stent de segunda generación (NIR Primo) es capaz de conseguir incluso mejores resultados que aquellos obtenidos en los estudios bien controlados y aleatorizados en los que se usaron stents de primera generación. De hecho, la frecuencia de MACE hospitalarios referida en estos estudios osciló entre el 3,9% del grupo stent del estudio Benestent II y el 7,9% en el grupo balón del estudio STRESS. La baja tasa de MACE hospitalarios observada en el registro ESPORT-NIR (1,3%) probablemente está relaciona-

da con diversas variables: la experiencia acumulada, la evolución de las características técnicas y de configuración de este nuevo stent (bajo perfil, alta flexibilidad, mejor capacidad de navegación por el árbol coronario), su implante a presión elevada (>12 ATM) y los efectos de los nuevos regímenes antiplaquetarios con AAS y ticlopidina^{331,350-351} y, sobre todo, con el hecho de que en el registro NIR no se incluyeron los infartos sin onda Q. En los estudios aleatorizados Benestent I, II, STRESS y START, la tasa de infartos Q osciló entre el 0,8% en el grupo balón del estudio Benestent I y el 3% del grupo balón del estudio STRESS, tasa no muy diferente del 0,7% de nuestro registro (Ver Tabla 6.1.a).

De la misma forma, la tasa de mortalidad hospitalaria, para los grupos de stent en estos estudios, fue menor del 1%, también similar al 0,2% del registro NIR. Los datos extraídos del registro ESPORT-NIR corroboran aquellos otros derivados de estudios tipo registro en los que se usó el stent NIR (FINESS I y FINESS II) y los del único estudio aleatorizado en el que también se usó el stent NIR (NIRVANA)^{346,352-353}, en los que se señalaba un buen resultado inicial y una evolución clínico-angiográfica favorable a medio plazo de los pacientes revascularizados con ACTP a los que se había implantado este tipo de stent. Así, el éxito del procedimiento fue del 94% en el grupo balón frente al 95,6% del grupo stent del estudio NIRVANA; del 94,8% en el FINESS I y del 97,4% en el FINESS II (ambos sólo incluían grupo de stent), datos similares al 98% en el registro ESPORT-NIR. La necesidad de nuevas revascularizaciones a lo largo del seguimiento ha evolucionado en proporciones decrecientes a medida que se aumentaba la experiencia y se mejoraba la técnica de implantación. Así, era del 14,5% en el FINESS I, del 9,6% en el FINESS II, del 7,8% en el grupo stent del estudio NIRVANA y del 6,8% en el registro ESPORT-NIR.

Estudios previos habían demostrado una frecuencia de fracaso en la implantación del 1,5 al 6,9% con el stent de Palmaz-Schatz³³⁵⁻³³⁸, y entre el 1,5 y el 3,1% con el stent NIR³⁴⁶⁻³⁴⁸. En el registro ESPORT-NIR la frecuencia de fracaso en su implantación fue incluso más baja (0,4%), en un contexto clínico similar a otras series (frecuencia de diabetes del 17% y de angina inestable del 61%) y anatómico (49% de lesiones tipo B2-C). Probablemente, las características del stent, junto con la experiencia de los cardiólogos intervencionistas y una selección favorable de lesiones/pacientes pueden explicar este hecho. En el presente registro, la incidencia de acontecimientos mayores hospitalarios (1,2%) fue más baja que la referida en estudios previos aleatorizados (Benestent I y II, STRESS, START) (3,9-6,9%)³³⁵⁻³³⁸, o a la del primer registro en el que se utilizó el stent NIR (FINESS I; 4,7%)³⁴⁶, pero similar a la del registro más reciente FINESS II (2%) (Y. Almagor, comunicación personal), o al de una serie monocentro en el que se utilizó el stent NIR en un contexto desfavorable clínico y anatómico (3,2%)³⁴⁸.

La tasa de restenosis encontrada en el registro ESPORT-NIR fue del 16%, más baja que la observada en los estudios Benestent I, STRESS, STAR y NIRVANA^{335, 337, 338, 352}, pero similar a la referida en los estudios FINESS II (19%)³⁵⁹ y Benestent II (16%)³³⁶, probablemente en relación con la optimización de la técnica de implantación del stent junto al uso de los regímenes antiplaquetarios actuales³⁶⁰. Por otra parte, la tasa de RVT (6,6%) en el registro fue bastante favorable, pero comparable a la publicada por Kobayashi (9,5%) con stents NIR de 16 mm, o con stent de Palmaz-Schatz (10,8%) cuando se utilizan las actuales técnicas y regímenes de antiagregación³⁴⁸⁻³⁴⁸ (Ver Tabla 6.1.b.).

Sin embargo, en el registro ESPORT-NIR, la tasa de RVT fue casi dos veces mayor entre los pacientes que fueron incluidos en el protocolo de seguimiento con angiografía a los 6 meses, en comparación con los que no fueron aleatorizados para la angiografía de control. Este hallazgo, observado en el estudio Benestent II y también referido por Rupprecht^{336, 354}, ilustra el impacto que tienen las imágenes angiográficas sobre la decisión de intervenir en la práctica diaria. De hecho, el cirujano puede estar tentado a reintervenir sobre las lesiones con restenosis angiográfica aunque no exista justificación clínica. Por tanto, el único camino para evitar esto es regu-

lar estrictamente las indicaciones de reintervención tras ACTP, en el sentido de no reintervenir a menos que se demuestren síntomas o signos objetivos de isquemia.

	Benestent I - Trial		Stress		Benestent II - Trial		Start		Esport NIR
	B.	ST.	B.	ST.	B.	ST.	B.	ST.	ST.
Pacientes incluidos	258	262	202	205	413	414	223	229	1004
Edad (años)	58	57	60	60	59	50	59	58	60
Seguimiento	0%	0%	48%	47%	40%	45%	69%	74%	61%
Diabetes mellitus	6%	7%	16%	15%	11%	13%	13%	14%	17%
Diámetro de Referencia (mm)	3,01	2,99	2,99	3,03	2,93	2,96	3,07	3,13	3,01
Estenosis media post ACTP	33%	22%	35%	29%	29%	16%	26%	12%	14%
Longitud de la lesión (mm)	6,96	7,06	9,6	8,7	8,7	8,2	6,1	6,6	11,2
Incidencia de restenosis	32	22%	42%	32%	31%	16%	37%	22%	16%
MACE Intrahospitalaria	6,2%	6,9%	7,9%	5,9%	5,1%*	3,9%*	5,6%	5%	1,3%
Muerte	0%	0%	1,5%	0%	0,2%	0%	1,8%	1%	0,2%
IM con onda Q	0,8%	1,9%	3%	2,9%	1%	1,2%	2,8%	2%	0,7%
Incidencia de revascularización	2,7%	3,5%	5%	4,4%	1,7%	1,2%	1%	2%	0,3%
Incidencia de MACE (6 m)	29,6%	20,1%	15,8%	15,1%	19,3%	12,8%	23,7%	12,8%	8,8%

Tabla 6.1.a. Comparación con estudios previos randomizados con stent.

B.: Balón, ST.: Stent,

	NIRVANA	FINESS I	FINESS II	ESPORT NIR Registry
Stent	P-S.	NIR	NIR	NIR
Pacientes incluidos	429	419	255	156
Edad (años)	58	-	61	60
Seguimiento	-	-	52%	40%
Diabetes mellitus	6%	-	15%	21%
Diámetro de Referencia (mm)	3	2,9	2,83	3
Longitud de la lesión (mm)	6,96	-	8,68	9
Exito angiográfico	97,8%	99,8%	98%	99,4%
Exito clínico	94,3%	95,6%	94,8%	97,4%
Incidencia de restenosis	21,7%	20%	-	19%
MACE Intrahospitalaria	4%	4,3%	4,7%	2%
Incidencia de MACE (6 m)	13%	11,5%	18,4%	13,5%
Incidencia de revascularización	10%	7,8%	14,5%	9,6%

Tabla 6.1.b. Comparación con estudios previos con NIR stent.

6.2 Discusión de subgrupos específicos

6.2.1 Influencia de la longitud del stent en los resultados de la angioplastia

Los stents largos se han asociado a un índice creciente del restenosis angiográfica y se ha propuesto el uso de stents cortos. En nuestro estudio, los stents de largos (32 mm) fueron un predictor independiente de reestenosis (ver Tabla 5.3.1.a, Tabla 5.3.1.b, Tabla 5.3.1.c).

De nuestros resultados aparece también una tasa alta de restenosis para el stent más corto (9

mm). No existen publicaciones que confirmen este dato, pero las dificultades técnicas que rodean el procedimiento de la implantación de stent muy cortos podían ser la explicación para estos resultados:

- En algún caso se utilizan stents cortos en el tratamiento de lesiones largas de difícil acceso, ya que los stents cortos muestran mejor navegabilidad.
- También, la predilatación con balones standard de 20 mm de longitud lesionaría el vaso más allá de la superficie stentada con stents cortos (9 mm).
- Además, la predilatación dificultaría el correcto posicionamiento del stent corto.

Tal como muchos grupos aceptan de forma empírica, nuestra experiencia nos lleva a sugerir el stent directo en las lesiones cortas que no ofrezcan riesgo de mala expansión.

6.2.2 Efecto la experiencia de los centros en los resultados de la angioplastia con stent

No se observaron diferencias en las tasas de éxito angiográfico o clínico de acuerdo con la experiencia del centro en el que se ha realizado la intervención (previamente definida según el volumen de ACTP/centro/año: grupo A, 25 centros; grupo B, 19 centros, y grupo C, 6 centros). El éxito angiográfico se obtuvo en 484/486 (99,5%), en 474/476 (99,5%) y en 174/174 lesiones (100%) en los grupos A, B y C, respectivamente. El éxito clínico se obtuvo en 427/431 (99%), en 418/426 (98,1%) y en 145/147 pacientes (98,6%) (NS), respectivamente.

No existen estudios publicados sobre este tema. Nuestros resultados sugieren que la angioplastia con stent puede ser realizada con la misma garantía de éxito en centros con diferente volumen de tratamiento. Este hecho contrasta con los resultados de la angioplastia sin stent, donde los resultados son muy variables dependiendo de la experiencia del cardiólogo intervencionista, aceptándose la existencia de una curva de aprendizaje bien definida.

Quizás el mejor soporte a nuestros resultados sea la práctica clínica que ha definido al stent como “el gran equalizador de la angioplastia”, gracias al cual la mayoría de lesiones quedan bien a la mayor parte de cardiólogos intervencionistas.

6.2.3 Efecto del implante directo de stent vs. stent con predilatación

Se ha definido Stent Directo (Direct Stenting) como la implantación de stent sin predilatación previa con balón. La mejora de las características técnicas de los stents ha posibilitado su implantación, en casos seleccionados, sin necesidad de predilatación previa.

No se apreciaron diferencias en éxito angiográfico, MACE o restenosis, en función de la presencia o no de predilatación (ver Tabla 5.3.3 e). Por nuestros datos, el implante de stent directo sin predilatación inicial en un grupo de pacientes con lesiones más favorables se mostró como una estrategia comparable en resultados a medio plazo a la alternativa de implantar el stent con predilatación inicial de la lesión. Esta técnica de implante directo podría suponer un método de optimización de recursos en los procedimientos de ACTP, en casos seleccionados.

6.3. Efecto de Abciximab

Hasta la fecha hay ocho grandes ensayos aleatorizados de abciximab en angioplastia, que han servido para conocer gran parte de lo que hoy sabemos sobre los bloqueadores de los IIb/IIIa. El estudio EPIC³⁹³, que fue el primero de ellos, marcó el inicio de la era de estos fármacos. En dicho estudio se estudiaron 2.099 pacientes sometidos a angioplastia o aterectomía de alto riesgo que recibieron abciximab o placebo junto con AAS y dosis plenas de heparina. El objetivo principal del estudio fue evaluar la incidencia de complicaciones isquémicas tras el intervencionismo coronario, que fue un 35% menor en el grupo que recibió abciximab a los 30 días (8,3 frente a 12,8%; $p = 0,008$), manteniéndose el beneficio hasta los 3 años. Sin embargo, ello se obtuvo a expensas de mayor incidencia de hemorragia y de necesidad de transfusión sanguínea en comparación con el placebo (14 frente a 7%; $p = 0,001$). Este exceso de hemorragias llevó a la realización del estudio EPILOG³⁹⁴, que siguió el mismo esquema de tratamiento que el EPIC pero con una reducción en la dosis de heparina asociada al abciximab (bolo de 70 U/Kg. ajustado a un tiempo de ACT de 200-300 s). El estudio se interrumpió tras haber incluido a 1.500 pacientes debido al beneficio significativo obtenido con el fármaco (reducción del 56% de acontecimientos a los 30 días) y a la seguridad observada, puesto que la incidencia de hemorragia fue menor en el grupo con dosis ajustada de heparina en comparación con el de heparina a dosis estándar e igual a la observada con placebo. El estudio CAPTURE^{395, 442} también evaluó la eficacia del abciximab en pacientes con angina refractaria al tratamiento médico que fueron sometidos a angioplastia coronaria aunque, a diferencia de los dos estudios previos, la administración del fármaco se inició 24 h antes del procedimiento. Los resultados demostraron también una reducción significativa del riesgo relativo de muerte e infarto del 29% con abciximab en comparación con el placebo, sin un aumento significativo en la incidencia de hemorragias graves.

Si bien nuestros pacientes fueron tratados con abciximab cuando el investigador lo creyó oportuno, la indicación de abciximab se solía hacer ante la evidencia angiográfica de trombo. No existieron restricciones o sugerencias por parte del protocolo que modificaran su uso y durante el periodo del reclutamiento de nuestros pacientes no existió la interferencia de protocolos externos.

En el grupo tratado con Abciximab apareció una incidencia significativamente superior de MACE al primer mes entre los pacientes con antecedentes de IM, y antecedentes de IM, CABG o ACTP (ver Tabla 5.4.2 a). No es extraña la asociación de Abciximab y MACE aguda debido al sesgo de inclusión en este tratamiento, que selecciona pacientes trombóticos con antecedentes de infarto y que representan un elevado riesgo de MACE. Ha quedado demostrada por estudios randomizados la influencia positiva de este fármaco en los casos de trombosis coronaria evidenciados en la angioplastia. Probablemente la incidencia de MACE habría sido superior en caso de no utilizar este producto en los pacientes trombóticos.

En cambio, el abciximab no influye sobre la incidencia de MACE durante el seguimiento desde el primero al séptimo mes y tampoco respecto a la incidencia de angina durante el seguimiento. Si se mantiene durante todo el estudio la diferencia en la incidencia de MACE al primer mes para los pacientes tratados con abciximab pertenecientes a los siguientes grupos; antecedentes de IM (6,6% vs. 15,4%, $p = 0,049$), para pacientes con dislipemia (8,2% vs. 21,6%; $p = 0,007$), enfermedad de 2 vasos (11,4% vs. 29,2%; $p = 0,015$) y antecedentes de IM o revascularización coronaria previa (6,1% vs. 18,6%; $p = 0,003$).

A pesar de cierto soporte teórico, no se ha probado que el Abciximab prevenga la reestenosis coronaria tras stent. En nuestro estudio la incidencia de restenosis no ofreció diferencias para los pacientes que habían sido tratados con abciximab.

6.4. Efecto de AAS

Ha quedado ampliamente probado el beneficio del AAS en la cardiopatía isquémica. El grupo multicéntrico de estudio de la isquemia del miocardio ha evaluado la eficacia de AAS en la prevención secundaria en 936 pacientes reclutados de uno a seis meses después de un IM agudo (671 pacientes) o de un episodio de la angina inestable (285 pacientes)⁴⁶⁶. En 23 meses, el 80% de los pacientes que tomaron regularmente AAS tenían índices significativamente más bajos de mortalidad de cualquier causa (2,5% frente a 6,5%), muerte cardiaca (1,6% frente a 5,4%), y muerte cardiaca o IM no fatal (6,5% frente a 11,4%).

Ya en los años 80 la FDA autorizó el uso de AAS en la prevención secundaria de pacientes con antecedentes de IM o angina inestable⁴⁷⁵ y en varones con TIA previo⁴⁷⁶. En enero de 1997 amplió la indicación a los pacientes con angina estable crónica, y con procedimientos arteriales de revascularización (CABG o ACTP). La sexta conferencia del consenso de ACC sobre terapia anti-trombótica recomienda AAS oral indefinidamente a todos los pacientes con angina estable crónica o con otra evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad de la arteria coronaria⁴⁷⁷. Debe indicarse la toma diaria de AAS en dosis de 75 a 325 mg/día a todos los pacientes con angina estable crónica, ictus, IM, la angina inestable, o revascularización coronaria. No hay evidencia de que otros agentes antiagregantes sean preferibles a AAS.

Su uso combinado con ticlopidina en el mes que sigue a una angioplastia ha sido bien establecido^{230, 331}.

La mayor parte de los pacientes incluidos estaban pretratados con AAS a su ingreso. El AAS formaba parte del protocolo de tratamiento y fue indicado a todos los pacientes salvo que existieran contraindicaciones o intolerancia. El porcentaje de pacientes tratados fue del 96,5%. No hubo diferencias entre las características de la población en función de si los pacientes fueron tratados o no con AAS a partir del primer mes que siguió a la angioplastia (Tabla 5.5.2 a).

A pesar del escaso grupo control no tratado, el efecto de la prescripción de AAS al alta hospitalaria ya se tradujo en una reducción significativa de MACE al primer mes para el grupo de pacientes diabéticos (16,7% vs. 1,8%; $p = 0,018$) (Tabla 5.1.b). Los diabéticos con enfermedad coronaria tienen una mortalidad más alta que los no diabéticos. Es conocido el mayor impacto del AAS sobre los pacientes diabéticos. Un gran estudio observacional durante cinco años con 2.368 pacientes con diabetes del tipo 2 y 8.586 pacientes no diabéticos, encontró que el beneficio de AAS era mayor en los diabéticos⁴⁶⁹. Entre los pacientes con diabetes tipo 2, había una reducción absoluta del 5% en la mortalidad cardiaca para los que recibían AAS (11 frente a 16%), la reducción en no diabéticos era del 2%. En nuestro estudio es remarcable que el beneficio fuera evidente solo tras un mes de tratamiento.

En el tratamiento a largo plazo, a pesar de lo reducido de la muestra control sin tratamiento (con AAS el 95,9% sin el 4,1%), aparece un beneficio estadísticamente significativo en la incidencia de MACE (15,6% vs. 6,8%; $p = 0,026$). Este beneficio es a expensas de los siguientes subgrupos: varones (17,0% vs. 6,6%; $p = 0,008$), tabaquismo (17,9% vs. 6,3%; $p = 0,019$), diabetes (37,5% vs. 7,5%; $p = 0,003$), dislipemia (26,3% vs. 7,2%; $p = 0,003$) y edad >65 años (19,0% vs. 5,6%; $p = 0,014$). No aparecieron diferencias en cuanto a la incidencia de angina (Tabla 5.5.2 b). No aparecen diferencias en la incidencia de restenosis (Tabla 5.5.2 d).

6.5 Efecto de la Ticlopidina

Está claro el beneficio de la ticlopidina en la angina inestable^{51, 1512}, sin embargo no está claro

que añade algún beneficio al tratamiento con AAS. Ningún ensayo ha comparado la ticlopidina con el AAS, ni ha establecido el papel de su administración combinada en el tratamiento de la angina.

Por el contrario, su uso combinado con la aspirina en el mes que sigue a una angioplastia si ha sido bien establecido para el control de la trombosis subaguda post stent. En base a datos experimentales previos, Bertrand²³⁰ demostró la seguridad y eficacia de la combinación de AAS (200 mg) y ticlopidina (500 mg), sin anticoagulación oral y con heparina solo durante el procedimiento³³¹. Colombo y colaboradores demostraron que cuando se empleaba la combinación de ticlopidina y AAS, y se aseguraba la completa expansión del stent empleando altas presiones de balón aparecía una reducción adicional en la incidencia de trombosis. Con una presión de inflado media de $14,9 \pm 3,0$ atm. y una relación balón/vaso $1,17 \pm 0,19$, se obtuvo una expansión óptima del stent en 321 de 334 pacientes (96%). En estos pacientes la incidencia de trombosis aguda fue del 0,6% y subaguda del 0,3%; con un total de trombosis aguda y subaguda del 0,9% al segundo mes de seguimiento. El ingreso del paciente se reducía al tiempo necesario para la hemostasia del punto de punción.

En nuestro estudio el tratamiento con ticlopidina durante el mes siguiente al alta era obligatorio. Se trató a 959 pacientes y no fue posible tratar a 45, principalmente por intolerancia o alergia. No hubo diferencias significativas entre las características de la población tratada o no tratada (Tabla 5.6.1 a). La población tratada de nuestro estudio presentó una incidencia de trombosis similar a la de la literatura (0,9 vs. 1,1 en nuestro grupo). La incidencia de MACE consecuencia de trombosis aguda y subaguda fue muy alta para los pacientes que no recibieron ticlopidina y aparecieron diferencias significativas entre tratados y no tratados (8,9% vs. 1,1%; $p = 0,0001$). Las diferencias fueron a expensas de las subpoblaciones de varones (8,9% vs. 1,1%; $p < 0,0001$), angina inestable (9,7% vs. 1,6%; $p = 0,002$), antecedentes de IM (15,8% vs. 0,6%; $p < 0,0001$), diabetes (22,2% vs. 1,2%; $p < 0,0001$), dislipemia (9,1% vs. 1,0%; $p = 0,001$), enfermedad de 2 vasos (13,3% vs. 2,3%; $p = 0,015$) y antecedentes de CABG, ACTP o IM (15,8% vs. 0,5%; $p < 0,0001$) (ver Tabla 5.6.1 b).

La ventaja obtenida por el tratamiento con ticlopidina durante el primer mes se mantiene al final del seguimiento para el conjunto de los enfermos (20,0% vs. 8,1%; $p = 0,006$), a expensas de los subgrupos de varones (18,2% vs. 8,1%; $p = 0,042$), angina inestable (22,6% vs. 8,1%; $p = 0,006$), antecedentes de infarto de miocardio (21,1% vs. 6,8%; $p = 0,022$), diabetes (33,3% vs. 9,8%; $p = 0,028$) y antecedentes de CABG, ACTP o IM (21,1% vs. 6,8%; $p = 0,020$) (ver Tabla 5.6.2 c).

Los pacientes que fueron tratados crónicamente con ticlopidina a partir del primer mes fueron 212. Las características de los pacientes tratados incluía más pacientes con antecedentes de infarto ($p < 0,001$) y más pacientes con dislipemia ($p = 0,001$) (ver Tabla 5.6.2 a). Entre el primer mes y el final del seguimiento no se produjeron diferencias significativas en la incidencia de MACE o angina en los pacientes tratados o no con ticlopidina (Tabla 5.6.2 b). No aparecen diferencias en cuanto a la incidencia de restenosis en los pacientes tratados crónicamente con ticlopidina respecto los no tratados (ver Tabla 5.6.2 d).

En nuestro estudio es remarcable la efectividad de la ticlopidina en la prevención de las complicaciones que siguen al primer mes tras la angioplastia, de forma que los pocos pacientes que presentaron contraindicaciones para su tratamiento han mostrado una elevada tasa de complicaciones. Además, el beneficio obtenido se mantuvo hasta el final del seguimiento. No pudimos demostrar el beneficio de la ticlopidina en el tratamiento crónico.

6.6 Efecto de los IECA

La mayoría de los estudios randomizados, controlados con placebo, han demostrado que el tratamiento con IECA (captoprilo, enalaprilo, ramiprilo, trandolapril o zofenopril) iniciado en el plazo de 24 horas a 16 días tras un IM agudo, limita el aumento del volumen tele-diastólico y mejora la fracción de eyección ventricular izquierda (FE) entre un mes y un año⁵⁵⁴⁻⁵⁶⁷. Los mayores beneficios (50 vidas ahorradas por 1000 pacientes tratados) se han demostrado en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda deprimida, insuficiencia cardiaca, o el IM de cara anterior. Se han encontrado menos ventajas en pacientes tratados con bajos índices de riesgo (cinco vidas ahorradas por 1000 tratados).

A pesar de las evidencias a favor de su administración en las indicaciones señaladas anteriormente, no existe evidencia clínica concluyente que justifique la administración sistemática de IECA tras angioplastia con stent.

En nuestro medio, se suele indicar un IECA en pacientes con HTA, insuficiencia cardiaca e infarto previo.

En nuestro estudio se trató a 131 pacientes con IECA durante el primer mes y 116 de forma crónica hasta el final del seguimiento.

La población tratada con IECA durante el primer mes mostró las siguientes diferencias significativas con la población no tratada: más pacientes hipertensos (38,5% vs. 58,0%; $p < 0,0001$), de IM previo (34,4% vs. 55,0%; $p < 0,0001$), de fracción de eyección menor de 40% (2,5% vs. 16,9%; $p < 0,0001$) (ver Tabla 5.7.1 a). No apareció ninguna diferencia la incidencia de MACE al primer mes causada por el tratamiento o no con IECA en los subgrupos estudiados (ver tabla 5.7.1 b).

Las características de la población tratada con IECA de forma crónica entre el primer mes y el final del seguimiento se diferenciaba de la población no tratada con IECA por las siguientes características: edad superior ($61,48 \pm 10,30$ vs. $59,48 \pm 10,16$; $p = 0,024$), mayor incidencia de HTA (59,6% vs. 37,5%; $p < 0,0001$), mayor incidencia de IM previo (53,4% vs. 33,9%; $p < 0,0001$), mayor incidencia de ACTP previa (10,5% vs. 5,9%; $p = 0,031$) y mayor incidencia de fracción de eyección ventricular izquierda menor de 40% (15,2% vs. 2,5%; $p < 0,0001$) (ver Tabla 5.7.2.a). El efecto del tratamiento con IECA entre el primer mes y el final del seguimiento no mostró ninguna influencia sobre la aparición de angina. Solo apareció influencia en la aparición de MACE entre el primer mes y el final del seguimiento siendo mayor para los pacientes con antecedentes de ACTP tratados con IECA (4,0% vs. 23,5%; $p = 0,015$) (ver Tabla 5.7.2 b).

No se encontró relación entre la incidencia de restenosis al final del seguimiento para las diferentes poblaciones de riesgo estudiadas, según fueron o no tratados con IECA (ver Tabla 5.7.2 d).

Tal como se muestra, los IECA fueron administrados a pacientes con mayor riesgo de acontecimientos cardiovasculares, sin embargo la incidencia de eventos no fue distinta. Dado que en estudios randomizados previos se ha demostrado el beneficio de los IECA en las subpoblaciones de riesgo tratadas en este estudio (IM, HTA, FA < 40%), no podemos descartar un efecto beneficioso del tratamiento con IECA que controló el exceso de riesgo de estas subpoblaciones hasta igualarlo a la población control tratada con stent, durante el tiempo de seguimiento.

En nuestro estudio se evidencia una infraindicación de IECA en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo (como IM previo) para los cuales este fármaco ha demostrado eficacia en la prevención de MACE a largo plazo.

6.7 Efecto de los Betabloqueantes

Además del control de la HTA y de los síntomas de la angina, los bloqueadores beta pueden mejorar la supervivencia de los pacientes con enfermedad coronaria estable y con IM.

En nuestro medio el tratamiento con betabloqueantes generalmente selecciona a la población con antecedentes de angina de esfuerzo e infarto de miocardio y descarta los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática.

Las características de la población tratada con betabloqueantes durante el primer mes que siguió a la angioplastia mostró que se trató mas pacientes con las siguientes características: menor edad ($58,38 \pm 10,53$ vs. $60,39 \pm 10,04$; $p = 0,006$), más HTA (47,5% vs. 38,5%; $p = 0,009$), más dislipemia (51,4% vs. 40,6%; $p = 0,002$), más IM previo (47,5% vs. 32,9%; $p < 0,0001$), mayor predilatación (88,7% vs. 82,4%; $p = 0,013$), las lesiones eran más complejas ($p = 0,002$) y era más frecuente la lesión de 2 vasos (27,8% vs. 21,7%; $p = 0,038$) (ver Tabla 5.8.1 a). El tratamiento con betabloqueantes durante el mes que siguió al alta no mostró diferencias en la incidencia de MACE al primer mes (ver Tabla 5.8.1 b).

Los pacientes que continuaron con betabloqueantes entre el primer mes y el final del seguimiento tenían las siguientes características: eran de menor edad ($58,05 \pm 10,01$ vs. $60,53 \pm 10,21$; $p = 0,001$), más varones (86,7% vs. 79,9%; $p = 0,010$), más HTA (48,3% vs. 38,0%; $p = 0,003$), presentaban más antecedentes de IM previo (44,3% vs. 34,1%; $p = 0,002$), y las lesiones eran más graves ($p = 0,008$) (ver Tabla 5.8.2 a). No aparecieron diferencias en la incidencia de MACE o angina desde el primer mes hasta el final del seguimiento (ver Tabla 5.8.2 b). Al final del seguimiento, la incidencia de restenosis solo fue superior para el subgrupo de pacientes con angina inestable previa no tratados con betabloqueantes (22,0% vs. 6,5%; $p = 0,020$) (ver Tabla 5.8.2.d).

Dado que la población sometida al tratamiento con betabloqueantes era de mayor riesgo y por el hecho de que no aparecieron diferencias en la incidencia de acontecimientos, no podemos descartar un cierto efecto protector de los betabloqueantes en la prevención de las complicaciones tras la implantación de stent coronario en los pacientes tratados.

6.8 Efecto de los Antagonistas del calcio

Los bloqueadores del canal del calcio son eficaces en el control de la sintomatología de la angina estable, en el control de la HTA y en la vigilancia de la miocardiopatía hipertrófica y de las arritmias supraventriculares⁶²⁸, aunque existen recelos sobre su seguridad en el tratamiento crónico de la cardiopatía isquémica, especialmente tras IM, por lo que se procuran evitar en estas circunstancias. Sin embargo, los calcioantagonistas son especialmente eficaces en pacientes refractarios a otros tratamientos (ancianos, diabéticos). No existen estudios específicos que evalúen la actividad de los calcioantagonistas en la población con cardiopatía isquémica tratada con stent coronario.

En nuestro estudio se trató a 438 pacientes con calcioantagonistas durante el primer mes y 439 desde el primer mes hasta que terminó el seguimiento al séptimo mes.

Las características de los pacientes tratados con calcioantagonistas durante el primer mes que siguió al alta mostraron las siguientes diferencias: Edad superior ($60,78 \pm 9,70$ vs. $59,04 \pm 10,54$; $p = 0,008$), más diabéticos (21,0% vs. 14,1%; $p = 0,004$), más predilatación (87,9% vs. 81,3%, $p = 0,004$), más pacientes pertenecientes al grupo de seguimiento angiográfico obligado (24,7%

vs. 18,0%; $p = 0,010$) y angina de mayor gravedad ($p = 0,045$) (ver Tabla 5.9.1 a). No aparecieron diferencias en la incidencia de MACE durante el primer mes de seguimiento (Tabla 5.9.1 b).

Los pacientes que tratados con calcioantagonistas desde el primer mes hasta el final del seguimiento mantenían características diferenciales parecidas a las anteriormente descritas para los tratados durante el primer mes: Edad superior ($60,61 \pm 9,78$ vs. $59,18 \pm 10,50$; $p = 0,030\%$), más diabéticos (20,7% vs. 14,3%; $p = 0,008$), menos IM previo (32,1% vs. 40,9%, $p = 0,004$), más ACTP previa (8,47% vs. 5,3%; $p = 0,050$) (ver Tabla 5.9.2 a). Desde el primer mes hasta el final del seguimiento no aparecieron diferencias en la incidencia de angina, y solo aparecieron diferencias en la incidencia de MACE en los pacientes con el antecedentes de CABG, ACTP o IM (3,0% vs. 8,3%; $p = 0,029$) a expensas de los antecedentes de IM, en los que los antagonistas del calcio se mostraron protectores (2,8% vs. 8,2%; $p = 0,036$) (ver Tabla 5.9.2 c). No aparece ningún efecto de los calcio antagonistas en la incidencia de MACE durante todo el periodo del estudio (ver Tabla 5.9. 2 c). La incidencia de restenosis al final del seguimiento solo muestra la correlación significativa entre restenosis aumentada para el grupo de enfermedad de 2 vasos tratado con calcioantagonistas (33,3% vs. 8,1%; $p = 0,011$) (ver Tabla 5.9. 2 d).

En nuestro estudio, los calcioantagonistas son prescritos a una población de riesgo aumentado, sin que se asocien a malos resultados.

6.9 Efecto de las Estatinas

El tratamiento hipolipemiante se ha mostrado beneficioso en pacientes que han sido repermeabilizados mediante angioplastia. El estudio AVERT (Atorvastatin Versus Revascularization Treatment) comparó el resultado de la disminución de lípidos agresiva con el atorvastatin (80 mg/día) o la angioplastia en 341 pacientes con enfermedad de la arteria coronaria de 1 o 2 vasos y con niveles de colesterol LDL > 115 mg/dL (3,0 mmol/L)⁷⁸⁴. Después de un seguimiento de 18 meses, la reducción en los niveles medios de LDL era mayor en el mg/dL del grupo del atorvastatina (140 a 77 frente a 140 a 119 mg/dL en el grupo de la angioplastia). Había una tendencia hacia menores objetivos combinados (muerte, infarto de miocardio, ictus, paro cardiaco resucitado, revascularización, y hospitalización por empeoramiento de la angina) en el grupo del atorvastatina (13 frente a 21% para la angioplastia); el grupo de atorvastatina tenía un índice más bajo de cirugía de pontaje coronario (1,2 frente a 5,1%) y hospitalización por empeoramiento de la angina (6,7 frente a 14,1%). El tiempo hasta el primer acontecimiento isquémico era significativamente mayor en el grupo de atorvastatina comparado al grupo placebo. En los estudios realizados hasta ahora, no aparece ningún efecto del tratamiento hipolipemiante con estatinas en la prevención de la restenosis tras angioplastia⁷⁸⁰.

Se ha referido que a corto plazo (el seguimiento de este estudio es de siete meses), el beneficio de la reducción de lípidos no se debe a la regresión de la estenosis anatómica sino a la estabilización de la placa, lo que disminuye el número de acontecimientos coronarios agudos.

Los fármacos hipolipemiantes más recomendados son los inhibidores de la reductasa del HMG-CoA. Los ensayos clínicos que empleaban estos agentes han demostrado seguridad, tolerabilidad y mejor seguimiento. Se ha demostrado la reducción de los acontecimientos clínicos cardiovasculares con pravastatina y simvastatina. El estudio 4S demostró que si se reducía la concentración del colesterol en plasma mejoraba la supervivencia sin aumento de la morbilidad o mortalidad de causa no cardíaca⁷³⁵. En nuestro medio el tratamiento con hipolipemiantes se circunscribe mayoritariamente a las estatinas.

En nuestro estudio, el grupo de pacientes tratados con estatinas durante el primer mes que siguió a la angioplastia mostraban mayor incidencia de pacientes dislipémicos (34% vs. 83,2%;

$p < 0,0001$) (ver Tabla 5.10.1 a). Sin embargo, no aparecieron diferencias en la incidencia de MACE al primer mes entre los pacientes tratados con estatinas o no; para ninguno de los subgrupos analizados (ver Tabla 5.10.1 b).

La población de pacientes tratados con estatinas de forma mantenida desde el primer mes hasta el final del seguimiento presentaron las siguientes características: eran más jóvenes ($58,38 \pm 10,16$ vs. $60,35 \pm 10,18$; $p = 0,007$), con menos proporción de diabéticos (11,4% vs. 19,4%; $p = 0,003$), más dislipemia (69,8% vs. 33,5%; $p < 0,0001$) (ver Tabla 5.10.2 a).

Durante el seguimiento entre el primer mes y el final del estudio apareció una mayor incidencia de angina en los pacientes tratados con estatinas (17,7 vs. 11,6%; $p = 0,031$), en pacientes con antecedentes de IM (22,5% vs. 11,5%; $p = 0,007$), dislipemia (15,9% vs. 9,1%; $p = 0,032$) y antecedentes de CABG, ACTP o IM (21,4% vs. 11,1%; $p = 0,007$). No hay relación significativa entre la utilización de estatinas y la incidencia de MACE entre el primer mes de seguimiento y el final del estudio (ver Tabla 5.10.2 b).

No aparece relación a lo largo de los 7 meses de seguimiento entre el uso de estatinas y la aparición de restenosis para todos los subgrupos estudiados (ver Tabla 5.10.2 e).

En nuestro estudio se pone en evidencia que en nuestro medio existe una infrautilización de estatinas en la cardiopatía isquémica y especialmente en grupos de riesgo (como diabetes) para los cuales este fármaco ha demostrado eficacia en la prevención de acontecimientos cardiovasculares a largo plazo.

6.10 Efecto de los Nitritos

La nitroglicerina sublingual sigue siendo el tratamiento de elección para un ataque anginoso agudo o para la profilaxis antes de actividades conocidas desencadenantes de angina. El tratamiento crónico con nitritos también se ha demostrado eficaz en la prevención de episodios anginosos recurrentes pero se debe dosificar correctamente para prevenir tolerancia. Además, los nitritos son especialmente útiles en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, particularmente cuando presentan ortopnea durante la noche o dispnea paroxística nocturna. Además, los pacientes con dispnea de ejercicio pueden beneficiarse si los nitritos se toman antes del esfuerzo. No hay diferencia en eficacia entre el ISDN, el ISMN y la nitroglicerina transdérmica. Debido a los problemas con la tolerancia y la angina de rebote en el intervalo libre de nitrito, generalmente se reserva el tratamiento crónico con nitrito para la segunda línea de tratamiento antianginoso.

No existen estudios que evalúen la eficacia de los nitritos en el tratamiento de pacientes que han recibido un stent coronario. En nuestro medio, la razón más frecuente para la indicación de nitritos es el control de la angina. Sin embargo, en nuestro grupo, teóricamente los pacientes se encontraban libres de angina, ya que se había tratado todas las estenosis sintomáticas.

En nuestro estudio aparecieron las siguientes diferencias en las características de la población de pacientes a la que se prescribieron nitritos durante el primer mes que siguió a la angioplastia con stent: había una mayor proporción de hipertensos (47,4% vs. 37,8%; $p = 0,004$), mayor proporción de predilatación (88,8% vs. 81,8%; $p = 0,004$), El tipo de lesión fue distinto ($p = 0,006$) y existía una mayor incidencia de enfermedad de dos vasos (28,2% vs. 20,0%; $p = 0,010$) (ver Tabla 5.11.1 a). Para ninguno de los subgrupos estudiados existieron diferencias en la incidencia de MACE en el primer mes, según los pacientes fueran o no tratados con nitritos durante el mes que siguió al alta hospitalaria (ver Tabla 5.11.1b).

Las características de la población tratadas con nitritos entre el primero y el sexto mes de seguimiento mostró las siguientes diferencias: mayor incidencia de HTA (46,6% vs. 38,1%; $p = 0,009$), mayor incidencia de enfermedad de dos vasos (28,0 vs. 21,0%; $p = 0,014$), y diferencias en las características de la angina ($p = 0,036$) (ver Tabla 5.11.2 a). No aparecieron diferencias en la incidencia de angina o MACE entre el primer mes y el final del seguimiento dependientes del tratamiento con nitritos (ver Tabla 5.11.2 b). La tasa de restenosis fue mayor para los pacientes diabéticos tratados con nitritos (40,0% vs. 14,0%; $p = 0,021$) (ver Tabla 5.11.2 d).

El efecto de los nitritos parece ser principalmente sintomático y en nuestro estudio, tal como muestran los grandes estudios referido en la introducción, no aparecen diferencias en la evolución de la enfermedad coronaria asociadas a este tratamiento.

6.11 Implicaciones clínicas

Uno de los méritos de este registro es el de haber incluido una muestra general de pacientes tratados con stent entre agosto de 1997 y octubre de 1998. Durante este período se realizaron un total de 28.557 ACTP (24.515 en España y 4.042 en Portugal)^{355, 356}. La media de implante de stent fue del 61% de las lesiones en 1997 y del 72% en 1998 (19.596 procedimientos de stent); por tanto, este estudio representa a un 5% de la población revascularizada y con implante de stent en estos países. Esto implica una población seleccionada, ya que por protocolo cada centro incluyó a un máximo de 25 pacientes y porque, además, fueron excluidos pacientes con IAM reciente (< una semana) y las lesiones localizadas en injertos de safena o mamaria.

En este contexto, el implante de stent demostró ser una técnica segura y efectiva (98% de éxito clínico) con un buen resultado y evolución a medio plazo, ya que fue baja la tasa de acontecimientos adversos mayores al séptimo mes (8,7%) y la probabilidad libre de muerte y reinfarto alta (97,9%), con unas tasas de restenosis del 16% y de RVT del 7%, independientemente de la experiencia del centro en el que se ha realizado la intervención según fue definida. Este hecho probablemente representa un «efecto igualador» de las nuevas generaciones de stent sobre los resultados de la revascularización percutánea mediante ACTP, en el sentido de favorecer una alta tasa de éxito y baja de complicaciones.

El implante de Stent directo sin predilatación inicial en un grupo de pacientes con lesiones más favorables es una estrategia comparable en resultados a medio plazo a la alternativa de implantar el stent con predilatación inicial de la lesión. Esta técnica de implante directo podría suponer un método de optimización de recursos en los procedimientos de ACTP, en casos seleccionados.

Los pacientes con seguimiento angiográfico tienen un exceso de revascularización en comparación a los que siguen un control clínico. De hecho, durante cualquier revisión programada de pacientes asintomáticos, el cirujano puede estar tentado a reintervenir sobre las lesiones con restenosis angiográfica aunque no exista sintomatología clínica. El único camino para evitar el exceso de tratamiento es regular estrictamente las indicaciones de reintervención tras ACTP, en el sentido de no reintervenir a menos que se demuestren síntomas o signos objetivos de isquemia.

A pesar de las evidencias del que el uso de abciximab durante la angioplastia ofrece un beneficio clínico, en nuestra población, el coste adicional que supone, limita su uso a las situaciones de evidencia angiográfica de trombo. A diferencia de la población de los estudios randomizados, en el presente estudio se seleccionó para tratamiento con Abciximab a la población que presentó evidencia intracoronaria de trombo. No es extraña la asociación de Abciximab y

MACE aguda debido al sesgo de inclusión en este tratamiento, que selecciona pacientes tromboticos con antecedentes de infarto y que representan un elevado riesgo de MACE.

Tras la implantación de un stent coronario, el tratamiento con AAS reduce la incidencia de MACE en diabéticos ya desde el primer mes de seguimiento. El tratamiento crónico con AAS disminuye la aparición de MACE en el conjunto de la población. El AAS debe considerarse un tratamiento obligado para todos los pacientes portadores de un stent coronario.

La ticlopidina previene de MACE al primer mes de seguimiento y debe administrarse sistemáticamente durante el primer mes a todos los pacientes a los que se ha implantado un stent coronario.

Dado que la población sometida al tratamiento con betabloqueantes era de mayor riesgo y por el hecho de que no aparecieron diferencias en la incidencia de acontecimientos, no podemos descartar un cierto efecto protector de los betabloqueantes en la prevención de las complicaciones tras la implantación de stent coronario en los pacientes tratados.

Las estatinas y los IECA seleccionan poblaciones de riesgo y en ellas controlan la aparición de acontecimientos, sin embargo están infrautilizados. Deben administrarse con liberalidad, siguiendo los consejos de las Sociedades de Cardiología. Sin duda tienen un efecto protector sobre los pacientes tratados y previenen las complicaciones de la cardiopatía.

Los calcioantagonistas y nitritos producen un potente control de la sintomatología isquémica pero no parecen comportar beneficios a largo plazo en cuanto al control de la evolución de la enfermedad cardiovascular.

6.12 Limitaciones del estudio

La principal limitación es que no es un estudio aleatorizado y que, aun cuando el protocolo exigía pacientes consecutivos, al haberse documentado la inclusión de los pacientes una vez finalizado el procedimiento, pudiera haberse sesgado la muestra de población en un sentido favorable a los resultados obtenidos. Como la notificación de inclusión de cada paciente en el registro se efectuó una vez finalizado el procedimiento y dado que no se utilizó un log book no se puede saber si hubo casos en los que el cardiólogo intervencionista no incluyó al paciente por fallo de la ACTP, lo que puede representar un sesgo adicional favorable a los resultados.

En segundo lugar, el límite de inclusión por centro investigador de 25 pacientes puede sesgar la representatividad de la población incluida ya que sólo corresponde al 5% del total de procedimientos efectuados en este intervalo de tiempo en España y Portugal. A pesar de ello, y a pesar del riesgo de sesgo, el registro refuerza el valor de las actuaciones que se realizan en la práctica diaria, circunscribiendo las conclusiones a las características de la población tratada, de la misma manera en que los estudios aleatorizados sólo pueden circunscribir sus conclusiones a la población objeto del estudio, y que en general no representan más allá del 10% de la realidad.

El hecho de que no se hayan incluido los infartos de miocardio de tipo no Q en la definición de acontecimientos mayores pudo representar una infraestimación de la tasa global de acontecimientos mayores adversos durante la hospitalización. En nuestra justificación debemos señalar que en general los infartos no Q tampoco han sido incluidos en las definiciones de MACE de los estudios comparados (BENESTENT, FINES, etc...). El comité de dirección decidió no incluirlos para facilitar la rutina habitual en cada laboratorio, en base a que existe una

importante discrepancia en la bibliografía respecto al valor pronóstico de elevaciones moderadas de las CPK. Así, se ha descrito que elevaciones aisladas de CPK hasta niveles inferiores a cinco veces el valor normal no tienen efectos adversos en el curso hospitalario ni sobre la supervivencia a medio plazo tras ACTP³⁵⁷ y, de hecho, un reciente estudio español (estudio DAMIAN)³⁵⁸, prospectivo y dirigido a examinar este problema, confirma en sus conclusiones nuestra decisión.

Solo existen estudios limitados sobre el efecto de los fármacos en la cardiopatía isquémica tratada con stent y desgraciadamente no tenemos referencias directas de investigaciones en el mismo sentido que nuestro trabajo.

Consideramos importante la valoración de los resultados de los tratamientos prescritos, y la evaluación de los resultados de las intervenciones terapéuticas. Sin embargo, estos resultados se ven necesariamente sesgados por los propios factores de mal pronóstico que llevaron a su indicación.

7.- Conclusiones

1. Stent NIR en el tratamiento de lesiones coronarias
 - 1.1. El tratamiento de lesiones coronarias significativas con el stent estudiado muestra:
 - 1.1.1. **Elevado éxito angiográfico** (99,6%; definido como adecuada implantación con una estenosis residual < 30% por estimación visual)
 - 1.1.2. **Elevado éxito clínico de implantación** (98,7%; definido como consecución de éxito angiográfico junto a la ausencia de complicaciones mayores durante la hospitalización).
 - 1.2. Tras siete meses de seguimiento desde la implantación del stent coronario:
 - 1.2.1. **La incidencia de acontecimientos cardiacos mayores (MACE) es baja** (8,7%; definidos como muerte, IM o revascularización coronaria por angioplastia o pontaje quirúrgico).
 - 1.2.2. **La tasa de restenosis angiográfica de las lesiones tratadas es baja** (16,32 %; definida como la presencia, en el segmento previamente tratado, de una estenosis > 50% en cualquier coronariografía durante el seguimiento). Son predictores independientes de reestenosis la diabetes y la longitud de los stents.
 - 1.3. Efecto de la técnica de implantación y del seguimiento
 - 1.3.1. **La experiencia en stents del centro de intervención no da lugar a diferencias** en las tasas de éxito angiográfico o clínico de implantación o en la incidencia de MACE o reestenosis.
 - 1.3.2. **Los pacientes con seguimiento angiográfico tienen un exceso de revascularización** en comparación a los que siguen un control clínico.
 - 1.3.3. **En casos seleccionados, la utilización de stent sin predilatación no da lugar a diferencias** en el éxito angiográfico, clínico, MACE o restenosis.
2. Efecto de fármacos en la angioplastia con stent
 - 2.1. Fármacos indicados por protocolo:
 - 2.1.1. **El tratamiento con ticlopidina reduce el riesgo de MACE al primer mes.**
 - 2.1.2. **El tratamiento con AAS reduce el riesgo de MACE al primer mes en los pacientes diabéticos. El tratamiento mantenido se asocia a una reducción del riesgo de MACE al sexto mes para toda la población estudiada.**
 - 2.2. Fármacos electivos:
 - 2.2.1. **La administración de abciximab es más frecuente en pacientes con**

antecedentes de infarto agudo y se asocia a una mayor incidencia de MACE aguda.

- 2.2.2. Se administra IECA a una población de más edad, HTA, IM previo, angioplastia previa e insuficiencia ventricular izquierda. Sin embargo, no aparece un incremento de MACE en ninguno de los subgrupos estudiados.**
- 2.2.3. Se administran betabloqueantes a una población de mayor incidencia de IM previo, HTA y lesiones más graves. A pesar de ello, el grupo tratado no muestra mayor incidencia de MACE que la población que no precisó este tratamiento.**
- 2.2.4. Se trata con calcioantagonistas una población con mayor incidencia de diabetes, IM previo y angina. Sin embargo, el grupo tratado no muestra un incremento MACE.**
- 2.2.5. Se administran estatinas a una población con más dislipemia y diabetes. Los pacientes tratados muestran una incidencia de angina superior, aunque no un mayor riesgo de MACE o de restenosis angiográfica.**
- 2.2.6. Se trata con nitritos a una población de pacientes con mayor incidencia de HTA, diabetes y angina. Solo aparece un aumento en la incidencia de MACE en los pacientes tratados con dislipemia. La tasa de restenosis es mayor en los pacientes diabéticos tratados con nitritos.**

8.- Bibliografia

- 1 Ministerio de Sanidad y Consumo. http://www.msc.es/estadisticas_sanitarias/home.htm
- 2 Differences in use of coronary angiography and outcome of myocardial infarction in Toulouse (France) and Gerona (Spain). The MONICA-Toulouse and REGICOR investigators. Marrugat J, Ferrieres J, Masia R, Ruidavets J, Sala J. *Eur Heart J* 2000 May, 21;9:740
- 3 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. The REGICOR Investigators. Gil M, Marrugat J, Sala J, Masia R, Elosua R, Albert X, Pena A, Vila J, Pavesi M, Perez G. *Circulation* 1999 Apr 6 99;13:1767
- 4 Forms control and error detection procedures used at the Coordinating Center of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). DuChene AG, Hultgreen DH, Neaton JD, Grambsch PV, Broste SK, Aus BM, Rasmussen WL. *Control Clin Trials* 1986 Sep 7:3 Suppl 34S
- 5 Hunink M, Goldman L, Tosteson A, Mittleman M, Goldman P, Williams L, Tsevat J, Milton C, Weinstein M. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990: the effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA*. 1997;277:535
- 6 McGovern PG, Pankow JS, Sharar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Recent trends in acute coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334:884
- 7 De Vreede J, Gorgels A, Verstraaten G, Vermeer F, Dassen W, Wellens H. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:698
- 8 Widdershoven JWMG, Gorgels APM, Vermeer F, Dijman LWN, Verstraaten GMP, Dassen WRM, Wellens HJJ. Changing characteristics and in-hospital outcome in patients admitted with acute myocardial infarction: observations from 1982 to 1994. *Eur Heart J*. 1997; 18:1073
- 9 ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2:349
- 10 Jha P, Deboer D, Sykora K, Nay lor D. Characteristics and mortality outcomes of thrombolysis trial participants and nonparticipants: a population-based comparison. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1335
- 11 Sala J, Marrugat, Masiá R, Porta M, and the REGICOR investigators. Improvement in survival after myocardial infarction between 1978-85 and 1986-88 in the REGICOR study. *Eur Heart J*. 1995; 16:779
- 12 Official statistics of Norway. Causes of death 1993. Oslo-Kongsvinger: Statistics Norway, 1995.
- 13 Sosialdepartementet. Stortingsmelding Nr. 41. (1987-88). Helsepolitikken mot år 2000. Nasjonal helseplan. Oslo: Sosialdepartementet, 1987-88:256.

- 14 Holmen J, Midthjell K. The Nord-Trøndelag health survey 1984-86. Purpose, background and methods. Participation, non-participation and frequency distribution. National Institute of Public Health, 1990:257.
- 15 Bennett NM, Greenland P. Cardiovascular problems. Coronary artery disease. In: Panzer RJ, Black ER, Griner PF, ed. Diagnostic strategies for common medical problems. Philadelphia: American College of Physicians, 1991:44
- 16 Westheim A, Christensen CC, Lund-Larsen P, Leren P. Prevalensen av angina pectoris. En undersøkelse blant menn i alderen 40-49 år i Oslo (Oslo-undersøkelsen) vurdert ved spørreskjema og klinisk diagnose. Tidsskr Nor Lægeforen 1985;105:1779
- 17 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. Nature 1993;362:801
- 18 Davies PF, Tripathi SC. Mechanical stress mechanisms and the cell. An endothelial paradigm. Circ Res 1993 Feb 72:239
- 19 Somers CE, Mosher DF. Protein kinase C modulation of fibronectin matrix assembly. J Biol Chem 1993 Oct 25 268;30:22277
- 20 Barbee KA, Davier PF, Shear stress-induced reorganization of the surface topography of living endothelial cells imaged by atomic force microscopy. Circ Res 1994 Jan 74;1:163
- 21 Malek AM, Jackman R, Rosenberg RD, Izumo S. Endothelial expression of thrombomodulin is reversibly regulated by fluid shear stress. Circ Res 1994 May 74;5:852
- 22 Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF, Gimbrone MA. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. J Clin Invest 1994 Aug 94;2:885
- 23 Fuster V, Badimon L, Badimon J, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326:242 and 310.
- 24 Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture: mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. Circulation 1994;90:2126
- 25 Lorree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. Circ Res 1992 Oct 71;4:850
- 26 Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. Lancet 1989 Oct 21 2;8669:941
- 27 Stein PD, Hamid MS, Shivkumar K, Davis TP, Khaja F, Henry JW. Effects of cyclic flexion of coronary arteries on progression of atherosclerosis. Am J Cardiol 1994 Mar 1 73;7:431
- 28 Coy KM, Park JC, Fishbein MC, et al. In vitro validation of three dimensional intravascular ultrasound for the evaluation of arterial injury after balloon angioplasty. J Am Coll Cardiol 1992;20:692.
- 28 Taeymans Y, Theroux P, Lesperance J, Waters D. Quantitative angiographic morphology of the coronary artery lesions at risk of thrombotic occlusion. Circulation 1992 Jan 85;1:78

- 29 Jost S, Deckers JW, Nikutta P, Rafflenbeul W, Wiese B, Hecker H, Lippolt P, Lichtlen PR. Progression of coronary artery disease is dependent on anatomic location and diameter. The INTACT investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993 May 21;6:1339
- 30 Gibson CM, Diaz L, Kandarpa K, Sacks FM, Pasternak RC, Sandor T, Feldman C, Stone PH. Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries. *Arterioscler Thromb* 1993 Feb 13;2:310
- 31 Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993 Apr 87;4:1179
- 32 Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DM, Lee RT. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler Thromb* 1994 Feb 14;2:230
- 33 Lam JY, Chesebro JH, Steele PM, Heras M, Webster MW, Badimon L, Fuster V. Antithrombotic therapy for deep arterial injury by angioplasty. Efficacy of common platelet inhibition compared with thrombin inhibition in pigs. *Circulation* 1991 Aug 84;2:814
- 34 Lerman A, Webster JH, Chesebro JH, Edwards WD, Wei CM, Fuster V, Burnett JC. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation* 1993 Dec 88;6:2923
- 35 Clozel M, Breu V, Burri K, Cassal JM, Fishcli W, Gray GA, Hirth G, Loffler BM, Muller M, Neidhart W. Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature* 1993 Oct 21 365;6448:759
- 36 Lam JY, Badimon JJ, Ellefson RD, Fuster V, Chesebro JH. Cod liver oil alters platelet-arterial wall response to injury in pigs. *Circ Res* 1992 Oct 71;4:769
- 37 Lam JY, Chesebro JH, Badimon L, Fuster V. Exogenous prostacyclin decreases vasoconstriction but not platelet thrombus deposition after arterial injury. *J Am Coll Cardiol* 1993 Feb 21;2:488
- 38 Fukai T, Egashira K, Hata H, Numaguchi K, Ohara Y, Takahashi T, Tomoike H, Takeshira A. Serotonin-induced coronary spasm in a swine model. A minor role of defective endothelium-derived relaxing factor. *Circulation* 1993 Oct 88;4 Pt 1 :1922
- 39 Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994 Jul 90;1:5
- 40 Schechter AD, Chesebro JH, Fuster V. Refractory Prinzmetal angina treated with cyproheptadine. *Ann Intern Med* 1994 Jul 15 121;2:113
- 41 Toussain JF, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. T2-weighted contrast for NMR characterization of human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 Oct 15;10:1533
- 42 Dacanay S, Kennedy HL, Uretz E, Parrillo JE, Klein LW. Morphological and quantitative angiographic analyses of progression of coronary stenoses. A comparison of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1994 Oct 90;4:1739
- 43 Sones FM, Shirey EK, Proudfit WL, et al. Cine-coronary arteriography. *Circulation* 1959;20:773.

- 44 Judkins MP. Selective coronary arteriography: I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967;89:815
- 45 Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, et al. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979;60:1259
- 46 Mock MB, Rinqqvist I, Fisher LD, et al. Survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1982;66:562
- 47 Proudfit WJ, Brusckhe AVG, MacMillan JP, et al. Fifteen year survival study of patients with obstructive coronary artery disease. *Circulation* 1983;68:986
- 48 Young MA, Knight DR, Vatner SF. Autonomic control of large coronary arteries and resistance vessels. *Prog Cardiovasc Dis* 1987;30:211
- 49 Gouid KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48
- 49 López-Sendón JL, Rubio R, Trillo R, Alcasena M, Alonso MA, Marios R et al. Orbofiban en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Resultados del estudio OPUS-TIMI 16, *Rev Esp Cardiol* 1999;52(Supl 4):36.
- 50 Eng C, Cho S, Factor SM, et al. A non-flow basis for the vulnerability of the subendocardium. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:374
- 51 Cohen MV, Kirk ES. Differential response of large and small coronary arteries to nitroglycerin and angiotensin. *Circ Res* 1973;33:445
- 52 Gregg DE, Patterson RE. Functional importance of the coronary collaterals. *N Engl J Med* 1980;303:1404
- 53 Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, et al. The wavefront phenomenon of ischemic cell death: I. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977;56:786
- 54 Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death:II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979;40:633
- 55 SchaperJ, Schaper W. Reperfusion of ischemic myocardium Ultrastructural and histochemical aspects. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1037
- 56 Jackson CV, Mickelson JK, Pope TK, et al. Oxygen free radical mediated myocardial and vascular dysfunction. *Am J Physiol* 1986;251(Suppl.H):H-1225
- 57 Braunwald E, Kioner RA. The stunned myocardium: prolonged postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146.
- 58 Rahimtoola SH. Hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211
- 59 Bolli R. Myocardial "Stunning" in man. *Circulation* 1992;86:1671

- 60 Reimer KA, Murry CE, Jennings RB. Cardiac adaptation to ischemia: ischemic preconditioning increases myocardial tolerance to subsequent ischemic episodes. *Circulation* 1990;82:2266
- 61 Favarolo RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;58:178
- 62 Garrett HE, Dennis EW, De Bakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft: seven-year follow-up. *JAMA* 1973;223:792
- 63 Green GE. Internal mammary artery to coronary artery anastomosis: three year experience with 165 patients. *Ann Thorac Surg* 1972;14:260
- 64 Kirkiin JW, Akins CW, Blackstone EH, et al. Guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. ACC/AHA Task Force Report. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:543
- 65 Murphy ML, Hultgren HN, Detre K, et al. Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1977;297:621
- 66 European Coronary Surgery Study Group. Prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1980;2:491
- 67 CASS Principal Investigators and their associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS), a randomized trial of coronary bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983;68:939
- 68 Hammermeister KE. The effect of coronary bypass surgery on survival. *Prog Cardiovasc Dis* 1983;25:297
- 69 Pryor DB, Harrell FE, Rankin JS, et al. The changing survival benefits of coronary revascularization over time. *Circulation* 1987;76(Suppl.V):V-13
- 70 The VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of coronary artery bypass surgery for stable angina. *Circulation* 1992;86:121
- 71 Varnauskas E and the European Coronary Surgery Study Group. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1988;319:332
- 72 Kaiser GC, Davis KB, Fisher LD, et al. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:513
- 73 Killip T, Passamani E, Davis K, et al. Coronary Artery Surgery Study (CASS) : a randomized trial of coronary bypass surgery. Eight years follow-up and survival in patients with reduced ejection fraction. *Circulation* 1985;72(Suppl.V):V-102
- 74 Bell MR, Gersh BJ, Schaff HV, et al. Effect of completeness of revascularization on long-term outcome of patients with three-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1992;86:446

- 75 Chaitman BR, Ryan TJ, Kronmal RA, et al. Coronary Artery Surgery Study (CASS): Comparability of 10 year survival in randomized and randomizable patients. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1071
- 76 Muhibaier LH, Pryor DB, Rankin JS, et al. Observational comparison of event-free survival with medical and surgical therapy in patients with coronary artery disease. 20 years of follow-up. *Circulation* 1992;86(Suppl.II):II-198
- 77 Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the intenal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl JMed* 1986;314:l
- 78 Suma H, Wanibuchi Y, Furuta S, et al. Comparative study between the gastroepiploic and intenal thoracic artery as a coronary bypass graft. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1991;5:244
- 79 Kirkiin JW, Naftel DC, Blackstone EH, et al. Summary of a consensus concerning death and ischemic events after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 1989;79(Suppl I):I-81
- 80 Schaff HV, Gersh BJ, Fisher LD, et al. Detrimental effect of perioperative myocardial infarction on late survival after coronary artery bypass. Report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:972
- 81 Holmes DR, Davis KB, Mock MB, et al. The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1986;73:1254
- 82 Bourassa MG, Fisher LD, Campeau L, et al. Long-term fate of bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) and Montreal Heart Institute experiences. *Circulation* 1985;72(Suppl.V):V-71
- 83 Huddleston CB, Stoney WS, Alford WC, et al. Intenal mammary artery grafts: technical factors influencing patency. *Ann Thorac Surg* 1986;42:543
- 84 Solymoss BC, Leung TK, Pelletier LC, et al. Pathologic changes in coronary artery saphenous vein grafts and related etiologic factors. *Cardiovasc Clin* 1991;21:45
- 85 Ip JH, Fuster V, Badimon L, et al. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1667
- 86 Lytle BW. Coronary reoperations. *Coronary Artery Dis* 1993;4:703
- 87 Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Reoperation for coronary atherosclerosis: changing practice in 2509 consecutive patients. *Ann Surg* 1990;212:378
- 88 Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of atherosclerotic obstruction: description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964;30:654
- 89 Faxon DP. Introduction and Historical Background. In: Faxon DP, ed. *Practical Angioplasty*. New York: Raven Press Ltd, 1994:1
- 90 Gruentzig AR, Turina IM, Schneider JA. Experimental percutaneous dilating of coronary artery stenosis. *Circulation* 1976;54(Suppl.II):II-81.

- 91 Gruentzig AR. Transluminal dilation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
- 92 The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Am J Cardiol* 1984;53:1
- 93 Block PC. The mechanism of transluminal angioplasty pathology of the arterial stenosis that are most amenable to PTCA. In: Ischinger T, ed. *Practice of Coronary Angioplasty*. Berlin: Springer-Verlag, 1986:4
- 94 Bresnahan DR. Mechanism of action. In: Vlietstra RE, Holmes DR Jr, eds. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*. Philadelphia: FA Davis Co., 1987:19
- 95 Waller BF, Pinkerton CA. The pathology of interventional coronary artery techniques and devices. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*, 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Co., 1994;I:449
- 96 Pasternak RC, Baughman KL, Fallón JT, et al. Scanning electronmicroscopy after coronary transluminal angioplasty of normal canine coronary arteries. *Am J Cardiol* 1980;45:591
- 97 Sanborn TA, Faxon DP, Haudenschild C, et al. The mechanism of transluminal angioplasty: evidence for formation of aneurysm in experimental atherosclerosis. *Circulation* 1983;68:1136
- 98 Faxon DP, Weber VI, Haudenschild C, et al. Acute effects of transluminal angioplasty in three experimental models of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1982;2:125
- 99 Block PC, Baughman KL, Pasternak RC, et al. Transluminal angioplasty: correlation of morphologic and angiographic findings in an experimental model. *Circulation* 1980;61:778
- 100 Castaneda-Zuniga WR, Formanek A, Tadaverthy M, et al. The mechanism of balloon angioplasty. *Radiology* 1980;135:565
- 101 Lee G, Ideda RM, Joyce JA, et al. Evaluation of transluminal angioplasty of chronic coronary artery stenosis: value and limitations assessed in fresh human cadáver hearts. *Circulation* 1980;61:77
- 102 Baughman KL, Pasternak RC, Fallón JT, et al. Transluminal coronary angioplasty of post-mortem human hearts. *Am J Cardiol* 1981;48:1044
- 103 Block PC, Myier RK, Stertz S, et al. Morphology after transluminal angioplasty in human beings. *N Engl J Med* 1981;305:382
- 104 Waller BF, McManus BM, Garfinkel JH, et al. Status of the major epicardial coronary arteries 80 to 150 days after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Analysis of necropsy patients. *Am J Cardiol* 1983;51:81
- 105 Hohchi K, Takebayashi S, Block PC, et al. Arterial changes after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Results at autopsy. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:592
- 106 Farb A, Virmani R, Atkinson JB, et al. Plaque morphology and pathologic changes in arteries from patients dying after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1421

- 107 Connolly JE, Kwaan JHM, McCart PM. Complications after percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Surg* 1981;142:60
- 108 Hill JA, Margolis JR, Feldman RL, et al. Coronary arterial aneurysm formation after balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1983;52:261
- 109 Laerum F, Castaneda-Zuniga WR, Rysavy J, et al. The site of arterial wall rupture in transluminal angioplasty: an experimental study. *Radiology* 1982;144:769
- 110 Waller BF. "Crackers, breakers, stretchers, drillers, scrapers, shavers, bumers, welders, melters" - The future treatment of atherosclerotic coronary artery disease? A clinical morphologic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:969
- 111 Waller BF, Pinkerton CA, Orr CM, et al. Morphological observations late (>30 days) after clinically successful coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1991;83 (Suppl.I):I-28
- 112 Jain A, Demer LL, Raizner AE, et al. In vivo assessment of vascular dilatation during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987;60:988
- 113 HjemdahI-Monsen CE, Ambrose JA, Borricco S, et al. Angiographic patterns of balloon inflation during percutaneous transluminal coronary angioplasty: role of pressure-diameter curves in studying distensibility and elasticity of the stenotic lesion and the mechanism of dilatation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:569
- 114 Baim DS, Ignatius EJ. Use of percutaneous transluminal coronary angioplasty: Results of a current survey. *Am J Cardiol* 1988;61(Suppl.G):G-3
- 115 Waller BE. Coronary luminal shape and the area of disease-free wall: morphologic observations and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1100
- 116 Waller BE, Rothbaum DA, Pinkerton CA, et al. Status of the myocardium and infarct related coronary artery in 19 necropsy patients with acute recanalization using pharmacologic mechanical or combined types of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:785
- 117 Uchida Y, Hasegawa K, Kawamura K, et al. Angioscopic observation of the coronary luminal changes induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1989;17:769
- 118 Waller BE, Pinkerton CA, Slack JD. Intravascular ultrasound: a histological study of vessels during life. The new "gold standard" for vascular imaging. *Circulation* 1992;85:2305
- 119 Fuster V, Badimon L, Cohén M, et al. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77:1213
- 120 Beyar R, Roguin A. The sirolimus coated stent: will the Achilles heel of interventional cardiology finally be cured? *Eur Heart J* 2001; 22(22):2054
- 121 Waller BF, Orr CM, Pinkerton CA, et al. Coronary balloon angioplasty dissections: "the good, the bad and the ugly". *J Am Coll Cardiol* 1992;20:701
- 122 Cowley MJ, Dorros G, Kelsey SF, et al. Acute coronary events associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984;53(Suppl.C):C-12

- 123 Simpfendorfer C, Belardi J, Bellamy G, et al. Frequency, management and follow-up of patients with acute coronary occlusions after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987;59:267
- 124 Dorros G, Cowley MJ, Simpson J, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: report of complications from the NHLBI PTCA Registry. *Circulation* 1983;67:723
- 125 Brediau CE, Roubin GS, Leimgruber PP, et al. In hospital morbidity and mortality in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Circulation* 1985;72:1044
- 126 Hollman J, Gruentzig AR, Douglas JS, et al. Acute occlusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a new approach. *Circulation* 1983;68:725
- 127 Davidson CJ, Sheikh KH, Kissio KB, et al. Intracoronary ultrasound evaluation of interventional technologies. *Am J Cardiol* 1991;68:1305
- 129 Fischell TA, Derby G, Tse TM, et al. Coronary artery vasoconstriction routinely occurs following percutaneous transluminal coronary angioplasty. A quantitative arteriographic analysis. *Circulation* 1988;78:1323
- 130 Fischell TA. Coronary artery spasm after percutaneous transluminal angioplasty: pathophysiology and clinical consequences. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 19:1
- 131 Fischell TA, Demopoulos PA, Nellesen U. Smooth muscle contraction: A catalyst for arterial "paralysis" after balloon angioplasty. *Clin Res* 1989;37:93A.
- 132 Bertrand ME, Lablanche JM, Fourrier JL, et al. Relation to restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty to vasomotion of the dilated coronary arterial segment. *Am J Cardiol* 1989;63:277
- 133 Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61
- 134 Serruys PW, Rensing BJ, Hermans WRM, et al. Definition of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: A quickly evolving concept. *J Intervent Cardiol* 1991;4:265
- 135 Kent KM, Bentivoglio LG, Block PC, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Report from the Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1982;49:2011
- 136 Detre KM, Myier RM, Kelsey SF, et al. Baseline characteristics of patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Am J Cardiol* 1984;53(Suppl.C):C-7
- 137 Detre KM, Holubkov R, Kelsey SF, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. *N Engl J Med* 1988;318:265
- 138 Ellis SG, Roubin GS, King SB, et al. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation* 1988;77:372
- 139 Hartzier GO, Rutherford BD, McConahay DR, et al. High-risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1988;61(Suppl.G):G-33

- 140 Faxon DP, Kelsey SF, Ryan TJ, et al. Determinants of successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: report from the National Heart, Lung and Blood Institute Registry. *Am Heart J* 1984;108:1019
- 141 Ellis SG, Roubin GS, King SB, et al. In-hospital cardiac mortality after acute closure after coronary angioplasty: analysis of risk factors from 8027 procedures. *J Am Coll Cardiol* 1988;1:211
- 142 Detre KM, Holmes DR, Holubkov R, et al. Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1990;82:739
- 143 Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. *Circulation* 1990;82:1193
- 144 De Feyter PJ, Van Den Brand M, Jaarman G, et al. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course, management and follow-up. *Circulation* 1991;83:927
- 145 Savage MP, Goldberg S, Hirshfeld JW, et al. Clinical and angiographic determinants of primary coronary angioplasty success. *J Am Coll Cardiol* 1991;7:22
- 146 Ellis SG, Myier RK, King SB, et al. Causes and correlates of death after unsupported coronary angioplasty: implications for use of angioplasty and advanced support techniques in high-risk settings. *Am J Cardiol* 1991;68:1447-145L
- 147 Myier RK, Stertz SH, Ryan C, et al. Lesión morphology and coronary angioplasty: current experience and analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1641
- 148 Moushmouth B, Kramer B, Hsieh AM, et al. Does the AHA/ACC Task Force grading system predict outcome in multivessel coronary angioplasty?. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992;27:97
- 149 Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, et al. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:926
- 150 Hermans WRM, Foley DP, Rensing BJ, et al. Usefulness of quantitative and qualitative angiographic lesion morphology and clinical characteristics in predicting major adverse cardiac events during and after native coronary balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1993;72:14
- 151 Sharma SK, Israel DH, Kamean JL, et al. Clinical, angiographic and procedural determinants of major and minor coronary dissection during angioplasty. *Am Heart J* 1993;126:39
- 152 Bell MR, Reeder GS, Garratt KN, et al. Predictors of major ischemic complications after coronary dissection following angioplasty. *Am J Cardiol* 1993;71:1402
- 153 Chokshy K, Meyers S, Abi-Mansour P. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: ten years' experience. *Prog Cardiovasc Dis* 1987;30:147
- 154 Anderson HV, Roubin GS, Leimgruber PP, et al. Primary angiographic success rates of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1985;56:712

- 155 Lincoff AM, Topol EJ. Abrupt vessel closure. In: Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology - Update 5. Philadelphia: WB Saunders Co., 1992;75
- 156 Ellis SG. Elective coronary angioplasty: Technique and complications. In: Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology - 2nd Edition. Philadelphia: WB Saunders Co., 1994;1: 186
- 157 Leitschuh ML, Milis RM, Jacobs AK, et al. Outcome after major dissection during coronary angioplasty using the perfusión balloon catheter. AmJ Cardiol 1991;67:1056
- 158 George BS, Voorhees WD, Roubin GS, et al. Multicenter investigation of coronary stenting to treat acute on threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Clinical and angiographic outcomes. J Am Coll Cardiol 1993;22:135
- 159 Klein LW, Kramer BL, Howard E, et al. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1991;17:621
- 160 De Feyter PJ, Jaegere PPT, Murphy ES, et al. Abrupt coronary artery occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am HeartJ 1992;123:1633
- 161 Kulick DL, Rahimtoola SH. Acute coronary occlusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Evolving strategies and implications. Circulation 1990;82:1039
- 162 Saffitz JE, Rose TE, Oakes JB, et al. Coronary arterial rupture during coronary angioplasty. Am J Cardiol 1983;51:902
- 163 Dorros G, Lewin RE, Mathiak LM, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with two or more previous coronary artery bypass grafting operations. Am J Cardiol 1988;61:1243
- 164 Vetrovec G, Cowley M, Wolfgang T, et al. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on lesión associated branches. Am HeartJ 1985;109:921
- 165 Meier B. Kissing balloon coronary angioplasty. Am J Cardiol 1984;54:918
- 166 Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al. ACC/AHA Task Forcé Report. Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. J Am Coll Cardiol 1988; 12:529
- 167 Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, et al. Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Forcé on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Circulation 1993;88:2987
- 168 Serruys PW, Lijten HE, Beatt KJ, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: A time related phenomenon. Circulation 1988;77:361
- 169 Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 299 patients. J Am Coll Cardiol 1988;12:616

- 170 Foley DP, Serruys PW. Restenosis after percutaneous interventions: the evolving angiographic perspective. *Coronary Artery Dis* 1993;4:1129
- 171 Schwartz RS. Update on coronary restenosis: perspectives and prospects for solution. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology - Update 7*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1992;107
- 172 Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993;88:1310
- 173 Hillegass WB, Ohman EM, Califf RM. Restenosis: The Clinical Issues. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology - 2nd edition*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1994:415
- 174 Liu MW, Roubin GS, King SB. Restenosis after coronary angioplasty: potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989;79:1374.
- 175 Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, et al. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:758
- 176 Schwartz RS, Holmes DR, Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1284
- 177 Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, et al. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:15
- 178 Lee PC, Gibbons GH, Dzau VJ. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery restenosis. *Coronary Artery Dis* 1993;4:254
- 179 Fuster V, Stein B, Ambrose JA, et al. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts. *Circulation* 1990;82(Suppl.II):II-47
- 180 Forrester J. Intimal disruption and coronary thrombosis: its role in the pathogenesis of human coronary disease. *Am J Cardiol* 1991;68:B-69
- 181 Badimon L, Badimon J, Fuster V, et al. Coronary atherosclerosis: morphology and characteristics to identify by evolving imaging technology. *Am J Card Imaging* 1992;6:278
- 182 Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis. *Am J Cardiol* 1993;71(Suppl.B):B-9
- 183 Bickel C, Rupprecht HJ, Darius H, Binz C, Hauroder B, Krummenauer F, Meyer J. Substantial reduction of platelet adhesion by heparin-coated stents. *J Interv Cardiol* 2001; 14(4):407
- 184 Cercek B, Sharifi B, Barath P, et al. Growth factors in pathogenesis of coronary arterial restenosis. *Am J Cardiol* 1991;68:C-24
- 185 Steele PM, Chesebro JH, Stanson AW, et al. Balloon angioplasty: natural history of the pathophysiologic response to injury in a pig model. *Circ Res* 1985;57:105

- 186 Bassiouny HS, Lieber BB, Giddens DP, et al. Differential effect of wall shear stress on intimal thickness in the critical and sub-critical stenosis. *Circulation* 1988;78 (Suppl.II):II-394.
- 187 Herrmann G, Simón R, Amende I, et al. Late increase in luminal diameter of aortocoronary venous bypass grafts associated with an increase in the vascular región under surgery. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:10
- 188 Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371
- 189 Cocks TM, Handerson JA, Mosse PRL, et al. Development of a large fibromuscular intimal thickening does not impair endothelium -dependent relaxation in the rabbit carotid artery. *Blood Vessels* 1987;24:192
- 190 Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, et al. Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single vessel disease. *Circulation* 1986;73:710
- 191 Ellis SG, Roubin GS, King SB, et al. Importance of stenosis morphology in the estimation of restenosis risk after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1989;63:30
- 192 Yock PG, Fitzgerald PJ, Sudhir K. Intravascular ultrasound. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1994;II:1136
- 193 Hanet C, Wijns W, Xavier M, et al. Influence of balloon size and stenosis morphology on immediate and delayed elastic recoil after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 8:506
- 194 Rensing BJ, Hermans WRM, Beatt KJ, et al. Quantitative angiographic assessment of elastic recoil after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990;66:1039
- 195 Ardissino D, Di Somma S, Kubica J, et al. Influence of elastic recoil on restenosis after successful coronary angioplasty in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993;71:659
- 196 Waller BF, Pinkerton CA, Orr CM, et al. Restenosis 1 to 24 months after clinically successful coronary balloon angioplasty: a macroscopy study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:B-58
- 197 Poweison S, Roubin GS, Whitworth H, et al. Incidence of early restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987;316:1127
- 198 Hirshfeld JW, Schwartz JS, Jugo R, et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 8:647.
- 199 Hardoff R, Shefer A, Gips S, et al. Predicting late restenosis after coronary angioplasty by very early (12 to 24 hours) thallium-201 scintigraphy: implications with regard to mechanisms of late coronary restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1486
- 200 Grigg LE, Kay TWH, Valentine PA, et al. Determinants of restenosis and lack of effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid on the incidence of coronary artery restenosis after angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:665

- 201 Ruprecht HJ, Brennecke R, Bernhard G, et al. Analysis of risk factors for restenosis after PTCA. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;19:151
- 202 Nichols AB, Smith R, Berke AD, et al. Importance of balloon size in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1094
- 203 Roubin GS, Douglas JS, King SB, et al. Influence of balloon size on initial success, acute complications, and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1988;78:557
- 204 Bobbio M, Detrano R, Colombo A, et al. Restenosis rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a literature overview. *J Invas Cardiol* 1991;3:214
- 205 Block PC. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: role in the treatment of coronary artery disease. *Circulation* 1985;72(Suppl.V):V-161
- 206 Dash H. Delayed coronary occlusion after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. Association with exercise testing. *Am J Cardiol* 1983;52:1143
- 207 Schweiger MJ, Weil TR, Joelson J, et al. Acute coronary occlusion following negative exercise stress testing after successful coronary angioplasty. *J Invas Cardiol* 1992;4:199
- 208 Joelson JM, Most AS, Williams DO. Angiographic findings when chest pain recurs after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1987;60:792
- 209 Bengtson JR, Mark DB, Honan MB, et al. Detection of restenosis after elective coronary angioplasty using the exercise treadmill test. *Am J Cardiol* 1990;65:28
- 210 Waters D, Craven TE, Lesperance J. Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1993;87:1067
- 211 Kent KM, Bonow RO, Rosing DR, et al. Improved myocardial function during exercise after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1982;306:441
- 212 Manyari DE, Knudtson M, Kioiber R, et al. Sequential thallium 201 myocardial perfusion studies after successful percutaneous transluminal coronary artery angioplasty: delayed resolution of exercise induced scintigraphic abnormalities. *Circulation* 1988;77:86
- 213 Lefkowitz CA, Ross BL, Schwartz L, et al. Superiority of tomographic thallium imaging for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1988;13(Suppl.A):161A.
- 214 Danchin N, Juilliere Y, Foley D, et al. Visual versus quantitative assessment of the severity of coronary artery stenosis: can the angiographer's eye be reeducated?. *Am Heart J* 1993; 126:594
- 215 Reiber JHC. Morphologic and densitometric quantitation of coronary restenosis: an overview of existing quantitation techniques. In: Reiber JHC, Serruys PW, eds. *New Developments in Quantitative Coronary Angiography*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1990;34.
- 216 Wong CS, León MB, Popma JJ. New device angioplasty: the impact on restenosis. *Coronary Artery Dis* 1993;4:243

- 217 Muller DWM, Topol EJ. New devices for percutaneous coronary revascularization. In: Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology - Update I. Philadelphia: WB Saunders Co., 1991:1
- 218 Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701
- 219 Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary artery stent. *N Engl J Med.* 1991;324:13
- 220 Roubin GS, Cannon AD, Agarwai SK, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85:916
- 221 Schatz RA, Balm DS, León M, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83:148
- 222 De Jaegere PP, Serruys PW, Bertrand M, et al. Wiktor stent implantation in patients with restenosis following balloon angioplasty of a native coronary artery. *Am J Cardiol* 1992;69:598
- 223 Hamm CW, Beythien C, Siervert H, et al. First clinical experience with the Strecker-stent for acute coronary occlusions after PTCA. *Circulation* 1991 ;84(Suppl.II):II-198.
- 224 Eigler N, Litvack F, Whitlow PL. Temporary stents. In: Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology - 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994;II:766
- 225 Bonan R, Bhat K, Lefevre T, et al. Coronary artery stenting after angioplasty with self-expanding parallel wire metallic stents. *Am Heart J* 1991;121:1522
- 226 Diechek DA, Nevelle RF, Zwiebel JA, et al. Seeding of intravascular stents with genetically engineered endothelial cells. *Circulation* 1989;80:1347
- 227 Levy RJ. Pharmaceutic stents and regional therapy for restenosis. In: Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology - 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Co., 1994;II:776
- 228 Zidar JP, Lincoff AM, Stack RS. Biodegradable stents. In: Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology - 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994;II:787
- 229 Simpson JB, Johnson DE, Thapliyal HV, et al. Transluminal atherectomy: a new approach to the treatment of atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 1985;72(Suppl.III):III-1 11
- 230 Simpson JB, Robertson GC, Selmon MR. Percutaneous coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 1(Suppl.A):1 10A.
- 231 Hinchara T, Robertson GC, Simpson JB. Directional Coronary Atherectomy. In: Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology - 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Co., 1994;I:641
- 232 Topol EJ, Ley a F, Pinkerton CA, et al. for the CAVEAT Study Group. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993; 329:221

- 233 Pérez JA, Hinchera T, Quigley PJ, et al. In vitro and in vivo experimental results using a new wire-guided concentric atherectomy device. *J Am Coll Cardiol* 1988, II(Suppl.A):109A.
- 234 Sketch MH Jr, Newman GE, McCann RL, et al. Transluminal extraction-endarterectomy in peripheral vascular disease: late clinical and angiographic follow-up. *Circulation* 1989;80(Suppl.II):II-305.
- 235 Sketch MH Jr, Phillips HR, Lee M, et al. Coronary transluminal extraction-endarterectomy. *J Invas Cardiol* 1991;3:23
- 236 Sketch MH Jr, O'Neill WW, Galichia JP, et al. Restenosis following coronary transluminal extraction-endarterectomy: the final results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(Suppl.A):277A.
- 237 Sketch MH Jr, Labinaz M, Stack RS. Extraction Atherectomy. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology - 2nd edition*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1994;I:668.
- 238 Ahn SS, Auth DC, Marcus DR, et al. Removal of focal atheromatous lesions by angioscopically guided high speed rotary atherectomy. Preliminary experimental observations. *J Vasc Surg* 1988;7:292
- 239 Fourrier JL, Bertrand ME, Auth DC, et al. Percutaneous coronary rotational angioplasty in humans: preliminary report. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1278
- 240 Bertrand ME, Baunters C, Lablanche JM. Percutaneous Coronary Rotational Angioplasty with the Rotablator. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology - 2nd edition*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1994;I:659
- 241 Sanbom TA. Láser angioplasty: evolving future. *Curr Opin Cardiol* 1988;3:501
- 242 Litvack F, Grundfest W, Eigler N, et al. Percutaneous excimer láser coronary angioplasty. *Lancet* 1989;2:102
- 243 Spears JR, Reyes VP, Wynne J, et al. Percutaneous coronary láser balloon angioplasty: initial results of a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:293
- 244 Litvack F. Excimer láser coronary angioplasty. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology - 2nd edition*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1994;II:840
- 245 Muller DWM. Site-specific therapy for the prevention of restenosis. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology - 2nd edition*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1994;I:436
- 246 Goldman B, Blanke H, Wolinsky H. Influence of pressure on permeability of normal and diseased muscular arteries to horseradish peroxidase: a new catheter approach. *Atherosclerosis* 1987;65:212
- 247 Nabel EG, Plautz G, Boyce FM, et al. Recombinant gene expression in vivo within endothelial cells of the arterial wall. *Science* 1989;244:1342
- 248 Leclerc G, Isner JM, Keamey M, et al. Evidence implicating non-muscle myosin in restenosis: use of in situ hybridization to analyse human vascular lesions obtained by directional atherectomy. *Circulation* 1992;85:543

- 249 Wolinsky H, Thung SN. Use of a perforated balloon catheter to deliver concentrated heparin into the wall of the normal canine artery. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:475
- 250 Van Lierde J, Vrolix MC, De Scheerder IK, et al. Feasibility of transient delivery of rigrodel via microporous balloon technique in normal canine arteries. *Circulation* 1991;84(Suppl.II):II-296.
- 251 Meier B. Prevention of restenosis after coronary angioplasty: A pharmacological approach. *Eur Heart J* 1989;10(Suppl.G):G-64
- 252 Taylor R, Gibbons F, Cope G, et al. Effects of low-dose aspirin on restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991;68:874
- 253 Thomton MA, Gruentzig AR, Hollman J, et al. Coumadin and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty: A randomized study. *Circulation* 1984;69:721
- 254 Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988;318:1714
- 255 Bamathan E, Schwartz J, Taylor L, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation* 1987;76:125
- 256 Romo AI, Miquel CM, Antolin RH, et al. Efectos de la administración de ticlopidina en dosis bajas sobre la frecuencia de restenosis tras angioplástia coronaria transluminal percutánea. *Rev Esp Cardiol* 1991;44:366
- 257 Klein W, Eber B, Fluch N, et al. Ketanserin prevents acute occlusion but not restenosis after PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1989,13(Suppl.A):44A.
- 258 Serruys PW, Rutsch W, Heyndrickx GR, et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A₂-receptor blockade. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (CARPORT) . *Circulation* 1991;84:1568
- 259 Savage MP, Goldberg S, MacDonaId RG, et al. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial II: a placebo-controlled trial of thromboxane blockade in the prevention of restenosis following coronary angioplasty. *Am Heart J* 1991; 22:1239
- 260 Knudtson M, Flintoft V, Hansen J, et al. Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:691.
- 261 Raizner A, Hollman J, Demke D, et al. Beneficial effects of ciprostone in PTCA: a multi-center, randomized controlled trial. *Circulation* 1988;78(Suppl.II):II-276.
- 262 Ellis SG, Tcheng JE, Navetta FI, et al. Safety and antiplatelet effect of murine monoclonal antibody 7E3 Fab directed against platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Coronary Artery Dis* 1993;4:167
- 263 Okamoto S, Inden M, Setsuda M, et al. Effects of trapidil (triazolopyrimidine) a platelet-derived growth factor antagonist in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1992; 123:1439

- 264 Ellis SG, Roubin GS, Wilentz J, et al. Effect of 18 to 24 hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Am Heart J* 1989; 17:777
- 265 Faxon D, Spiro T, Minor S, et al. Enoxaparin, a low molecular weight heparin, in the prevention of restenosis after angioplasty: results of a double blind randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(Suppl.A):258A.
- 266 Urban P, Buller N, Fox K, et al. Lack of effect of warfarin on the restenosis rate or on clinical outcome after balloon coronary angioplasty. *Br Heart J* 1988;60:485
- 267 Van Den Bos AA, Deckers JW, Heyndrickx GR, et al. Safety and efficacy of recombinant hirudin (CGP 39393) versus heparin in patients with stable angina undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1993;88:2058
- 268 The MERCATOR Study Group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cizapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the Mercator Study: A multicenter, randomized, double blind placebo-controlled trial. *Circulation* 1992;86:100
- 269 Brozovich FV, Morganroth J, Gottlieb NB, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on the incidence of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;23:263
- 270 Sahni R, Maniet AR, Voci G, et al. Prevention of restenosis by lovastatin after successful coronary angioplasty. *Am Heart J* 1991;121:1600
- 271 Dehmer GJ, Popma JJ, Van Den Berg EK, et al. Reduction in the rate of early restenosis after coronary angioplasty by a diet supplemented with n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988;319:733
- 272 Windecker S, Mayer I, De P, Maier W, Dirsch O, De G, Wu YP, Noll G, Leskosek B, Meier B, Hess OM. Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation* 2001; 104(8):928
- 273 Reís GJ, Sipperly ME, McCabe CH, et al. Randomized trial of fish oil for prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Lancet* 1989;2:177
- 274 Milner MR, Gallino RA, Leffingweil A, et al. Usefulness of fish oil supplements in preventing clinical evidence of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1989;64:294
- 275 Bairati I, Roy L, Meyer F. Double-blind, randomized, controlled trial of fish oil supplements in prevention of recurrence of stenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85:950
- 276 Kaul U, Sanghvi S, Bahí VK, et al. Fish oil supplements for prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 1992;35:87
- 277 Johansson SR, Lamm C, Bondjers G, et al. Role of beta-adrenergic blockers after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990;66:915
- 278 Hoberg E, Schwarz F, Schomig A, et al. Prevention of restenosis by Verapamil: the Verapamil Angioplasty Study (VAS). *Circulation* 1990;82(Suppl.III):III

- 279 Whitworth HB, Roubin GS, Hollman J, et al. Effect of nifedipine on recurrent stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1271
- 280 O'Keefe JH, Giorgi LV, Hartzler GO, et al. Effects of Diltiazem on complications and restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991;67:373
- 281 Stone GW, Rutherford BD, McConahay DR, et al. A randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis in 102 patients undergoing repeat coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 18:227
- 282 Pepine CJ, Hirshfeld JW, MacDonald RG, et al. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1990;81:1753
- 283 O'Keefe JH, McCallister BD, Bateman TM, et al. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1597
- 284 Lundergan CF, Foegh ML, Ramweil PW. Peptide inhibition of myointimal proliferation by angiopeptin, a somatostatin analogue. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:B-132
- 285 Blackshear JL, O'Callaghan WG, Califf RM. Medical approaches to prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:834
- 286 Hermans WRM, Rensing BJ, Strauss BH, et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the search for a "magic bullet". *Am Heart J* 1991; 122:171
- 287 Popma JJ, Califf RM, Topol EJ. Clinical trials of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1991;84:1426.
- 288 Frankin SM, Faxon DP. Pharmacologic prevention of restenosis after coronary angioplasty: review of the randomized clinical trials. *Coronary Artery Dis* 1993;4:232
- 289 Faxon DP. Restenosis after angioplasty. What have we learned from clinical trials?. *Cardiol Rev* 1993; 1:209
- 290 Becker AE. The urge to prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty - Scylla and Charybdis in Disguise. *Circulation* 1992;82:1632
- 291 Nabel EG, Plautz GE, Nabel GJ. Gene therapy and restenosis. In: Schwartz R, ed. *Coronary Restenosis*, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993:278
- 292 Simons M, Edelman ER, De Keyser JL, et al. Antisense c-myc oligonucleotides inhibit intimal arterial smooth muscle cell accumulation in vivo. *Nature* 1992;359:67
- 293 Myier RK, Shaw RE, Stertz SH, et al. Restenosis after coronary angioplasty: Pathophysiology and therapeutic implications. *J Invas Cardiol* 1993;5:319
- 294 Kuntz RE, Safian RD, Carrozza JP, et al. The importance of acute luminal diameter in determining restenosis after coronary atherectomy or stenting. *Circulation* 1992;86:1827
- 295 Kuntz RE, Hinohara T, Safian RD, et al. Restenosis after directional coronary atherectomy: effects of luminal diameter and deep wall excision. *Circulation* 1992;86:1394

- 296 Rensing BJ, Hermans WRM, Vos J, et al. Angiographic risk factors of luminal narrowing after coronary balloon angioplasty using balloon measurements to reflect stretch and elastic recoil at the dilatation site. *Am J Cardiol* 1992;69:584
- 297 Beatt KJ, Serruys PW, Luijten HE, et al. Restenosis after coronary angioplasty: the paradox of increased lumen diameter and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:258
- 298 Bell MR, Gersh BJ. Restenosis: A Clinician's Perspective. In: Schwartz RS, ed. *Coronary Restenosis*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993; 15
- 299 Garrat KN, Holmes DR. Restenosis: An Interventionalist's Perspective. In: Schwartz RS, ed. *Coronary Restenosis*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993;55
- 300 Meier B, King SB, Gruentzig AR, et al. Repeat coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:463
- 301 Williams DO, Gruentzig AR, Kent KM, et al. Efficacy of repeat percutaneous transluminal coronary angioplasty for coronary restenosis. *Am J Cardiol* 1984;53(Suppl.C):C-32
- 302 Rapoíd HJ, David PR, Val PG, et al. Restenosis and its determinants in first and repeat coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1987;8:575.
- 303 Deligonul U, Vandormael M, Kem MJ, et al. Repeat coronary angioplasty for restenosis: results and predictors of follow-up clinical events. *Am Heart J* 1989; 117:997
- 304 Quigley PJ, Hiatky MA, Hinohara T, et al. Repeat percutaneous transluminal coronary angioplasty and predictors of recurrent restenosis. *Am J Cardiol* 1989;63:409
- 305 Weintraub WS, Ghazzal ZMB, Douglas JS, et al. Initial management and long-term clinical outcome of restenosis after initially successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992;70:47
- 306 Dimas AP, Grigera F, Arora RR, et al. Repeat coronary angioplasty as treatment for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1310
- 307 Piessens JH, Stammen F, Desmet W, et al. Immediate and 6 months follow-up results of coronary angioplasty for restenosis: analysis of factors predicting clinical restenosis. *Am Heart J* 1993; 126:565
- 308 Black AJ, Anderson HV, Roubin GS, et al. Repeat coronary angioplasty: correlates of a second restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:714
- 309 Botman CJ, Gamal ME, Deeb FE, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty more than twice for the same coronary lesión. *Eur Heart J* 1989; 10(Suppl.H):H-112
- 310 Glazier JJ, Varricchione TR, Ryan TJ, et al. Factors predicting recurrent restenosis after percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1989;63:902.
- 311 Teirstein PS, Hoover CA, Ligón RW, et al. Repeat coronary angioplasty: efficacy of a third angioplasty for a second restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:291.
- 312 Bauters C, Lablanche JM, Leroy F, et al. Procedural variables associated with eventual long

- term angiographic success in patients with recurrent restenosis. *J Invas Cardiol* 1991;3:210.
- 313 Hamby RI, Katz S. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: its potential impact on surgery for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1980;45:1161
- 314 Jones EL. Relative roles of angioplasty and surgery in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1990;5:766
- 315 Webb JG, Myier RK, Shaw RE, et al. Bidirectional crossover and late outcome after coronary angioplasty and bypass surgery: 8 to 11 year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:57
- 316 Jang GC, Block PC, Cowley MJ, et al. Relative cost of coronary angioplasty and bypass surgery in one-vessel disease model. *Am J Cardiol* 1984;53(Suppl.C):C-52
- 317 Reeder GS, Krishan I, Nobrega FT, et al. Is percutaneous coronary angioplasty less expensive than bypass surgery?. *N Engl J Med* 1984;311:1157
- 318 Black AJR, Roubin GS, Sutor C, et al. Comparative costs of percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary bypass grafting in multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;62:809
- 319 Berrekiouw E, Hoogsteen J, Van Wandelen R, et al. Bilateral mammary artery surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty for multivessel coronary artery disease? An analysis of effects and costs. *Eur Heart J* 1989;10(Suppl.H):H-61
- 320 Van Den Brand M, Van Halem C, Van den Brink F, et al. Comparison of costs of percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary bypass surgery for patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1990;11:765
- 321 Cohén DJ, Breall JA, Ho KKL, et al. Economics of elective coronary revascularization. Comparison of costs and charges for conventional angioplasty, directional atherectomy, stenting and bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1052
- 322 Hartz AJ, Kuhn EM, Pryor DB, et al. Mortality after coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery (The National Medicare Experience). *Am J Cardiol* 1992;70:179
- 323 Holmes DR, Raden MJV, Reeder GS, et al. Return to work after coronary angioplasty; a report from the National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Am J Cardiol* 1984;53(Suppl.C):C-48
- 324 Fitzgerald ST, Becker DM, Celentano DD, et al. Return to work after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1989;64:1108
- 325 Laird-Meeter K, Erdman RAM, Van Domburg R, et al. Probability of a return to work after either coronary balloon dilatation or coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 1989;10:917
- 326 Alien JK, Fitzgerald ST, Swank RT, et al. Functional status after coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990;65:921
- 327 McGee HM, Graham T, Crowe B, et al. Return to work following coronary artery bypass surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1993;14:623

- 328 Mauldin PD, Weintraub WS. Determining patient utility following coronary revascularization. *J Invas Cardiol* 1993;5:171
- 329 Barksy AJ. The paradox of health. *N Engl J Med* 1988;318:414
- 330 Van, Belle; McFadden,E.P.; Lablanche,J.M.; Bauters,C.; Hamon,M.; Bertrand,M.E. Coron Artery Dis 1995,6,4:341
- 331 Colombo,A.; Hall,P.; Nakamura,S.; Almagor,Y.; Maiello,L.; Martini,G.; Gaglione,A.; Goldberg,S.L.; Tobis,J.M. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance; *Circulation*, 1995. 91; 6:1676
- 332 Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, Carrozza JP, Chauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE; *Circulation* 2001 Apr 103:1967.
- 333 Macaya,C.; Serruys,P.W.; Ruygrok,P.; Suryapranata,H.; Mast,G.; Klugmann,S.; Urban,P.; den,Heijer; Koch,K.; Simon,R.; Morice,M.C.; Crean,P.; Bonnier,H.; Wijns,W.; Danchin,N.; Bourdonnec,C.; Morel,M.A. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1996 27;2:255
- 334 Serruys,P.W.; Emanuelsson,H.; van,der; Lunn,A.C.; Kiemeneij,F.; Macaya,C.; Rutsch,W.; Heyndrickx,G.; Suryapranata,H.; Legrand,V.; Goy,J.J.; Materne,P.; Bonnier,H.; Morice,M.C.; Fajadet,J.; Belardi,J.; Colombo,A.; Garcia,E.; Ruygrok,P.; de,Jaegere; Morel,M.A. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries. Early outcome of the Benestent-II Pilot Study. *Circulation* 1996. 93; 3:412
- 335 Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, for the BENESTENT Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489
- 336 Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, García E, Macaya C, for the BENESTENT Study Group. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease. *Lancet* 1998; 352: 673
- 337 Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, for the Stent Restenosis Study Investigators. A randomised comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496
- 338 Betriu A, Serra A, Massotti M, Delcan JL, Garcia E, Zueco J, on behalf of the START Study. The Spanish Trial: Are National Randomised Trials a necessary Evil?. *J Interven Cardiol* 1994; 7: 347
- 339 MacIsaac AI, Ellis SG, Muller DW, Topol EJ, Whitlw PL. Comparison of three coronary stents: clinical and angiographic outcome after elective placement in 134 consecutive patients. *Cather Cardiovasc Diagn* 1994; 33: 199
- 340 Carrozza JP Jr, Hermiller JB Jr, Linnemeier TJ, Popma JJ, Yock PG, Roubin GS, et al. Quantitative coronary angiographic and intravascular ultrasound assessment of a new nonarticulated stent: report from the Advanced Cardiovascular Systems Multilink stent pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 50

- 341 Kean-Walh Lau, Quing He, Zee-Pin Ding, Susan Quek and Abdullah Johan. Early experience with the NIR intracoronary stent. *Am J Cardiol* 1998; 81:927
- 342 Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Finci L, Di Mario C, Colombo A. Stented segment length as an Independent Predictor of Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 651
- 343 Strauss BH, Serruys PW, de Scheerder IK, et al. Relative risks analysis of angiographic predictors of restenosis with the coronary Wallstent. *Circulation* 1991; 84: 1636
- 344 Dean LS, George ChJ, Holmes DR, Carrozza JP, King SB III, Vliestra R, et al. The use of the Gianturco-Roubin intracoronary stent: the new approaches to coronary intervention (NACI) registry experience. *Am J Cardiol* 1997; 80: 89K
- 345 Richter K, Almagor Y, Leon M. NIR stent, transforming geometry. In, Serruys PW, ed. *Handbook of Coronary stents*. London: Martin Dunitz Ltd. 1998; 137
- 346 Almagor Y, Feld S, Kiemeneij F, Serruys PW, Morice MC, Colombo A, for the FINESS Trial Investigators. First international new intravascular rigid-flex endovascular stent study (FINESS): clinical and angiographic results after elective and urgent stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 847
- 347 Di Mario C, Reimers B, Almagor Y, Moussa I, Di Francesco L, Ferraro M. et al. Procedural and follow up results with a new balloon expandable stent in unselected lesions. *Heart* 1998; 79: 234.
- 348 Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Reimers B, Albiero R, Vaghetti M, et al. Comparison of immediate and follow up results of the short and long NIR stent with the Palmaz-Schatz stent. *Am J Cardiol* 1999; 84: 499
- 349 Klugherz BD, Llanos G, Lieuallen W, Kopia GA, Papandreou G, Narayan P, Sasseen B, Adelman SJ, Falotico R, Wilensky RL. Twenty-eight-day efficacy and phamacokinetics of the sirolimus-eluting stent. *Coron Artery Dis* 2002; 13(3):183
- 350 Karrillon GJ, Morice MC, Benveniste E, Bunouff P, Aubry P, Cattan S, et al. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anti-coagulation by antiplatelet therapy: 30-day clinical outcome of the French Multicentre Registry. *Circulation* 1996; 94: 1519
- 351 Schoming A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomised comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084
- 352 Lansky AJ, Popma JJ, Mehran R, Saucedo JF, Abizaid AS, O'Shaughnessy C, Hermiller JB, Cutlip D, Kuntz RE, Baim DS, Leon MB. Late quantitative angiographic results after NIR stent use: Results from NIRVANA randomised trial and registries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:80A.
- 353 Ruprecht HJ, Espinola-Klein C, Erber R, Nafe B, Brennecke R, Dietz U, Meyer J. Finess II. Data from Clinical Department of Boston Scientific Corporation. Impact of routine angiographic follow-up after angioplasty. *Am Heart J* 1998; 136: 613

- 354 Soriano J, Alfonso F, Cequier A, Moris C. Registro de Actividad de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del año 1997. Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 927
- 355 Seabra-Gomes Coronary angioplasty in Portugal. *R. Rev Port Cardiol* 1999;18(Supl I):21
- 356 De la Torre JM, Riesco JF, Rodriguez F, Figueroa A, Zueco J, Colman Th. Stent directo sin predilatación. Experiencia en 300 lesiones. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 301
- 357 Iñiguez A. Prótesis intracoronarias (stent): una aproximación al análisis de coste/efectividad. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50 (suppl 2) 83
- 358 Betriu A, Massotti M, Serra A, Alonso J, Fernandez-Aviles F, Gimeno F, Colman Th, Zueco J, Delcan JL, García E, Calabuig J. Randomised comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1498
- 359 Kini A, Marmur JD, Kini S, Dangas G, Cocke ThP, Wallenstein S, Brown E, Ambrose JA, Sharma SK. Creatine Kinase-MB elevation after coronary intervention correlates with diffuse atherosclerosis, and low-to-medium level elevation has a benign clinical course. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 663
- 360 Lindsay J, Pinnow E, Pichard A. Frequency of major cardiac events within one month of coronary angioplasty: A useful measure of operator performance. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1916
- 361 Lahann J, Klee D, Pluester W, Hoecker H. Bioactive immobilization of r-hirudin on CVD-coated metallic implant devices. *Biomaterials* 2001; 22(8):817
- 362 Oberhoff M, Herdeg C, Baumbach A, Karsch KR. Stent-based antirestenotic coatings (sirolimus/paclitaxel). *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55(3):404
- 363 Lee SH, Szinai I, Carpenter K, Katsarava R, Jokhadze G, Chu CC, Huang Y, Verbeken E, Bramwell O, De S, Hong MK. In-vivo biocompatibility evaluation of stents coated with a new biodegradable elastomeric and functional polymer. *Coron Artery Dis* 2002; 13(4):237
- 364 Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195
- 365 Lefkovits J, Topol E. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1996; 17: 9
- 366 Kipshidze N, Moses JW, Leon MB. Paclitaxel-coated stent: is there a light at the end of the tunnel? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(1):292
- 367 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81
- 368 Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 28. 330: 1287
- 369 Dobesh PP, Latham KA. Advancing the battle against acute ischemic syndromes: a focus on the GP IIb/IIIa inhibitors. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 663

- 370 Topol E. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy. Emerging platelet pre-eminence. *Circulation* 1998; 97: 211
- 371 Nurden AT. Polymorphisms of human platelet membrane glycoproteins: structure and clinical significance. *Thromb Haemost* 1995;74:345
- 372 Topol E. Byzova TV, Plow FE. Platelet GP IIb/IIIa blockers. *Lancet* 1999;353:227
- 373 Plow FE. D'Souza SE. Ginsberg MH. Ligand binding to GPIIb/IIIa: a status report. *Semin Throm Hemost* 1992; 18: 324
- 374 Kloczewiak M. Timmons S. Hawiger J. Platelet recognition site on human fibrinogen. Synthesis and structure-function relationship of peptides corresponding to the carboxy-terminal segment of the gamma chain. *Biochemistry* 1984; 23: 1767
- 375 Mudan M. Berkowitz SD, Tcheng JE. Glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Circulation* 1998; 98: 2629
- 376 Collier BS. Pecsckel EL, Scudder LE. Sullivan CA. A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thromboasthenic-like state in normal platelets and binds to glycoproteins IIb and/or IIIa. *J Clin Invest* 1983;72: 325
- 377 Sun K. Sakai Y. Hisamichi N. Taniuchi Y. Sato K. Teraaki C et al. Comparison of the antiplatelet effect of YM337 and abciximab in rhesus monkeys. *Eur J Pharmacol* 1997; 336: 169
- 378 Lefkowitz J, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in ischemic heart disease. *Cur Opin Cardiol* 1995; 10: 420
- 379 Musial J. Niewiarowski S. Rucinski B. Stewart G, Cook JJ. Williams JA et al. Inhibition of platelet adhesion to surfaces of extracorporeal circuits by disintegrins: RGD-containing peptides from viper venoms. *Circulation* 1990; 82: 261
- 380 Barker PL. Bullens S, Bunting S, Burdick DJ, Chan KS, Deisher F et al. Cyclic RGD peptide analogues as antiplatelet antithrombotics. *J Med Chem* 1992; 35: 2040
- 381 Tam SH, Sassoli PM. Jordán RE, Nakada MT. Abciximab (ReoPro) chimeric 7E3 Fab demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and $\alpha_2\beta_1$ integrins. *Circulation* 1998;98: 1085
- 382 Chronos N, Marciniak SJ, Nakada MT. Binding specificity and associated effects of platelet GP IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J Supplements* 1999; 1 (Suppl E); 1:1
- 383 Srivatsa SS. Fitzpatrick LA. Tsao PW. Reilly TM. Holmes DRJ. Schwartz RS et al. Selective integrin blockade potentially limits neointimal hyperplasia and lumen stenosis following deep coronary arterial stent injury: evidence for the functional importance of integrin and osteopontin expression during neointima formation. *Cardiovasc Res* 1997; 36: 408.
- 384 Bauriedel G, Hutter R, Brill C, Schiuckebier S, Heideman P, Lüdcrütz B. Platelet glycoprotein IIb/IIIa monoclonal antibody (c7E3) inhibits restenotic smooth muscle cell migration and induces apoptosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 379A.

- 385 Simón DI, Xu H, Ortiopp S, Rogers C, Rao NK. 7E3 monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa cross-reacts with the leukocyte integrin Mac-1 and blocks adhesion to fibrinogen and ICAM-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:528
- 386 Jordán R, Mascelli MA. Pharmacological differentiation of GP IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J Supplements* 1999; 1 (Supl E): 3
- 387 Mascelli MA, Lance ET, Damajuru L, Wagner CL, Weisman HF, Jordán RE. Pharmacodynamic profile and short-term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor blockade, *Circulation* 1998; 97: 1680
- 388 Faulds D, Sorkin EM. Abciximab (c7E3 Fab): a review of its pharmacological and therapeutic potential in ischemic heart disease. *Drugs* 1994; 48: 583.
- 389 Tchong JE. Differences among the parenteral platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and implications for treatment. *Am J Cardiol* 1999;83(9):7E.
- 390 Alton KB, Kosoglou T, Baker S, Afrime MB, Cayen MN, Patrick JE. Disposition of 14C-epitibatide after intravenous administration to healthy men. *Clin Ther* 1998; 20: 307
- 391 Barret JS, Murphy G, Peerlink K, De Lepeteire I, Gouid RJ, Panebianco D et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK-383, a selective non-peptide platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in healthy men. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 377
- 392 Kereiakes DJ, Ruynon JP, Kleiman NS, Higby NA, Anderson LC, Hantsbarger G et al. Differential dose-response to oral xemilofiban after antecedent intravenous abciximab. *Circulation* 1996; 94: 906
- 393 The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956
- 394 The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689
- 395 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
- 396 The IMPACT II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT II. *Lancet* 1998; 97: 1680
- 397 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. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997 Sep 2;96(5):1445
- 398 The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998;338; 1498:1505.
- 399 The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet

- glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488
- 400 Barr E, Thornton AR, Sax FL, Snapinn SM, Theroux P. Benefit of tirofiban+heparin therapy in unstable angina/Non-Q-wave myocardial infarction patients is observed regardless of interventional treatment strategy [resumen]. *Circulation* 1998; 98 (Sup II): 504.
- 401 Chesebro JH, Badimon JJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in unstable coronary disease [editorial]. *N Engl J Med* 1998;338: 1539
- 402 Demets DL, Pocock SJ, Julian DG. The agonising negative trend in monitoring of clinical trials. *Lancet* 1999; 354: 1983
- 403 Theroux P, Kouz S, Roy L, Knudtson M, Diodati J, Marquis JE et al, on behalf of the Investigators. Platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa antagonism in unstable angina: The Canadian Lamifiban Study. *Circulation* 1996; 94: 899
- 404 The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. *Circulation* 1998; 97: 2386
- 405 The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 775.
- 406 Van de Werf F. Clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in acute coronary syndromes. *Thromb Haemostas* 1997;78:210.
- 407 The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998 Aug 13;339(7):436
- 408 Schulman SP, Goldschmidt-Clennot PJ, Topol EJ, Califf RM, Navetta H, Witelson JT, et al. Effects of integrilin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 2083
- 409 Harrington RA, Lincoff M, Berdan LG, MacAulay L, Kint PP, Mahaffey KW et al, and the Pursuit Investigators, Maintenance of clinical benefit at six-months in patients treated with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid versus placebo during an acute ischemic coronary event [resumen]. *Circulation* 1998; 98 (SupI I): 1.
- 410 Roe MT, Marso SP, Sapp SK, Peterson JG. Empiric use of IIb/IIIa blockade in acute coronary syndromes: early and durable reduction in ischemic events with eptifibatid in patients who did not undergo coronary revascularization [resumen]. *Circulation* 1998; 98 (SupI I); 1:505.
- 411 Peterson JG, Lauer MA, Sapp SK, Topol EJ. Heparin use is required for clinical benefit of GP IIb/IIIa inhibitor eptifibatid in acute coronary syndromes; insights from the PURSUIT Trial. *Circulation* 1998; 98 (SupI I): 360.
- 412 Simoons ML, de Boer MJ, Van den Brand MJB, Van Miltenburg AJM, Hooftje JCA, Heydrickx GR et al. Randomized trial of a GP IIb/IIIa platelet receptor blocker in refractory unstable angina. *Circulation* 1994; 89: 596.

- 413 Sitges M, Bosch X, Betriu A. Optimización del tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio: papel de los nuevos fármacos fibrinoselectivos y de la asociación con los nuevos anti-trombóticos. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 178
- 414 Gold HK, Garabedian HD, Dinsmore RE, Guerrero U, Cigarroa JE, Palacios IF et al. Restoration of coronary flow in myocardial infarction by intravenous chimeric 7E3 antibody without exogenous plasminogen activators: observations in animals and humans. *Circulation* 1997; 95: 1755
- 415 Yasuda T, Gold H, Leinbach R. Lysis of plasminogen-activator resistant platelet-rich coronary artery thrombus with combined bolus injection of rt-PA and antiplatelet GPIIb/IIIa antibody. *J AmCoU Cardiol* 1990; 16: 1728
- 416 Kleiman NS, Ohman EM, Califf RM, George BS, Kereiakes D, Aguirre FV. et al. Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab after thrombolytic therapy. Results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) 8 Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:381
- 417 Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G, Worley SJ, Navetta FI, Talley JD et al, for the 1MPACT-AMI Investigators. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein lib/IIIa integrin receptor blockade with Integrilin in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 846
- 418 The PARADIGM Investigators. Combining thrombolysis with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor lamifiban: results of the platelet aggregation receptor antagonist dose investigation and re-perfusion gain in myocardial infarction (PARADIGM) trial. *Circulation* 1998; 32:2003
- 419 Nicolini FA, Lee P, ríos G, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Combination of platelet fibrinogen receptor antagonist and direct antithrombin inhibitor at low doses markedly improves thrombolysis. *Circulation* 1994; 89: 1802
- 420 Animan EM, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Coussment P, Kleiman NS et al, for the TIMI 14 Investigators. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 Trial. *Circulation* 1999; 99: 2720
- 421 Ohman EM, Lincoff AM, Bode C, Bachinsky W, Ardissino D, Betriu A et al. Enhanced early reperfusion at 60 minutes with low-dose reteplase combined with full-dose abciximab in acute myocardial infarction: preliminary results from the GUSTO-4 Pilot (SPEED) dose-ranging trial [resumen]. *Circulation* 1998; 98 (SupII): 504.
- 422 Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB, Katz S, George BS, Jones AA et al, on behalf of the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators: Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 734
- 423 Van den Merkhof LFM, Zijlstra F, Oisson H, Grip L, Vcen G, Bar F et al. Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 1528
- 424 Villacastín JP, Alonso JJ, Bosch X. Resultados de los ensayos clínicos comunicados en el 48.º Congreso del American College of Cardiology. Nueva Orleans. 7-11 de marzo de 1999. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 366

- 425 Lefkovits J, Ivanhoe RJ, Califf RM, Bergelson BA, Anderson KM, Stoner GL et al. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade by a chimeric monoclonal antibody (abciximab) on acute and six-month outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction, *Am J Cardiol* 1996; 77: 1045
- 426 Kereiakes DJ, Kleiman NS, Ferguson JJ, Masud AR, Broderick TM, Abbottsmith CW et al. Pharmacodynamic efficacy, clinical safety, and outcomes after prolonged platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with oral xemilofiban: results of a multicenter, placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 1998; 98: 1268
- 427 Cannon CP; McCabe CH; Borzak S; Henry TD; Tischler MD; Mueller HS; Feldman R; Palmeri ST; Ault K; Hamilton SA; Rothman JM; Novotny WF; Braunwald E. Randomized trial of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, sibraxifiban, in patients after an acute coronary syndrome: results of the TIMI 12 trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. Circulation* 1998 Feb 3;97(4):340
- 428 The SYMPHONY Investigators, Comparison of sibraxifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndrome, A randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 337
- 430 Aguirre FV, Topol EJ, Ferguson JJ, Anderson K, Blankenship JC, Heuser RR et al. Bleeding complications with the chimeric anti-body to platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1995; 91: 2882
- 431 Kleiman NS, Tchong JE. Safety issues surrounding use of platelet GP IIb/IIIa antagonists; reversibility and readministration. *Eur Heart J Supplements* 1999; 1(Supl E): 36
- 432 Gammie JS, Zenati M, Komos RL, Hattier BG, Wei LM, Pellegrini RV et al. Abciximab and excessive bleeding in patients undergoing emergency cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 465
- 433 Boehrer JD, Kereiakes DJ, Navetta FI, Califf RM, Topol EJ. Effects of profound platelet inhibition with c7E3 before coronary angioplasty on complications of coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1166
- 434 Ferguson JJ, Kereiakes DJ, Adgey AAJ, Fox KAA, Hillegass WB, Pfisterer M et al. Safe use of platelet IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J* 1998; 19 (Supl D): 40
- 435 Tchong JE, Braden G, Kereiakes D, Efron MB, Jordán R. Mascelli first time administration with similar risks: Results from the Reo-Pro Readministration Registry (R') [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(SuplA): 14.
- 436 Mark DB, Talley JD, Topol EJ, Bowman L, Lam LC, Anderson KM et al. Economic assessment of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition for prevention of ischemic complications of high-risk coronary angioplasty. *Circulation* 1996; 94: 629
- 437 Heeschen C, Hamm CW, Goldman BU, Wolrath S, Van Hout BA, Simoons ML. Dosi effectiveness of abciximab in patients with unstable angina according to the troponin T status. *Circulation* 1998; 98 (Supl I): 358.
- 438 Szucs TD, Meyer BJ, Kiowski W, Economic assessment of tirofiban in the management of acute coronary syndromes in the hospital setting, An analysis based on the PRISM-PLUS trial. *Eur Heart J* 1999;20: 1253

- 439 Weintraub WS, Culler SD, Kosinski A, Becker ER, Mahoney E, Burnette J, et al. Economics, health-related quality of life, and cost-effectiveness methods for the TACTICS (Treat Angina with Aggrastat™ [tirofiban] and Determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy)-TIMI 18 Trial. *Am J Cardiol* 1999;83:317
- 440 Hermiiler J, Kereiakes DJ. Economic considerations in the use of the platelet GP IIb/IIIa inhibitor abciximab in percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Suppl* 1999; Supl E: 43
- 441 Boersma E; Akkerhuis KM; Theroux P; Califf RM; Topol EJ; Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999 Nov 16;100(20):2045
- 442 Hamm CW, Heeschen C, Goldman BU, Vahanian A, Adgey J, Macaya CM et al, for the c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; 340:1623
- 443 Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD, Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. *Lancet* 1999; 354: 1757
- 444 Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF et al. 1999 Update: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. *Circulation* 1999; 100: 1016
- 445 Heras M, Fernández-Ortiz A, Gómez Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez-Gómez F et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:801
- 446 Aros F, Loma-Osorio A, Alonso A, Alonso JJ, Cabadés A, Coma-Canella I. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 919.
- 447 López-Bescós L, Fernández-Ortiz A, Bueno H, Coma Canella I, Lidón RM, Cequier A et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 2000. En prensa.
- 448 Heeschen C, Hamm CW. Difficulties with oral glycoprotein IIb/IIIa antagonists. *Lancet* 2000; 355: 330.
- 449 Lewis, HD Jr, Davis, JW, Archibald, DG, 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.
- 450 Cairns, JA, Gent, M, Singer, J, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313:1369.
- 451 The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990 Oct 6;336(8719):827

- 452 Wallentin, LC, and the RISC Group. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: Long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1587.
- 453 Alexander JH; Harrington RA; Tuttle RH; Berdan LG; Lincoff AM; Deckers JW; Simoons ML; Guerci A; Hochman JS; Wilcox RG; Kitt MM; Eisenberg PR; Califf RM; Topol EJ; Karsh K; Ruzyllo W; Stepinska J; Widimsky P; Boland JB; Armstrong PW. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST- elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Am J Cardiol* 1999 Apr 15;83(8):1147
- 454 Patrono C. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for health-care professionals from the American Heart Association. Hennekens CH; Dyken ML; Fuster V. *Circulation* 1997 Oct 21;96(8):2751
- 455 Sigwart U, Prasad S, Radke P, Nadra I. Stent coatings. *J Invasive Cardiol* 2001; 13(2):141
- 456 Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994 May 5;330(18):1287
- 457 Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. Clarke RJ; Mayo G; Price P; Fitz Gerald GA. *N Engl J Med* 1991 Oct 17; 325(16):1137
- 458 Maalej N; Folts JD. Increased shear stress overcomes the antithrombotic platelet inhibitory effect of aspirin in stenosed dog coronary arteries. *Circulation* 1996 Mar 15;93(6):1201
- 459 Ikonomidis I; Andreotti F; Economou E; Stefanadis C; Toutouzas P; Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999 Aug 24;100(8):793
- 460 Feldman M; Jialal I; Devaraj S; Cryer B. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol* 2001 Jun 15;37(8):2036
- 461 Ridker PM; Cushman M; Stampfer MJ; Tracy RP; Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men [published erratum appears in *N Engl J Med* 1997 Jul 31; 337(5):356]. *N Engl J Med* 1997 Apr 3;336(14):973
- 462 Kennon S; Price CP; Mills PG; Ranjadayalan K; Cooper J; Clarke H; Timmis AD. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001 Apr;37(5):1266
- 463 Weber C; Erl W; Pietsch A; Weber PC. Aspirin inhibits nuclear factor-kappa B mobilization and monocyte adhesion in stimulated human endothelial cells. *Circulation* 1995 Apr 1;91(7):1914
- 464 Gum PA; Kottke-Marchant K; Poggio ED; Gurm H; Welsh PA; Brooks L; Sapp SK; Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001 Aug 1;88(3):230
- 465 Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration [published erratum appears in *BMJ* 1994 Jun 11; 308(6943):1540. *BMJ* 1994 Jan 8;308(6921):81

- 466 Marked reduction in long-term cardiac deaths with aspirin after a coronary event. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. Goldstein RE; Andrews M; Hall WJ; Moss AJ. *J Am Coll Cardiol* 1996 Aug;28(2):326
- 467 Hennekens CH; Buring JE; Sandercock P; Collins R; Peto R. Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 1989 Oct;80(4):749
- 468 Johnson ES; Lanes SF; Wentworth CE 3rd; Satterfield MH; Abebe BL; Dicker LW. A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999 Jun 14;159(11):1248
- 469 arpaz D; Gottlieb S; Graff E; Boyko V; Kishon Y; Behar S. Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. *Am J Med* 1998 Dec;105(6):494
- 470 Bhatt DL; Hirsch AT; Ringleb PA; Hacke W; Topol EJ. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. *Am Heart J* 2000 Jul;140(1):67
- 471 Superiority of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients With Prior Cardiac Surgery. Bhatt DL; Chew DP; Hirsch AT; Ringleb PA; Hacke W; Topol EJ. *Circulation* 2001 Jan 23;103(3):363
- 472 Hass WK; Easton JD; Adams HP Jr; Pryse-Phillips W; Molony BA; Anderson S; Kamm B. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989 Aug 24;321(8):501
- 473 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996 Nov 16;348(9038):1329
- 474 Hankey GJ; Sudlow CL; Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000 Jul;31(7):1779
- 475 Aspirin for heart patients. *FDA Drug Bull* 1985 Dec;15(4):34
- 476 Aspirin for transient ischemic attacks. *FDA Drug Bull* 1980 Feb;10(1):2
- 477 Cairns JA; Theroux P; Lewis HD Jr; Ezekowitz M; Meade TW. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 2001 Jan;119(1 Suppl):228S
- 478 Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988 Aug 13;2(8607):349
- 479 Hennekens CH; Jonas MA; Buring JE. The benefits of aspirin in acute myocardial infarction. Still a well-kept secret in the United States. *Arch Intern Med* 1994 Jan 10;154(1):37
- 480 Pepine CJ. Aspirin and newer orally active antiplatelet agents in the treatment of the post-myocardial infarction patient [editorial]. *J Am Coll Cardiol* 1998 Oct;32(4):1126

- 481 Cairns JA; Gent M; Singer J; Finnie KJ; Froggatt GM; Holder DA; Jablonsky G; Kostuk WJ; Melendez LJ; Myers MG; et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985 Nov 28;313(22):1369
- 482 Yuan J, Gao R, Shi R, Song L, Tang J, Li Y, Tang C, Meng L, Yuan W, Chen Z. Intravascular local gene transfer mediated by protein-coated metallic stent. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114(10):1043
- 483 Galli M, Sommariva L, Prati F, Zerboni S, Politi A, Bonatti R, Mameli S, Butti E, Pagano A, Ferrari G. Acute and mid-term results of phosphorylcholine-coated stents in primary coronary stenting for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53(2):182
- 484 ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). Braunwald E; Antman EM; Beasley JW; Califf RM; Cheitlin MD; Hochman JS; Jones RH; Kereiakes D; Kupersmith J; Levin TN; Pepine CJ; Schaeffer JW; Smith EE 3rd; Steward DE; Theroux P; Alpert JS; Eagle KA; Faxon DP; Fuster V; Gardner TJ; Gregoratos G; Russell RO; Smith SC Jr. *J Am Coll Cardiol* 2000 Sep;36(3):970
- 485 The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997 May 31;349(9065):1569
- 486 CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997 Jun 7;349(9066):1641
- 487 Easton JD; Sacco RL; Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Albers GW; *Chest* 1998 Nov;114(5 Suppl):683S
- 488 Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989 Jul 20;321(3):129
- 489 Cook NR; Hebert PR; Manson JE; Buring JE; Hennekens CH. Self-selected posttrial aspirin use and subsequent cardiovascular disease and mortality in the physicians' health study. *Arch Intern Med* 2000 Apr 10;160(7):921
- 490 Peto R; Gray R; Collins R; Wheatley K; Hennekens C; Jamrozik K; Warlow C; Hafner B; Thompson E; Norton S; et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988 Jan 30;296(6618):313
- 491 The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998 Jan 24;351(9098):233
- 492 Hansson L; Zanchetti A; Carruthers SG; Dahlof B; Elmfeldt D; Julius S; Menard J; Rahn KH; Wedel H; Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998 Jun 13;351(9118):1755

- 493 Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001 Jan 13;357(9250):89
- 494 Hart RG; Halperin JL; McBride R; Benavente O; Man-Son-Hing M; Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000 Mar;57(3):326
- 495 Sanmuganathan PS; Ghahramani P; Jackson PR; Wallis EJ; Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001 Mar;85(3):265
- 496 Hebert PR; Hennekens CH. An overview of the 4 randomized trials of aspirin therapy in the primary prevention of vascular disease. *Arch Intern Med* 2000 Nov 13;160(20):3123
- 497 He J; Whelton PK; Vu B; Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trial. *JAMA* 1998 Dec 9;280(22):1930
- 498 Boissel JP. Individualizing aspirin therapy for prevention of cardiovascular events [editorial; comment]. *JAMA* 1998 Dec 9;280(22):1949
- 499 Rogers WJ; Bowlby LJ; Chandra NC; French WJ; Gore JM; Lambrew CT; Rubison RM; Tiefenbrunn AJ; Weaver WD. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 1994 Oct;90(4):2103
- 500 Krumholz HM; Radford MJ; Ellerbeck FE; Hennen J; Meehan TP; Petrillo M; Wang Y; Kresowik TF; Jencks SF. Aspirin in the treatment of acute myocardial infarction in elderly Medicare beneficiaries. Patterns of use and outcomes. *Circulation* 1995 Nov 15;92(10):2841
- 501 Krumholz HM; Philbin DM Jr; Wang Y; Vaccarino V; Murillo JE; Therrien ML; Williams J; Radford MJ. Trends in the quality of care for Medicare beneficiaries admitted to the hospital with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998 Apr;31(5):957
- 502 Stafford RS. Aspirin use is low among united states outpatients with coronary artery disease. *Circulation* 2000 Mar 14;101(10):1097
- 503 Rolka DB; Fagot-Campagna A; Narayan KM. Aspirin use among adults with diabetes: estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2001 Feb;24(2):197.
- 504 Molecular identification and characterization of the platelet ADP receptor targeted by thienopyridine antithrombotic drugs. Foster CJ; Prosser DM; Agans JM; Zhai Y; Smith MD; Lachowicz JE; Zhang FL; Gustafson E; Monsma FJ Jr; Wiekowski MT; Abbondanzo SJ; Cook DN; Bayne ML; Lira SA; Chintala MS. *J Clin Invest* 2001 Jun;107(12):1591
- 505 Grenadier E, Roguin A, Hertz I, Peled B, Boulos M, Nikolsky E, Amikam S, Kerner A, Cohen S, Beyar R. Stenting very small coronary narrowings (< 2 mm) using the biocompatible phosphorylcholine-coated coronary stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55(3):303
- 506 Lewis HD Jr; Davis JW; Archibald DG; Steinke WE; Smitherman TC; Doherty JE 3d; Schnaper HW; LeWinter MM; Linares E; Pouget JM; Sabharwal SC; Chesler E; DeMots H. 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 Aug 18;309(7):396
- 507 Yoon JH, Wu CJ, Homme J, Tuch RJ, Wolff RG, Topol EJ, Lincoff AM. Local delivery of nitric oxide from an eluting stent to inhibit neointimal thickening in a porcine coronary injury model. *Yonsei Med J* 2002; 43(2):242
- 508 Bartorelli AL, Trabattoni D, Montorsi P, Fabbicocchi F, Galli S, Ravagnani P, Grancini L, Cozzi S, Loaldi A. Aspirin alone antiplatelet regimen after intracoronary placement of the Carbestent: the ANTARES study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55(2):150
- 509 Armstrong J, Gunn J, Arnold N, Malik N, Chan KH, Vick T, Stratford P, Cumberland DC, Holt CM. Angiopeptin-eluting stents: observations in human vessels and pig coronary arteries. *J Invasive Cardiol* 2002; 14(5):230
- 510 Rensing BJ, Vos J, Smits PC, Foley DP, van d, van d, de F, Serruys PW. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J* 2001; 22(22):2125
- 511 Balsano F; Rizzon P; Violi F; Scrutinio D; Cimminiello C; Aguglia F; Pasotti C; Rudelli G. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990 Jul;82(1):17
- 512 Scrutinio D; Lagioia R; Rizzon P. Ticlopidine treatment for patients with unstable angina at rest. A further analysis of the study of ticlopidine in unstable angina. Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Eur Heart J* 1991 Dec;12 Suppl G:27-9
- 513 Ono K; Kurohara K; Yoshihara M; Shimamoto Y; Yamaguchi M. Agranulocytosis caused by ticlopidine and its mechanism. *Am J Hematol* 1991 Aug;37(4):239
- 514 Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia caused by ticlopidina. Alonso-Martinez JL; Elejalde-Guerra JI; Larrinaga-Linero D. *Ann Intern Med* 1998 Jul 1;129(1):71
- 515 Bennett CL; Davidson CJ; Raisch DW; Weinberg PD; Bennett RH; Feldman MD. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1999 Nov 22;159(21):2524
- 516 Steinhubl SR; Tan WA; Foody JM; Topol EJ. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *JAMA* 1999 Mar 3;281(9):806
- 517 Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001 Aug 16;345(7):494
- 518 Mehta SR; Yusuf S; Peters RJ; Bertrand ME; Lewis BS; Natarajan MK; Malmberg K; Rupprecht H; Zhao F; Chrolavicius S; Copland I; Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001 Aug 18;358(9281):527
- 519 Kereiakes DJ; Kleiman NS; Fry E; Mwawasi G; Lengerich R; Maresh K; Burkert ML; Aquilina JW; Deloof M; Broderick TM; Shimshak TM. Dalteparin in combination with abciximab during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2001 Mar;141(3):348

- 520 Zhao XQ; Theroux P; Snapinn SM; Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). PRISM-PLUS Investigators. *Circulation* 1999 Oct 12;100(15):1609
- 521 Lincoff AM; Califf RM; Anderson KM; Weisman HF; Aguirre FV; Kleiman NS; Harrington RA; Topol EJ. J Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *Am Coll Cardiol* 1997 Jul;30(1):149
- 522 Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. Topol EJ; Ferguson JJ; Weisman HF; Tcheng JE; Ellis SG; Kleiman NS; Ivanhoe RJ; Wang AL; Miller DP; Anderson KM; Califf RM. *JAMA* 1997 Aug 13;278(6):479
- 523 Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997 May 17;349(9063):1429
- 524 Van den Brand M; Laarman GJ; Steg PG; De Scheerder I; Heyndrickx G; Beatt K; Kootstra J; Simoons ML. Assessment of coronary angiograms prior to and after treatment with abciximab, and the outcome of angioplasty in refractory unstable angina patients. Angiographic results from the CAPTURE trial. *Eur Heart J* 1999 Nov;20(21):1572
- 525 Klootwijk P; Meij S; Melkert R; Lenderink T; Simoons ML. Reduction of recurrent ischemia with abciximab during continuous ECG-ischemia monitoring in patients with unstable angina refractory to standard treatment (CAPTURE). *Circulation* 1998 Oct 6;98(14):1358
- 526 Simoons ML. 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 Jun 16;357(9272):1915
- 527 Shin EK, Son JW, Sohn MS, Jin DK, Park GS, Koh KK, Ahn TH, Choi IS. Efficacy of heparin-coated stent in early setting of acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52(3):306
- 528 Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR, Llanos G, Wilensky R, Klugherz BD, Papandreou G, Narayan P, Leon MB, Yeung AC, Tio F, Tsao PS, Falotico R, Carter AJ. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* 2001; 104(10):1188
- 529 Berkowitz SD; Harrington RA; Rund MM; Tcheng JE. Acute profound thrombocytopenia after C7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation* 1997 Feb 18;95(4):809
- 530 Tcheng JE; Kereiakes DJ; Lincoff AM; George BS; Kleiman NS; Sane DC; Cines DB; Jordan RE; Mascelli MA; Langrall MA; Damaraju L; Schantz A; Effron MB; Braden GA. Abciximab readministration: results of the reopro readministration registry. *Circulation* 2001 Aug 21;104(8):870

- 531 Kereiakes DJ; Essell JH; Abbottsmith CW; Broderick TM; Runyon JP. Abciximab-associated profound thrombocytopenia: therapy with immunoglobulin and platelet transfusion. *Am J Cardiol* 1996 Nov 15;78(10):1161
- 532 Routine platelet transfusion in patients undergoing emergency coronary bypass surgery after receiving abciximab. Juergens CP; Yeung AC; Oesterle SN. *Am J Cardiol* 1997 Jul 1;80(1):74
- 533 Panetta CJ, Miyauchi K, Berry D, Simari RD, Holmes DR, Schwartz RS, Caplice NM. A tissue-engineered stent for cell-based vascular gene transfer. *Hum Gene Ther* 2002; 13(3):433
- 534 Fournier JA, Calabuig J, Merchan A, Auge JM, Melgares R, Colman T, Martin D, Insag L, Santos I. [Initial results and 6 month clinical follow-up after implantation of a silicon carbide coated coronary stent]. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54(5):567.
- 535 PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management . *N Engl J Med* 1998 May 21;338(21):1498
- 536 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 (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998 May 21;338(21):1488
- 537 Huang Y, Wang L, Verweire I, Qiang B, Liu X, Verbeken E, Schacht E, De S. Optimization of local methylprednisolone delivery to inhibit inflammatory reaction and neointimal hyperplasia of coated coronary stents. *J Invasive Cardiol* 2002; 14(9):505
- 538 Kleiman NS; Lincoff AM; Flaker GC; Pieper KS; Wilcox RG; Berdan LG; Lorenz TJ; Cokkinos DV; Simoons ML; Boersma E; Topol EJ; Califf RM; Harrington RA. Early percutaneous coronary intervention, platelet inhibition with eptifibatide, and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000 Feb 22;101(7):751
- 539 Pharmacodynamic efficacy, clinical safety, and outcomes after prolonged platelet Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with oral xemilofiban: results of a multicenter, placebo-controlled, randomized trial. Kereiakes DJ; Kleiman NS; Ferguson JJ; Masud AR; Broderick TM; Abbottsmith CW; Runyon JP; Anderson LC; Anders RJ; Dreiling RJ; Hantsbarger GL; Bryzinski B; Topol EJ. *Circulation* 1998 Sep 29;98(13):1268
- 540 Kalnins U, Erglis A, Dinne I, Kumsars I, Jegere S. Clinical outcomes of silicon carbide coated stents in patients with coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2002; 8(2):II6
- 541 Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. The SYMPHONY Investigators. Sibrifiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. *Lancet* 2000 Jan 29;355(9201):337
- 542 Mark DB; Harrington RA; Lincoff AM; Califf RM; Nelson CL; Tsiatis AA; Buell H; Mahaffey KW; Davidson-Ray L; Topol EJ. Cost-Effectiveness of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition With Eptifibatide in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2000 Feb 1;101(4):366

- 543 Greenbaum AB; Harrington RA; Hudson MP; MacAulay CM; Wilcox RG; Simoons ML; Berdan LG; Guerci A; Cokkinos DV; Kitt MM; Lincoff AM; Topol EJ; Califf RM; Ohman EM. Therapeutic value of eptifibatid at community hospitals transferring patients to tertiary referral centers early after admission for acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001 Feb;37(2):492
- 544 Lim VY, Chan CN. Prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention: the continuing challenge. *Ann Acad Med Singapore* 2002; 31(1):102
- 545 Hamm CW; Heeschen C; Goldmann B; Vahanian A; Adgey J; Miguel CM; Rutsch W; Berger J; Kootstra J; Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators [published erratum appears in *N Engl J Med* 1999 Aug 12;341(7):548. *N Engl J Med* 1999 May 27;340(21):1623.
- 546 Newby LK; Ohman EM; Christenson RH; Moliterno DJ; Harrington RA; White HD; Armstrong PW; Van De Werf F; Pfisterer M; Hasselblad V; Califf RM; Topol EJ. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001 Jun 19;103(24):2891
- 547 Heeschen C; van Den Brand MJ; Hamm CW; Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999 Oct 5;100(14):1509
- 548 Malik N, Gunn J, Shepherd L, Crossman DC, Cumberland DC, Holt CM. Phosphorylcholine-coated stents in porcine coronary arteries: in vivo assessment of biocompatibility. *J Invasive Cardiol* 2001; 13(3):193
- 549 Mehta J; Mehta P; Pepine CJ; Conti CR. Platelet function studies in coronary artery disease X. Effect of dipyridamole. *Am J Cardiol* 1981 May;47(5):1111
- 550 Atalar E, Haznedaroğlu I, Aytémir K, Aksoyek S, Ovunc K, Oto A, Ozmen F. Effects of stent coating on platelets and endothelial cells after intracoronary stent implantation. *Clin Cardiol* 2001; 24(2):159
- 551 Ault KA; Cannon CP; Mitchell J; McCahan J; Tracy RP; Novotny WF; Reimann JD; Braunwald E. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-12 trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1999 Mar;33(3):634
- 552 Briguori C, Sarais C, Sivieri G, Takagi T, Di M, Colombo A. Polytetrafluoroethylene-covered stent and coronary artery aneurysms. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55(3):326
- 553 Fox RA. Proposal for a gamma-emitting stent for the prevention and treatment of coronary artery restenosis. *Australas Phys Eng Sci Med* 2001; 24(3):153
- 554 Pfeffer, MA, Lamas, GA, Vaughan, DE, et al. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319:80.
- 555 Sharpe, N, Greaves, S, Smith, H, et al. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Lancet* 1991; 337:872.

- 556 St John, Sutton M, Pfeffer, MA, Plappert, T, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994; 89:68.
- 557 Schulman, SP, Weiss, JL, Becker, LC, et al. Effect of early enalapril therapy on left ventricular function and structure in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76:764.
- 558 Pfeffer, MA, Braunwald, E, Moye, LA, et al for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669.
- 559 Wright, RA, Flapan, AD, Alberti, KG, et al. Effects of captopril therapy on endogenous fibrinolysis in men with recent, uncomplicated myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:67.
- 560 Kober, L, Torp-Pedersen, C, Carlsen, JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333:1670.
- 561 The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821.
- 562 Hall, AS, Murray, GD, Ball, SG, on behalf of the AIRE Study Investigators. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet* 1997; 349:1493.
- 563 Ambrosioni, E, Borghi, C, Magnani, B, for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332:80.
- 564 Van Gilst, WH, Kingma, JH, Peels, CH, et al. Which patient benefits from early angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction? Results of a one-year serial echocardiographic follow-up from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:114.
- 565 Swedberg, K, Held, P, Kjekshus, J, et al, for the CONSENSUS II Study Group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327:678.
- 566 Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345:686.
- 567 ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345:669.
- 568 Torp-Pedersen, C, Kobler, for the TRACE Study Group. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 354:9.

- 569 Cleland, JGF, Erhardt, L, Murray, G, et al. on behalf of the AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 1997; 18:41.
- 570 Borghi, C, Marino, P, Zardini, W, et al, for the FAMIS Working Party. Short- and long-term effects of early fosinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous thrombolysis: Results from the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study. *Am Heart J* 1998; 136:213.
- 571 Baur, LHB, Schipperheyn, JJ, van der Wall, EE, et al. Beneficial effect of enalapril on left ventricular remodeling in patients with a severe residual stenosis after acute anterior wall infarction. *Eur Heart J* 1997; 18:1313.
- 572 De Kam, PJ, Voors, AA, van den Berg MP, et al. Effect of very early angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular dilation after myocardial infarction in patients receiving thrombolysis: results of a meta-analysis of 845 patients. FAMIS, CAPTIN and CATS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2047.
- 573 Di Pasquale, P, Bucca, V, Scalzo, S, et al. Does the addition of losartan improve the beneficial effects of ACE inhibitors in patients with anterior myocardial infarction? A pilot study. *Heart* 1999; 81:606.
- 574 Mankad, S, d'Amato, TA, Reichek, N, et al. Combined angiotensin II receptor antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition further attenuates postinfarction left ventricular remodeling. *Circulation* 2001; 103:2845.
- 575 GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343:1115.
- 576 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:337.
- 577 Zuanetti, G, Latini, R, Maggioni, AP, et al, for the GISSI-3 Investigators. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: Data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997; 96:4239.
- 578 Ferguson, JJ. Meeting highlights: Highlights of the 20th Congress of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1999; 99:1127.
- 579 Nicolosi, GL, Latini, R, Marino, P, et al. The prognostic value of predischage quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1996; 17:1646.
- 580 Budaj, A, Cybulski, J, Cedro, K, et al. Effects of captopril on ventricular arrhythmias in the early and late phase of suspected acute myocardial infarction. Randomized, placebo-controlled substudy of ISIS-4. *Eur Heart J* 1996; 17:1506.

- 581 Cohn, JN, Johnson, G, Ziesche, S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:303.
- 582 Sogaard, P, Gotzsche, CO, Ravkilde, J, et al. Ventricular arrhythmias in the acute and chronic phases after myocardial infarction. Effect of intervention with captopril. *Circulation* 1994; 90:101.
- 583 Pedersen, OD, Bagger, H, Kober, L, Torp-Pedersen, C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100:376.
- 584 Nakashima, H, Kumagai, K, Urata, H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101:2612.
- 585 Domanski, MJ, Exner, DV, Borkowf, CB, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:598.
- 586 Van Gilst, WH, Tio, RA, van Wijngaarden, J, et al. Effects of converting enzyme inhibitors on coronary flow and myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 Suppl 5:S134.
- 587 van den Heuvel, AFM, van Gilst, WH, van Veldhuisen, DJ, et al. On behalf of the Captopril and Thrombolysis Study (CATS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:400.
- 588 Johnson, DB, Foster, RE, Barilla, F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy affects left ventricular mass in patients with ejection fraction >40% after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:49.
- 589 Leor, J, Reicher-Reiss, H, Goldbourt, U, et al. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: A cohort study of 11,575 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1920.
- 590 Flather, MD, Yusuf, S, Kober, L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: A systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355:1575.
- 591 Latini, R, Tognoni, G, Maggioni, AP, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1801.
- 592 Nguyen, KN, Aursnes, I, Kjekshus, J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: Subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol* 1997; 79:115.
- 593 Peterson, JG, Topol, EJ, Sapp, SK, et al. Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000; 109:371.
- 594 Gibbons, RJ, Chatterjee, K, Daley, J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:2092.
- 595 Lands, AM, Arnold, A, McAuliff, JP, et al. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214:597.
- 596 Gauthier, C, Tavernier, G, Charpentier, F, et al. Functional beta-3-adrenoceptor in the heart. *J Clin Invest* 1996; 98:556.
- 597 Krief, S, Lonqvist, F, Raimbault, S, et al. Tissue distribution of β_3 -adrenergic receptor mRNA in man. *J Clin Invest* 1993; 91:344.
- 598 Lefkowitz, RJ, Caron, MG, Stiles, GL. Mechanism of membrane-receptor regulation. Biochemical, physiological, and clinical insights derived from studies of the adrenergic receptors. *N Engl J Med* 1984; 310:1570.
- 599 Frishman, WH. Beta-adrenergic blocker withdrawal. *Am J Cardiol* 1987; 59:26F.
- 600 Psaty, BM, Koepsell, TD, Wagner, EH, et al. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of β -blockers. *JAMA* 1990; 263:1653.
- 601 Krukemyer, JJ, Boudoulas, H, Binkley, PF, et al. Comparison of hypersensitivity to adrenergic stimulation after abrupt withdrawal of propranolol and nadolol: Influence of half-life differences. *Am Heart J* 1990; 120:572.
- 602 LeWinter MM, Crawford, MH, Karliner, JS, et al. Effects of oral propranolol in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17:709.
- 603 Marshall, RC, Wisenberg, G, Schelbert HR, et al. Effect of oral propranolol on rest, exercise, and postexercise left ventricular performance in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981; 63:572.
- 604 Nayler, WG, Carson, V. Effect of stellate ganglion stimulation on myocardial blood flow, oxygen consumption, and cardiac efficiency during beta-adrenoceptor blockade. *Cardiovasc Res* 1973; 7:22.
- 605 Robertson, RM, Wood, AJ, Vaughn, WK, Robertson, D. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation* 1982; 65:281.
- 606 Lertora, JL, Mark, AL, Johannsen, UJ, et al. Selective beta1 receptor blockade with oral practolol in man. *J Clin Invest* 1975; 56:719.
- 607 Magder, S, Sami, M, Ripley, R, et al. Comparison of the effect of pindolol and propranolol on exercise performance in patients with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 59:1289.
- 608 Wassertheil-Smoller, S, Oberman, A, Blaufox, MD, et al. The trial of antihypertensive interventions and management (TAIM) study. Final results with regard to blood pressure, cardiovascular risk, and quality of life. *Am J Hypertens* 1992; 5:37.
- 609 Warren, SG, Brewer DL, Orgain, ES. Long-term propranolol therapy for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1976; 37:420.

- 610 Alderman, EL, Davies RO, Crowley JJ, et al. Dose response effectiveness of propranolol for the treatment of angina pectoris. *Circulation* 1975; 51:964.
- 611 Furberg, B, Dahlqvist, A, Raak, A, et al. Comparison of the new beta-adrenoceptor antagonist, nadolol, and propranolol in the treatment of angina pectoris. *Curr Med Res Opin* 1978; 5:388.
- 612 Jackson, G, Harry, JD, Robinson, C, et al. Comparison of atenolol with propranolol in the treatment of angina pectoris with special reference to once daily administration of atenolol. *Br Heart J* 1978; 40:998.
- 613 Borer, JS, Comerford, MB, Sowton, E. Assessment of metoprolol, a cardioselective beta-blocking agent, during chronic therapy in patients with angina pectoris. *J Int Med Res* 1976; 4:15.
- 614 Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K, et al on behalf of the IMAGE study group. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:311.
- 615 Jackson, G, Schwartz, J, Kates, RE, et al. Atenolol: Once-daily cardioselective beta blockade for angina pectoris. *Circulation* 1980; 61:555.
- 616 Kostis, JB, Frishman, W, Hosler, MH, et al. Treatment of angina pectoris with pindolol: the significance of intrinsic sympathomimetic activity of beta blockers. *Am Heart J* 1982; 104:496.
- 617 Weiss, R, Ferry, D, Pickering, E, et al, on behalf of the Carvedilol-Angina Study Group. Effectiveness of three different doses of carvedilol for exertional angina. *Am J Cardiol* 1998; 82:927.
- 618 Jonas, M, Reicher-Reiss, H, Boyko, V, et al for the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77:1273.
- 619 Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban H, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346(23):1773
- 620 Kohlhardt, M, Fleckenstein, A. Inhibition of the slow inward current by nifedipine in mammalian ventricular myocardium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1977; 298:267.
- 621 Bayer, R, Rodenkirchen, R, Kaufmann, R, et al. The effects of nifedipine on contraction and monophasic action potential of isolated cat myocardium. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1977; 301:29.
- 622 Kaltenbach, M, Shulz, W, Kober, G. Effects of nifedipine after intravenous and intracoronary administration. *Am J Cardiol* 1979; 44:832.
- 623 Henry, PD, Schuchleib, R, Clark, RE, et al. Effect of nifedipine on myocardial ischemia: Analysis of collateral flow, pulsatile heat and regional muscle shortening. *Am J Cardiol* 1979; 44:817.

- 624 Kitakaze, M, Asanuma, H, Takashima, S, et al. Nifedipine-induced coronary vasodilation in ischemic hearts is attributable to bradykinin- and NO-dependent mechanisms in dogs. *Circulation* 2000; 101:311.
- 625 Casolo, GC, Ballie, E, Poggesi, L, et al. Increase in number of myocardial ischemic episodes following nifedipine administration in two patients: detection of silent episodes by Holter monitoring and role of heart rate. *Chest* 1989; 95:541.
- 626 Joyal, M, Cremer, KF, Pieper, JA, et al. Systemic, left ventricular and coronary hemodynamic effects of intravenous diltiazem in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985; 56:413.
- 627 Bache, RJ, Dymek, DJ. Effect of diltiazem on myocardial blood flow. *Circulation* 1982; 65(Suppl 1):19.
- 628 Krickler, DM. Calcium antagonists for chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 59:95B.
- 629 Sherman, LG, Liang, CS. Nifedipine in chronic stable angina: A double-blind placebo-controlled crossover trial. *Am J Cardiol* 1983; 51:706.
- 630 Matsumoto Y, Shimokawa H, Morishige K, Eto Y, Takeshita A. Reduction in neointimal formation with a stent coated with multiple layers of releasable heparin in porcine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39(4):513-522.
- 631 Taylor, SH. Usefulness of amlodipine for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 73:28A.
- 632 Agre, K. An overview of the safety and efficacy of nicardipine in clinical trials. *Am J Cardiol* 1987; 59:31J.
- 633 Dargie, HJ, Lynch, PG, Krikler, DM, et al. Nifedipine and propranolol: A beneficial drug interaction. *Am J Med* 1981; 71:676.
- 634 Subramanian, VB, Bowles, MJ, Khurmi, NS, et al. Randomized double-blind comparison of verapamil and nifedipine in chronic stable angina. *Am J Cardiol* 1982; 50:696.
- 635 Wallace, WA, Wellington, KL, Murphy, GW, Liang, CS. Comparison of antianginal efficacies and exercise hemodynamic effects of nifedipine and diltiazem in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63:414.
- 636 Klinke, WP, Kvill, L, Dempsey, EE, Grace, M. A randomized double-blind comparison of diltiazem and nifedipine in stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:1562.
- 637 Frishman, WH, Glasser, S, Stone, P, et al. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina. *Am J Cardiol* 1999; 83:507.
- 638 Weiner, DA, Klein, MD. Verapamil therapy for stable exertional angina pectoris. *Am J Cardiol* 1982; 50:1153.
- 639 Subramanian, VB, Lahiri, A, Paramasivan, R, Raftery EB. Verapamil chronic stable angina. A controlled study with computerized multistage treadmill exercise. *Lancet* 1980; 1:841.

- 640 Brodsky, SJ, Cutler, SS, Weiner, DA, et al. Treatment of stable angina of effort with verapamil: Double-blind, placebo-controlled randomized crossover study. *Circulation* 1982; 66:569.
- 641 Pine, MB, Citron, PD, Bailly, DJ, et al. Verapamil versus placebo in relieving stable angina pectoris. *Circulation* 1982; 65:17.
- 642 Frishman, WH, Klein, NA, Klein, P, et al. Comparison of oral propranolol and verapamil for combined systemic hypertension and angina pectoris. A placebo-controlled double-blind randomized crossover trial. *Am J Cardiol* 1982; 50:1164.
- 643 Subramanian, VB, Bowles, MJ, Davies, AB, Raftery, EB. Calcium channel blockade as primary therapy for stable angina pectoris. A double-blind placebo-controlled comparison of verapamil and propranolol. *Am J Cardiol* 1982; 50:1158.
- 644 Johnson, SM, Mauritson, DR, Corbett, JR, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of propranolol and verapamil in the treatment of patients with stable angina pectoris. *Am J Med* 1981; 71:443.
- 645 Weiner DA, Klein, MD, Cutler, SS. Efficacy of sustained-release verapamil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 59:215.
- 646 Cutler, NR, Anders, RJ, Jhee, SS, et al. Placebo-controlled evaluation of three doses of controlled-onset, extended-release formulation of verapamil in the treatment of stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75:1102.
- 647 Hossack, KF, Pool, PE, Steele, P et al. Efficacy of diltiazem in angina on effort: A multi-center trial. *Am J Cardiol* 1982; 49:567.
- 648 Strauss, WE, McIntyre, KM, Parisi, AF, Shapiro, W. Safety and efficacy of diltiazem hydrochloride for the treatment of stable angina pectoris: Report of a cooperative clinical trial. *Am J Cardiol* 1982; 49:560.
- 649 Lindenberg, BS, Weiner, DA, McCabe, CH, et al. Efficacy and safety of incremental doses of diltiazem for the treatment of stable anginal pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2:1129.
- 650 Weiner, DA, Cutler, SS, Klein, MD. Efficacy and safety of sustained-release diltiazem in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986; 57:6.
- 651 Nadeau, C, Hilton, D, Savard, D, et al. Three-month efficacy and safety of once-daily diltiazem in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75:555.
- 652 Thadani, U, Glasser, S, Bittar, N, Beach, CL. Dose-response evaluation of once-daily therapy with a new formulation of diltiazem for stable angina pectoris. Diltiazem CD Study Group. *Am J Cardiol* 1994; 74:9.
- 653 Van Dijk, RB, Lie, KI, Crijns, HJ. Diltiazem in comparison with metoprolol in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1988; 9:1194.
- 654 Strauss, WE, Parisi, AF. Superiority of combined diltiazem and propranolol therapy for angina pectoris. *Circulation* 1985; 71:951.

- 655 Leon, MB, Rosing, DR, Bonow, RO, Epstein, SE. Combination therapy with calcium-channel blockers and beta blockers for chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985; 55:69B.
- 656 Dunselman, PHJM, van Kempen, LHJ, Bouwens, LHM, et al. Value of the addition of amlodipine to atenolol in patients with angina pectoris despite adequate beta blockade. *Am J Cardiol* 1998; 81:128.
- 657 Knight, CJ, Fox, KM, on behalf of the Centralised European Studies in Angina Research (CESAR) Investigators. Amlodipine versus diltiazem as additional antianginal treatment to atenolol. *Am J Cardiol* 1998; 81:133.
- 658 Dunselman, P, Liem, AH, Verde, G, et al, on behalf of the FEMINA Study Group of the Working Group on Cardiovascular Research, the Netherlands (WCN). Addition of felodipine to metoprolol vs replacement of metoprolol by felodipine in patients with angina pectoris despite adequate beta-blockade. Results of the Felodipine ER and Metoprolol CR in Angina (FEMINA) study. *Eur Heart J* 1997; 18:1755.
- 659 Lichtlen, PR, Hugenholtz, PG, Rafflenbeul, W, et al on behalf of the INTACT group. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine: results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990; 335:1109.
- 660 Waters, D, Lesperance, J, Francetich, M, et al. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker upon the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 82:1940.
- 661 Pitt, B, Byington, RP, Furberg, CD, et al, for the PREVENT trial. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503.
- 662 Psaty, BM, Heckbert, SR, Koepsell, TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive therapies. *JAMA* 1995; 274:620.
- 663 Furberg, CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92:1326.
- 664 Kloner, RA. Nifedipine in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92:1074.
- 665 Marwick, C. FDA gives calcium channel blockers clean bill of health but warns of short-acting nifedipine hazards. *JAMA* 1996; 275:423.
- 666 Ballantyne, CM, Grundy, SM, Oberman, A, et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2089.
- 667 Pekkanen, J, Linn, S, Heiss, G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322:1700.
- 668 Rosengren, A, Hagman, M, Wedel, H, et al. Serum cholesterol and long-term prognosis in middle-aged men with myocardial infarction and angina pectoris. A 16-year follow-up of the Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1997; 18:754.

- 669 Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.
- 700 Rosenson, RS, Frauenheim, WA, Tangney, CC. Dyslipidemias and the secondary prevention of coronary heart disease. *Dis Mon* 1994; 40:369.
- 701 Arntzenius, AC, Kromhout, D, Barth, JD, et al. Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. *N Engl J Med* 1985; 312:805.
- 702 Watts, GF, Lewis, B, Brunt, JN, et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet or diet plus cholestyramine in the St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339:563.
- 703 De Lorgeril, M, Renaud, S, Mamelle, N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343:1454.
- 704 Ornish, D, Brown, SE, Scherwitz, LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990; 336:129.
- 705 Schuler, G, Hambrecht, R, Schlierf, G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet: Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86:1.
- 706 Ornish, D, Scherwitz, LW, Billings, JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; 280:2001.
- 707 De Lorgeril, M, Salen, P, Martin, JL, et al. Effect of a Mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutriment. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1103.
- 708 De Lorgeril, M, Salen, P, Martin, J-L, et al. Mediterranean diets, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779.
- 709 Kris-Etherton, P, Eckel, RH, Howard, BV, et al. Lyon diet heart study: benefits of a mediterranean-style, national cholesterol education program/american heart association step I dietary pattern on cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1823.
- 710 Salonen, R, Nyssönen, K, Parkkala-Sarataho, E, et al. The Kuppio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): Effect of pravastatin treatment on lipids, oxidation resistance of lipoproteins, and atherosclerotic progression. *Am J Cardiol* 1995; 76:34C.
- 711 Corti, R, Fayad, ZA, Fuster, V, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001; 104:249.
- 712 Azen, SP, Mack, WJ, Cashin-Hemphill, L, et al. Progression of coronary disease predicts clinical coronary events. Long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study. *Circulation* 1996; 93:34.
- 713 Cashin-Hemphill, L, Mack, WJ, Pogoda, JM, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA* 1990; 264:3013.

- 714 Brown, G, Albers, JJ, Fisher, LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323:1289.
- 715 Jukema, JW, Bruschke, AV, van Boven, AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91:2528.
- 716 Herd, JA, Ballantyne, CM, Farmer, JA, et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (lipoprotein and coronary atherosclerosis study [LCAS]). *Am J Cardiol* 1997; 80:278.
- 717 Ericsson, CG, Hamsten, A, Nilsson, J, et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347:849.
- 718 Scharl, M, Bocksch, W, Koschyk, DH, et al. Use of intravascular ultrasound to compare the effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104:387.
- 719 Aengevaeren, WR, Uijen, GJ, Jukema, JW, et al. Functional evaluation of lipid-lowering therapy by pravastatin in the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1997; 96:429.
- 720 Van Boven, AJ, Jukema, JW, Zwinderman, AH, et al on behalf of the REGRESS Study Group. Reduction in transient myocardial ischemia with pravastatin in addition to the conventional treatment in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94:1503.
- 721 De Groot, E, Jukema, JW, Montauban, AD, et al, on behalf of the REGRESS Study Group. B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: A report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1561.
- 722 Mulder, HJ, Bal, ET, Jukema, W, et al. Pravastatin reduced restenosis two years after percutaneous transluminal coronary angioplasty (REGRESS trial). *Am J Cardiol* 2000; 86:742.
- 723 Pitt, B, Mancini, GB, Ellis. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): Reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1133.
- 724 Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344:633.
- 725 Ballantyne, CM, Herd, A, Ferlic, LL, et al. Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy. *Circulation* 1999; 99:736.
- 726 Ericsson CG, Nilsson J, Grip L, et al. Effect of bezafibrate treatment over five years on coronary plaques causing 20% to 50% diameter narrowing (The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial [BECAIT]). *Am J Cardiol* 1997; 80:1125.
- 727 Ruotolo, G, Ericsson, C-G, Tettamanti, C, et al. Treatment effects on serum lipoprotein

- lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationship of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1648.
- 728 Ruotolo, G, Bavenholm, P, Brismar, K, et al. Serum insulin-like growth factor-I level is independently associated with coronary artery disease progression in young male survivors of myocardial infarction: Beneficial effects of bezafibrate treatment. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:647.
- 729 Vaughan, CJ, Murphy, MB, Buckley, BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348:1079.
- 730 Andrews, TC, Raby, K, Barry, J, et al. Effects of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997; 95:324.
- 731 Salonen, R, Nyyssonen, K, Porkkala, E, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92:1758.
- 732 The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol* 1993; 72:1031.
- 733 Furberg, CD, Byington, RP, Crouse, JR. Pravastatin, lipids, and major coronary events. *Am J Cardiol* 1994; 73:1133.
- 734 Aronow, HD, Topol, EJ, Roe, MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357:1063.
- 735 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383.
- 736 Pedersen, TR, Wilhelmsen, L, Faergeman, O, et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000; 86:257.
- 737 Pedersen, TR, Olsson, AG, Faergeman, O, et al, for The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97:1453.
- 738 Otterstad, JE, Sleight, P. The HOPE study: Comparison with other trials of secondary prevention. *Eur Heart J* 2001; 22:1307.
- 739 Pedersen, TR, Kjekshus, J, Pyorala, K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81:333.
- 740 Wilhelmsen, L, Pyorala, K, Wedel, H, et al. Risk factors for a major coronary event after myocardial infarction in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Impact of predicted risk on the benefit of cholesterol-lowering treatment. *Eur Heart J* 2001; 22:1119.
- 741 Gerdes, LU, Gerdes, C, Kervinen, K, et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: A substudy of the scandinavian simvastatin survival study. *Circulation* 2000; 101:1366.

- 742 Ballantyne, CM, Olsson, AG, Cook, TJ, et al. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001; 104:3046.
- 743 Miettinen, TA, Pyorala, K, Olsson, AG, et al, for the Scandinavian Simvastatin Study Group. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96:4211.
- 744 Law, MR, Thompson, SG, Wald, NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994; 308:373.
- 745 Ryman, A. Cholesterol, violent death, and mental disorder (editorial). *BMJ* 1994; 309:421.
- 746 Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 339:1349.
- 747 Simes, RJ, Marschner, IC, Hunt, D, et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) trial: To what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels?. *Circulation* 2002; 105:1162.
- 748 Tonkin, AM, Colquhoun, D, Emberson, J, et al. Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the LIPID study. *Lancet* 2000; 356:1871.
- 749 Marschner, IC, Colquhoun, D, Simes, RJ, et al. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. LIPID Study Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:56.
- 750 Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102:21.
- 751 Sacks, FM, Pasternak, RC, Gibson, CM, et al. Effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normocholesterolaemic patients. *Lancet* 1994; 344:1182.
- 752 Teo, KK, Burton, JR, Buller, CE, et al, for the SCAT Investigators. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000; 102:1748.
- 753 Sacks, FM, Pfeffer, MA, Moyer, LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001.
- 754 Plehn, JF, Davis, BR, Sacks, FM, et al, for the CARE Investigators. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99:216.

- 755 Flaker, GC, Warnica, JW, Sacks, FM, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events CARE Investigators. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:106.
- 756 Sacks, FM, Moye, LA, Davis, BR, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events Trial. *Circulation* 1998; 97:1446.
- 757 Lewis, SJ, Sacks, FM, Mitchell, JS, et al, for the CARE Investigators. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:140.
- 758 Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345:1274.
- 759 Tsevat, J, Kuntz, KM, Orav, EJ, et al. Cost-effectiveness of pravastatin therapy for survivors of myocardial infarction with average cholesterol levels. *Am Heart J* 2001; 141:727.
- 760 LaRosa, JC. Prevention and treatment of coronary heart disease. Who benefits? *Circulation* 2001; 104:1688.
- 761 <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~hps/slides/results/>.
- 762 Byington, RP, Jukema, JW, Salonen, JT, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: Pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation* 1995; 92:2419.
- 763 Hebert, PR, Gaziano, JM, Chan, KS, Hennekens, CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278:313.
- 764 Marchioli, R, Marfisi, RM, Carcini, F, Tognoni, G. Meta-analysis, clinical trials, and transferability of research results into practice: The case of cholesterol-lowering interventions in the secondary prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1996; 156:1158.
- 765 LaRosa, JC, He, J, Vupputuri, S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282:2340.
- 766 Sacks, FM, Tonkin, AM, Shepherd, J, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the prospective pravastatin pooling project. *Circulation* 2000; 102:1893.
- 767 Simes, J, Furberg, CD, Braunwald, E, et al. Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels. The Prospective Pravastatin Pooling project. *Eur Heart J* 2002; 23:207.
- 768 Sacks, FM, Tonkin, AM, Craven, T, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation* 2002; 105:1424.
- 769 Bybee, KA, Wright, RS, Williams, BA, et al. Effect of concomitant or very early statin administration on in-hospital mortality and reinfarction in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87:771.

- 770 Arntz, HR, Agrawal, R, Wunderlich, W, et al. Beneficial effects of pravastatin (+/-colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol* 2000; 86:1293.
- 771 Stenestrand, U, Wallentin, L, for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285:430.
- 772 Schwartz, GG, Olsson, AG, Ezekowitz, MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The IMRACL Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711.
- 773 Rubins, HB, Robins, SJ, Collins, D, et al, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341:410.
- 774 Bloomfield Rubins, H, Davenport, J, Babikian, V, et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001; 103:2828.
- 775 The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336:153.
- 776 White, CW, Gobel, FL, Campeau, L, et al. Effect of an aggressive lipid-lowering strategy on progression of atherosclerosis in the left main coronary artery from patients in the post coronary artery bypass graft trial. *Circulation* 2001; 104:2660.
- 777 Knatterud, GL, Rosenberg, Y, Campeau, L, et al, and Post CABG Investigators. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the Post Coronary Artery Bypass Graft trial. *Circulation* 2000; 102:157.
- 778 Frick, MH, Nieminen, MS, Kauma, H, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. *Circulation* 1997; 96:2137.
- 779 Syvanne, M, Nieminen, MS, Frick, MH, et al. for the Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. Associations between lipoproteins and the progression of coronary and vein-graft atherosclerosis in a controlled trial with gemfibrozil in men with low baseline levels of HDL cholesterol. *Circulation* 1998; 98:1993.
- 780 Boccuzzi, SJ, Weintraub, WS, Kosinski, AS, et al, for the Lovastatin Restenosis Trial Study Group. Aggressive lipid lowering in postcoronary angioplasty patients with elevated cholesterol (the Lovastatin Restenosis Trial). *Am J Cardiol* 1998; 81:632.
- 781 Bucher, HC, Griffith, LE, Guyatt, GH. Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128:89.
- 782 Crouse, JR, Byington, RP, Hoen, HM, et al. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997; 157:1305.

- 783 Byington, RP, Davis, BR, Plehn, JF, et al. Reduction of Stroke Events With Pravastatin: The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001; 103:387.
- 784 Pitt, B, Waters, D, Brown, WV, et al, for the Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341:70.
- 785 Massing, MW, Sueta, CA, Chowdhury, M, et al. Lipid management among coronary artery disease patients with diabetes mellitus or advanced age. *Am J Cardiol* 2001; 87:646.
- 786 Murrell, W. Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1879; 1:80.
- 787 Parker, JD, Parker, JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998; 338:520.
- 788 Hoffmann R, Mintz GS, Haager PK, Bozoglu T, Grube E, Gross M, Beythien C, Mudra H, vom D, Hanrath P. Relation of stent design and stent surface material to subsequent in-stent intimal hyperplasia in coronary arteries determined by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2002; 89(12):1360-1364.
- 789 Abrams, J. Hemodynamic effects of nitroglycerin and long-acting nitrates. *Am Heart J* 1985; 110:216.
- 790 Ignarro, LJ, Lippton, H, Edwards, JC, et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside, and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218:739.
- 791 Aerts, A, Dendale, P, Strobel, G, et al. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1997; 133:504.
- 792 Brown, BG, Bolson, E, Petersen, RB, et al. The mechanisms of nitroglycerin action: Stenosis vasodilation as a major component of the drug response. *Circulation* 1981; 64:1089.
- 793 Berglund, H, Luo, H, Nishioka, T, et al. Preserved vasodilatory response to nitroglycerin in saphenous vein bypass grafts. *Circulation* 1996; 94:2871.
- 794 Ginsburg, R, Lamb, I, Schroeder JS, et al. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary arterial spasm. *Am Heart J* 1982; 103:44.
- 795 Bache, RJ, Ball, RM, Cobb, FR, et al. Effects of nitroglycerin on transmural myocardial blood flow in the unanesthetized dog. *J Clin Invest* 1975; 55:1219.
- 796 Cohen, MV, Downey, JM, Sonnenblick, EH, Kirk, ES. The effects of nitroglycerin on coronary collaterals and myocardial contractility. *J Clin Invest* 1973; 52:2836.
- 797 Stewart, DJ, Holtz, J, Bassenge, E. Long-term nitroglycerin treatment and effect on direct and endothelium-mediated large coronary artery dilation in conscious dogs. *Circulation* 1987; 75:847.
- 798 Knight, CJ, Pansear, M, Wilson, DJ, et al. Different effects of calcium antagonists, nitrates, and beta blockers on platelet function. Possible importance for the treatment of unstable angina. *Circulation* 1997; 95:125.

- 799 Loscalzo, J. Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. *Am J Cardiol* 1992; 70:18B.
- 800 Lacoste, L, Theroux, P, Lidon, R, et al. Antithrombotic properties of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 73:1058.
- 801 Caramori, PRA, Adelman, AG, Azevedo, E, et al. Therapy with nitroglycerine increases coronary vasoconstriction in response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1969.
- 802 Sage, PR, de La, Lande IS, Stafford, I, et al. Nitroglycerin tolerance in human vessels: evidence for impaired nitroglycerin bioconversion. *Circulation* 2000; 102:2810.
- 803 Laursen JB, Mulsch, A, Boesgaard, S, et al. In vivo nitrate tolerance is not associated with reduced bioconversion of nitroglycerin to nitric oxide. *Circulation* 1996; 94:2241.
- 804 Mangione, NJ, Glasser, SP. Phenomenon of nitrate tolerance. *Am Heart J* 1994; 128:137.
- 805 Ohashi, Y, Kawashima, S, Hirata, Ki, et al. Hypotension and reduced nitric oxide-elicited vasorelaxation in transgenic mice overexpressing endothelial nitric oxide synthetase. *J Clin Invest* 1998; 102:2061.
- 806 Munzel, T, Kurz, S, Rajagopalan, S, et al. Hydralazine prevents nitroglycerin tolerance by inhibiting activation of a membrane-bound NADH oxidase. A new action for an old drug. *J Clin Invest* 1996; 98:1465.
- 807 Heitzer, T, Just, H, Brockhoff, C, et al. Long-term nitroglycerin treatment is associated with supersensitivity to vasoconstrictors in men with stable coronary artery disease: Prevention by concomitant treatment with captopril. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:83.
- 808 Parker, JO, Parker, JD. Neurohormonal activation during nitrate therapy: A possible mechanism for tolerance. *Am J Cardiol* 1992; 70:93B.
- 809 Kim, D, Rybalkin, SD, Pi, X, et al. Upregulation of phosphodiesterase 1A1 expression is associated with the development of nitrate tolerance. *Circulation* 2001; 104:2338.
- 810 Hebert, D, Lam, JY. Nitroglycerin rebound associated with vascular, rather than platelet, hypersensitivity. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2311.
- 811 Azevedo, ER, Schofield, AM, Kelly, S, Parker, JD. Nitroglycerin withdrawal increases endothelium-dependent vasomotor response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:505.
- 812 Freedman, SB, Daxin, BV, Noyce, D, Kelly, DT. Intermittent transdermal nitrates do not improve ischemia in patients taking beta blockers or calcium antagonists. Potential role of rebound ischemia during the nitrate-free period. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:349.
- 813 Parker, JD, Parker, AB, Farrell, B, Parker JO. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy: Decreased anginal threshold during the nitrate-free interval. *Circulation* 1995; 91:973.
- 814 Parker, JO, Amies, MH, Hawkinson, RW, et al. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in angina pectoris: Clinically effective without tolerance or rebound. *Circulation* 1995; 91:1368.

- 815 Thadani, U, Maranda, CR, Amsterdam, E, et al. Lack of pharmacologic tolerance and rebound angina pectoris during twice-daily therapy with isosorbide-5-mononitrate. *Ann Intern Med* 1994; 120:353.
- 816 Gori, T, Burstein, JM, Ahmed, S, et al. Folic acid prevents nitroglycerin-induced nitric oxide synthase dysfunction and nitrate tolerance: a human in vivo study. *Circulation* 2001; 104:1119.
- 817 Parker, JO, Parker, JD, Caldwell, RW, et al. The effect of supplemental L-arginine on tolerance development during continuous transdermal nitroglycerin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1199.
- 818 Gogia, H, Mehra, A, Parikh, et al. Prevention of tolerance to hemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1575.
- 819 Watanabe, H, Kakihana, M, Ohtsuka, S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental vitamin E on attenuation of the development of nitrate tolerance. *Circulation* 1997; 96:2545.
- 820 Watanabe, H, Kakihana, M, Ohtsuka, S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the preventive effect of supplemental oral vitamin C on attenuation of development of nitrate tolerance. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1323.
- 821 Watanabe, H, Kakihana, M, Ohtsuka, S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of ascorbate on the preventive effect of nitrate tolerance in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998; 97:886.
- 822 Watanabe, H, Kahihana, M, Ohtsuka, S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of carvedilol on the prevention of nitrate tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1194.
- 823 Watanabe, H, Kahihana, M, Ohtsuka, S, et al. Preventive effects of carvedilol on nitrate tolerance-A randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study between carvedilol and arotinolol. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1201.
- 824 May, DC, Popma, JJ, Black, WH, et al. In vivo induction and reversal of nitroglycerin tolerance in human coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 317:805.
- 825 Munzel, T, Holtz, J, Mulsch, A, et al. Nitrate tolerance in epicardial arteries or in the venous system is not reversed by N-acetyl cysteine in vivo, but tolerance-independent interactions exist. *Circulation* 1989; 79:188.
- 826 Katz, RJ, Levy, WS, Buff, L, Wasserman, AG. Prevention of nitrate tolerance with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1991; 83:1271.
- 827 Dakak, N, Makhoul, N, Frugelman, MY, et al. Failure of captopril to prevent nitrate tolerance in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66:608.
- 828 Cotter, G, Metzkor-Cotter, E, Kaluski, E, et al. Usefulness of losartan, captopril, and furosemide in preventing nitrate tolerance and improving control of unstable angina. *Am J Cardiol* 1998; 82:1024.

- 829 Parker, JD, Parker, AB, Farrell, B, et al. Effects of diuretic therapy on the development of tolerance to nitroglycerin and exercise capacity in patients with chronic stable angina. *Circulation* 1996; 93:691.
- 830 Lee G, Mason DT, DeMaria, AN. Effects of long-term oral administration of isosorbide dinitrate on the antianginal response to nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1978; 41:82.
- 831 Rasler, FE. Ineffectiveness of sublingual nitroglycerin in patients with dry mucous membranes. *N Engl J Med* 1986; 314:181.
- 832 Bailie, GR, Kay, EA. Patients' knowledge of sublingual glyceryl trinitrate. *BMJ* 1988; 297:32.
- 833 Thadani, U, Fung, H, Darke, AC, Parker, JO. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: Comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol* 1982; 49:411.
- 834 Parker, JO, Farrell, B, Lahey, KA, Moe, G. Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *N Engl J Med* 1987; 316:1440.
- 835 Bassan, MM. The daylong pattern of the antianginal effect of long-term three times daily administered isosorbide dinitrate. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:936.
- 836 Thadani, U, Prasad, R, Hamilton, SF, et al. Usefulness of twice-daily isosorbide-5-mononitrate in preventing development of tolerance in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 60:477.
- 837 Parker, JO. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993; 72:871.
- 838 Glasser, SP, and the IMDUR Study Group. Effect of extended-release isosorbide mononitrate one hour after dosing in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80:1546.
- 839 Parker, JO, Fung, H. Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1984; 54:471.
- 840 Steering Committee, Transdermal Nitroglycerin Cooperative Study. Acute and chronic antianginal efficacy of continuous twenty-four-hour application of transdermal nitroglycerin. *Am J Cardiol* 1991; 68:1263.
- 841 Pepine, CJ, Lopez, LM, Bell, DM, et al. for the TIDES-II Investigators. Effects of intermittent transdermal nitroglycerine on occurrence of ischemia after patch removal: results of the Second Transdermal Intermittent Dosing Evaluation Study (TIDES-II). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:955.
- 842 Sitges, M, Bosch, X, Sanz, G. Eficacia de los bloqueadores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa en los síndromes agudos coronarios. *Rev Esp Cardiol*;53:422.

ANEXO I:
Relación de centros e investigadores participantes en este estudio:

- 1 Hospital 12 de Octubre, Madrid: M. Alonso, J. Tascón, J. Andreu, A. Albarrán y J. Hernández
- 2 Hospital Aire, Madrid: I. Rada
- 3 Hospital Amadora, Sintra: P. Abreu y J. Loreiro
- 4 Hospital Candelaria, Tenerife: H. Pérez
- 5 Hospital Centro Hospitalar, Coimbra: A. Leitao Marqués, V. Matos y H. Oliveira
- 6 Hospital Centro Hospitalar, Gaia: V. Gama, P. Braga y M. Gonsálvez
- 7 Hospital Centro Médico Sant Jordi, Barcelona: M. Uson
- 8 Hospital Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, Barcelona: E. Esplugas, A. Cequier, J. Mauri y F. Jara
- 9 Hospital Civil de Basurto, Bilbao: J.M. Aguirre, J. Urrencoetxea, E. Rodríguez y J. Faus
- 10 Hospital Clínic, Barcelona: A. Betriu, A. Serra y M. Masotti
- 11 Hospital Clínica la Luz, Madrid: I. Rivera
- 12 Hospital Clínica Universitaria, Pamplona: J. Calabuig y D. Martínez-Caro
- 13 Hospital Clínico Universitario, Valladolid: F. Fernández-Avilés, J. Alonso, J.M. Durán y F. Gimeno Ramos
- 14 Hospital Clínico, Valencia: L. Insa, J. Sanchis y J. Salvador
- 15 Hospital Cruces, Bilbao: A. Oñate, R. Inguanzo, J. Alcibar y N. Peña
- 16 Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid: A. Iñiguez, F. Navarro, M. Córdoba y R. Ibargollin
 Hospital García de Orta, Almada: H. Pereira
- 17 Hospital 12 de Octubre, Madrid: M. Alonso, J. Tascón, J. Andreu, A. Albarrán y J. Hernández
- 18 Hospital Aire, Madrid: I. Rada
- 19 Hospital Amadora, Sintra: P. Abreu y J. Loreiro
- 20 Hospital Candelaria, Tenerife: H. Pérez
- 21 Hospital Centro Hospitalar, Coimbra: A. Leitao Marqués, V. Matos y H. Oliveira
- 22 Hospital Centro Hospitalar, Gaia: V. Gama, P. Braga y M. Gonsálvez
- 23 Hospital Centro Médico Sant Jordi, Barcelona: M. Uson
- 24 Hospital Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, Barcelona: E. Esplugas, A. Cequier, J. Mauri y F. Jara

- 25 Hospital Civil de Basurto, Bilbao: J.M. Aguirre, J. Urrencoetxea, E. Rodríguez y J. Faus
- 26 Hospital Clínic, Barcelona: A. Betriu, A. Serra y M. Masotti
- 27 Hospital Clínica la Luz, Madrid: I. Rivera
- 28 Hospital Clínica Universitaria, Pamplona: J. Calabuig y D. Martínez-Caro
- 29 Hospital Clínico Universitario, Valladolid: F. Fernández-Avilés, J. Alonso, J.M. Durán y F. Gimeno Ramos
- 30 Hospital Clínico, Valencia: L. Insa, J. Sanchis y J. Salvador
- 31 Hospital Cruces, Bilbao: A. Oñate, R. Inguanzo, J. Alcibar y N. Peña
- 32 Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid: A. Iñiguez, F. Navarro, M. Córdoba y R. Ibargollin
- 33 Hospital García de Orta, Almada: H. Pereira
- 34 Hospital General de Asturias, Oviedo: C. Moris, A. Cortina y J.L. Lambert
- 35 Hospital General de Galicia, Santiago: C. Amaro, C. Iglesias, F. Fernández y R. Rodríguez-Juanatey
- 36 Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid: E. García, J. Soriano, J. Elizaga, J. Botas y J.L. Delcán
- 37 Hospital General Universitario, Alicante: V. Mainar, P. Bordes y J. Cabello
- 38 Hospital General, Valencia: F. Pomar, A. Quesada y E. Pérez
- 39 Hospital Gómez Ulla, Madrid: E. García y V. Fernández-Vallejo
- 40 Hospital Hemodinámica Bizkaia, Bilbao: J.M. Aguirre, J. Urrencoetxea, E. Rodríguez y J. Faus
- 41 Hospital Hemodinámica Gipuzkoa, San Sebastián: J.L. Ubago
- 42 Hospital Infanta Cristina, Badajoz: A. Merchan, J.R. López-Mínguez y F. Alonso
- 43 Hospital Juan Canalejo, A Coruña: N. Vázquez
- 44 Hospital La Fe, Valencia: R. Cebolla, A. Rincón, V. Palacios y P. Morillas
- 45 Hospital Marqués de Valdecilla, Santander: T. Colman, J. Zueco y A. Figueroa
- 46 Hospital Meixoeiro-MEDTEC, Vigo: J. Pasalodos, R. Ruiz, P. Canela, R. Mantilla y E. Ponce
- 47 Hospital Miguel Servet, Zaragoza: C. Alonso, I. Calvo y J.A. Diarte
- 48 Hospital Navarra, Pamplona: R. Lezaun
- 49 Hospital Policlínica Miramar, Palma de Mallorca: A. Merino
- 50 Hospital Princesa, Madrid: M. Gómez Recio, C. Romero Tejero y L. Martínez Elbal
- 51 Hospital Puerta del Mar, Cádiz: M. Sancho, G. Calle y R. Arana
- 52 Hospital Ramón y Cajal, Madrid: J. Pey
- 53 Hospital San Antonio, Porto: E. Carballo y J. Paulino

- 54 Hospital Sant Pau, Barcelona: J.M. Auger, V. Martí y J. García
- 55 Hospital Santa Cruz, Lisboa: R. Seabra Gomes
- 56 Hospital Santa María, Lisboa: J. Oliveira, J. Correia da Cunha y H.M. Gabriel
- 57 Hospital Sao Joao, Porto: J. Mota García y J.C. Silva
- 58 Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca: A. Bethencourt, A. Gómez, R. Zayas y C. Expósito
- 59 Hospital Universidade, Coimbra: L. Providencia, E. Faria y V. Brandao
- 60 Hospital Universitario, Málaga: J.M. Hernández y J. Alonso
- 61 Hospital Universitario, Salamanca: I. Santos
- 62 Hospital Vall d'Hebron, Barcelona: I. Anibarro y J. Ángel
- 63 Hospital Virgen de la Salud, Toledo: J. Moreu
- 64 Hospital Virgen de las Nieves, Granada: R. Melgares, J.A. Ramírez y J.A. Romero
- 65 Hospital Virgen del Rocío, Sevilla: J.A. Fournier, J.A. Cortacero y A. Sánchez
- 66 Hospital Virgen Macarena, Sevilla: J. Cubero, J. Calderón, D. Naranjo y F. Marcos

ANEXO II: Abreviaturas

AAS	Ácido Acetil Salicilico
ACC	American College of Cardiology
ACT	Tiempo de coagulación activada (activated clotting time)
ACTP	Angioplastia coronaria transluminal percutánea.
ADP	adenosina difosfato
AE	Acontecimiento adverso
AHA	American Heart Association
AT	Trombosis Aguda del Stent:
AV	Aurículo-ventricular
BOOP	Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa
CABG	Cirugía de revascularización aortocoronaria.
CCS	Sociedad Cardiovascular Canadiense
CPK	Creatinfosfocinasa.
CRF	Formulario de recogida de datos que contiene todos los datos del paciente relacionados con el ensayo
PCR	Proteína C-reactiva
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EDCF	Factor contráctil prostanoide derivado del endotelio
EGF	Factor de crecimiento derivado del endotelio
ERDF	Factor de relajación derivado del endotelio
FDA	Food and drugs administration
FE:	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
GP IIb/IIIa	glucoproteínas IIb/IIIa
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio.
IC	Intervalo de confianza
ICUS	Ultrasonidos intracoronarios
IM	Infarto de miocardio

INR	Índice normalizado relativo
ISDN	Dinitrato de isosorbide
ISMN	Mononitrato de isosorbide
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MACE	Acontecimiento cardiaco adverso mayor (Major Adverse Cardiac Events): Muerte, IM o revascularización coronaria (ACTP o Pontaje quirúrgico).
MVO2:	Consumo de oxígeno del miocardio.
NHLBI	Nacional Heart Lung and Blood
NTG	Nitroglicerina
NYHA	New York Heart Association
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
QCA:	Angiografía coronaria cuantitativa
RPM	Revoluciones por minuto
RR	Riesgo relativo
RVT	Revascularización sobre el vaso previamente tratado.
TGF	Activador tisular del plasminógeno
TIA	Accidente isquémico cerebral transitorio
TTP-HUS	Síndrome hemolítico urémico con púrpura trombótica trombocitopénica
TXA2	Tromboxano AII
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

ANEXO III: Definiciones

Acontecimiento adverso	Cualquier acontecimiento no deseable que le ocurra al paciente durante la investigación clínica, se considere o no relacionado con el producto en la investigación.
Acontecimiento Adverso Serio	Episodio que resulta fatal, amenazante para la vida, incapacitante o conlleva una prolongación de la hospitalización.
Acontecimientos finales	Se consideró como acontecimiento final principal en este estudio la presencia de cualquiera de las siguientes complicaciones mayores: fallecimiento por cualquier causa, IAM, o necesidad de revascularización sobre el vaso tratado (RVT), bien mediante nueva ACTP o con revascularización quirúrgica (MACE) en el transcurso de los 7 meses siguientes al implante del stent NIR.
Angina inestable	Para la definición de angina inestable se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología, en el sentido de considerar como angina inestable la presencia de angina de reciente comienzo (< un mes), la angina de esfuerzo progresiva, la angina de reposo y la angina postinfarto (< un mes del infarto).
Clasificación de la angina de la Sociedad Cardiovascular Canadiense(CCS)	<p>Clase 1: La actividad física habitual no causa angina. La angina ocurre con el esfuerzo intenso o prolongado en el trabajo o recreo, pero no al caminar o subir escaleras.</p> <p>Clase 2: Limitación ligera de la actividad habitual. La angina ocurre al caminar o subir escaleras de forma rápida, andando cuesta arriba, andando o subiendo escaleras tras las comidas, o con frío, o bajo presión emocional, o sólo durante unas horas tras despertarse. El paciente puede caminar más de dos manzanas en llano y subir un tramo de escaleras normales a un ritmo normal y en condiciones normales.</p> <p>Clase 3: Limitación marcada de la actividad habitual. El paciente no puede caminar una o dos manzanas en llano y subir un tramo de escaleras normales a ritmo normal y en condiciones normales esta actividad causa angina.</p> <p>Clase 4: Incapacidad de realizar cualquier tipo de actividad física sin molestias.</p>
Clasificación clínica de la Angina	<p>Clase A o Angina inestable secundaria: Una condición claramente identificada, extrínseca al lecho vascular coronario que ha intensificado la isquemia miocárdica, Ej., anemia, infección, fiebre, hipotensión, taquiarritmia, tirotoxicosis, hipóxia secundaria a fallo respiratorio,...</p> <p>Clase B o Angina inestable primaria: Angina inestable de causa coronaria.</p>

Clasificación de Braunwald de Angina Inestable	Clase C o Angina inestable postinfarto: Dentro de los 2 meses post infarto de miocardio documentado.
	Clase I: Instauración nueva, severa o angina acelerada. Pacientes con angina de duración inferior a 2 meses, severa o que ocurre tres o más veces al día, o angina marcadamente más frecuente y precipitada por un esfuerzo marcadamente menor. Ausencia de dolor en reposo en los 2 últimos meses.
	Clase II: Angina subaguda en reposo. Pacientes con 1 o más episodios de angina en reposo durante el mes anterior pero no en las últimas 48 horas.
	Clase III: Angina aguda en reposo. Pacientes con uno o más episodios de angina en reposo durante las últimas 48 horas.
Clasificación del tipo de lesiones (American Heart Association, AHA)	TIPO A: Lesión concéntrica de menos de 10 mm de longitud en un segmento no angulado (<45°) de acceso fácil y localización no ostial que no incluye ramas importantes. Sin calcificación significativa con contorno suave y ausencia de trombos. No completamente oclusiva.
	TIPO B: Lesión de 10 a 20 mm, excéntrica, de tortuosidad moderada hasta el segmento proximal. Angulación moderada (entre 45° y 90°). Localización ostial o en bifurcaciones que pueden ser protegidas. En moderada a severa calcificación de contornos irregulares. Pueden estar presentes trombos. Incluye oclusiones totales de menos de 3 meses de evolución.
	TIPO C: Enfermedad difusa con más de 2 cm de longitud. Tortuosidad importante en el segmento proximal. Segmentos angulados (más de 90°). Incapacidad para proteger ramas importantes. Pontaje quirúrgico venoso degenerado con lesiones friables. Puede incluir oclusiones totales de más de 3 meses de evolución.
Clasificación NIMBI de Disección (National Heart Lung and Blood Institute)	Tipo A; Área pequeña radiolúcida dentro de la luz del vaso que desaparece con el paso de contraste.
	Tipo B; Aparición de contraste paralelo a la luz del vaso y que desaparece con el paso de contraste.
	Tipo C; Disección que sobresale fuera de la luz del vaso y que persiste después del paso de contraste.
	Tipo D; Defecto de llenado en forma espiral con o sin lavado retrasado del contraste.
	Tipo E; Defecto de llenado persistente con lavado retrasado del contraste en la luz distal.
	Tipo F; Defecto de llenado acompañado de oclusión coronaria total Clasificación TIMI.

Clasificación TIMI	<p>TIMI 0: Ausencia de perfusión.</p> <p>TIMI 1: Perfusión mínima en que el contraste no logra opacificar el lecho vascular completo.</p> <p>TIMI 2: Perfusión parcial. El contraste opacifica el lecho vascular entero distal a la estenosis. Sin embargo, la velocidad de entrada y el lavado es más lento en el lecho coronario distal a la obstrucción que en áreas comparables de otros vasos.</p> <p>TIMI 3: Perfusión completa sin retraso en el llenado o en el lavado del contraste.</p>
Diabetes	Se consideró como diabetes cuando el paciente estaba diagnosticado de este factor de riesgo, tanto del tipo 1 como del tipo 2, siempre y cuando estuviese siendo tratado con insulina o con agentes orales.
Éxito angiográfico	Se consideró éxito angiográfico cuando se implantó adecuadamente el stent NIR y quedó una lesión residual < 30% por estimación visual en el segmento donde se situó el stent.
Éxito Clínico	Ausencia de Acontecimientos Clínicos Adversos Mayores (MACE) durante la hospitalización.
Experiencia del centro en el que se ha realizado la intervención	Se evaluó de acuerdo con el volumen de procedimientos realizados por centro y año, de la forma siguiente: grupo A (< 251 ACTP/año), grupo B (251-500 ACTP/año) y grupo C (> 500 ACTP/año).
Hipercolesterolemia	Se consideró como hipercolesterolemia el diagnóstico clínico de la misma en aquellos pacientes con este antecedente y que estaban recibiendo fármacos hipolipemiantes.
Hipertensión arterial (HTA)	Consiste en la elevación permanente de las cifras de presión arterial por encima de las consideradas como normales. Clásicamente se ha aceptado que el diagnóstico de HTA podía realizarse a partir de cifras tensionales superiores a 160/95 mm Hg.
Infarto de Miocardio (IM)	<p>Presencia súbita de al menos dos de los siguientes hechos:</p> <p>Dolor torácico/molestias durante al menos 30 minutos</p> <p>Desarrollo de nuevas ondas Q anormales en el ECG del paciente, de acuerdo con el Código de Minesota</p> <p>Elevación enzimática de la CK por encima del doble del valor límite superior normal con presencia de isoenzima CKMB.</p>
Infarto de miocardio	Se definió como infarto de miocardio (IM) la presencia de nuevas ondas Q con una elevación de la creatinfosfocinasa (CPK) de al menos dos veces el valor normal.

Lesión difusa	Se consideró que una lesión era difusa si la longitud de la lesión era ≥ 20 mm.
Lesión focal	Se consideró que una lesión era focal si la longitud de la lesión era menor o igual a 10 mm de longitud.
Lesión tubular	Se consideró que una lesión era tubular si la longitud de la lesión era de 11-19 mm.
Morbilidad	Se define como el número de acontecimientos que se producen por causa de una enfermedad, para una población determinada en un tiempo dado, usualmente un año.
Mortalidad	Se define por el cociente del número de muertes que aparecen en una población durante un tiempo dado (usualmente un año) respecto del número de personas que componen esta población determinada.
Muerte	Todas las muertes se consideran cardiacas a no ser que se demuestre lo contrario.
Oclusión aguda del stent	Se definió como la demostración angiográfica durante la hospitalización de una obstrucción completa del segmento donde se había implantado el stent.
Oclusión subaguda trombótica del stent	Cuando ocurre cualquiera de los siguientes hechos durante > 24 horas y < 10 días post implantación del stent: documentación angiográfica de una oclusión completa o casi completa (flujo TIMI 0 ó 1) en una arteria tratada previamente con éxito (flujo TIMI 3 inmediatamente tras la implantación del stent y ausencia de estenosis del diámetro relevante) documentación angiográfica de un trombo que limita el flujo (flujo TIMI 1 ó 2) en arteria tratada previamente con éxito (flujo TIMI 3 inmediatamente tras la implantación del stent y ausencia de estenosis del diámetro relevante)
Recoil	Como consecuencia de la angioplastia se produce una expansión significativa de la pared vascular, pero inmediatamente a continuación del desinflado aparece una pérdida de la expansión alcanzada por recuperación elástica de la pared del vaso. A este fenómeno se le ha llamado recoil.
Restenosis angiográfica	Se definió como la presencia de una estenosis angiográfica en el segmento previamente tratado $> 50\%$ del diámetro de referencia.
Trombo intracoronario	Presencia de un defecto de llenado dentro de la luz arterial, visible en múltiples proyecciones y que no contiene calcio, o persistencia de medio de contraste dentro de la luz, ni tampoco embolización visible de material intraluminal distalmente.

Trombosis Aguda del Stent

La presencia de cualquiera de los siguientes acontecimientos durante <24 horas post implantación del stent:

Angiografía de una oclusión completa o casi completa (flujo TIMI 0 ó 1) de una arteria tratada previamente con éxito (flujo TIMI 3 inmediatamente después del implante del stent y ausencia de estenosis del diámetro relevante),

Angiografía de un trombo que limita el flujo (flujo TIMI 1 ó 2) en una arteria tratada previamente con éxito (flujo TIMI 3 inmediatamente después del implante del stent y ausencia de estenosis del diámetro relevante)

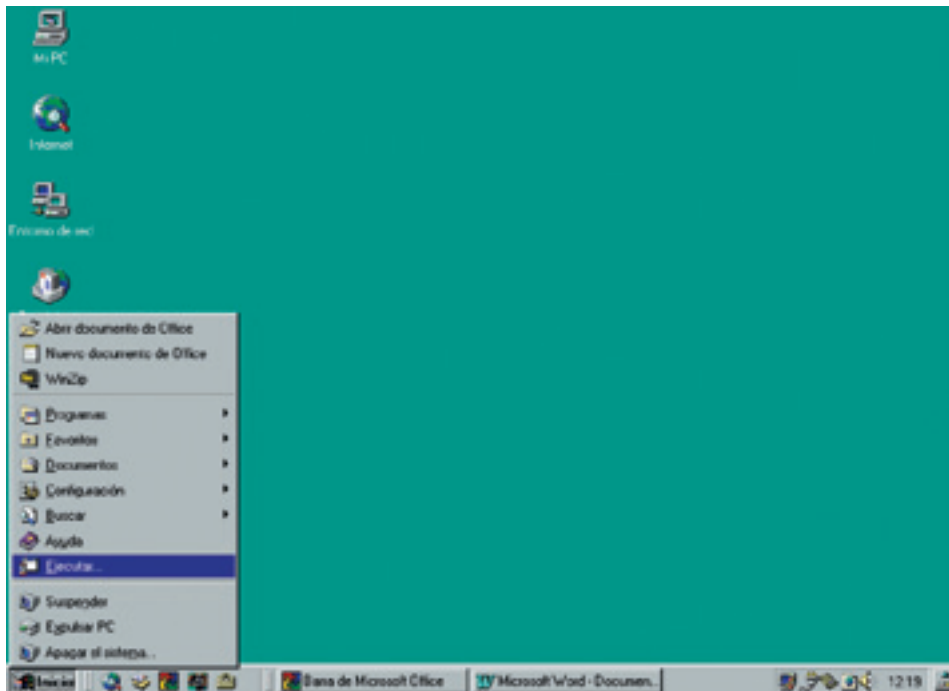
ANEXO IV: Programa informático de recogida de datos

El programa se encuentra en el CD adjunto.

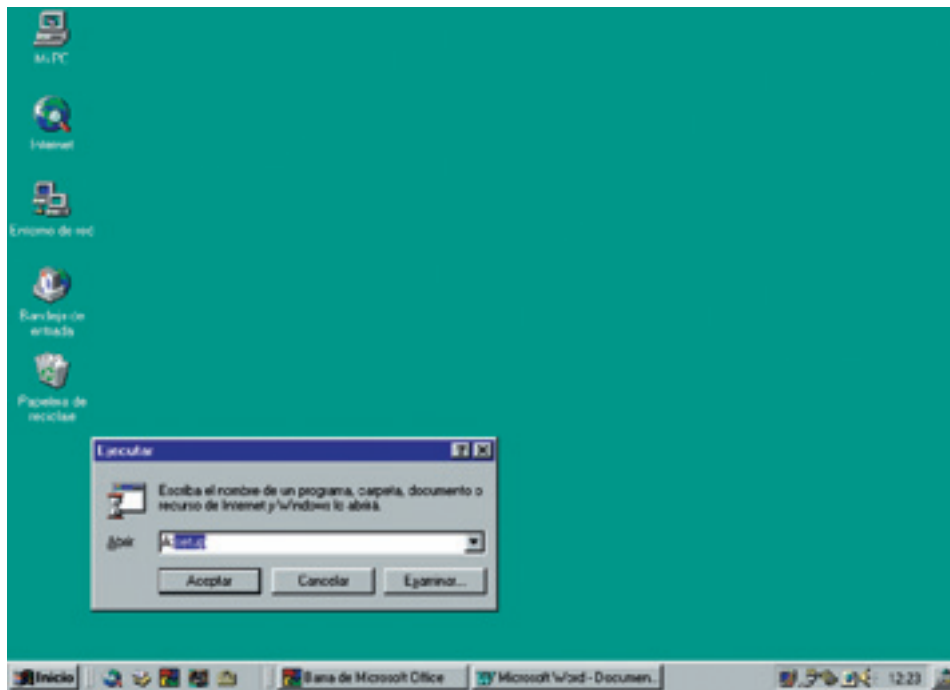
A continuación se especifican las instrucciones de instalación.

Para iniciar la instalación del Registro NIR stent se deben seguir los siguientes pasos:

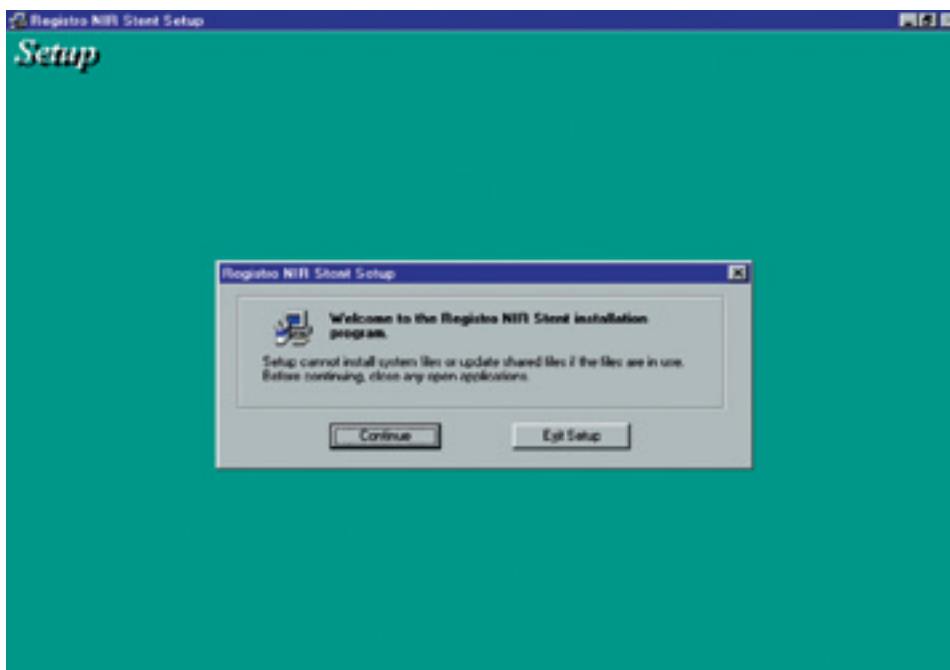
- Coloque el disco de instalación del Registro NIR stent en la disquetera y pulse siguiente.
- Abrir el botón de “Inicio”.



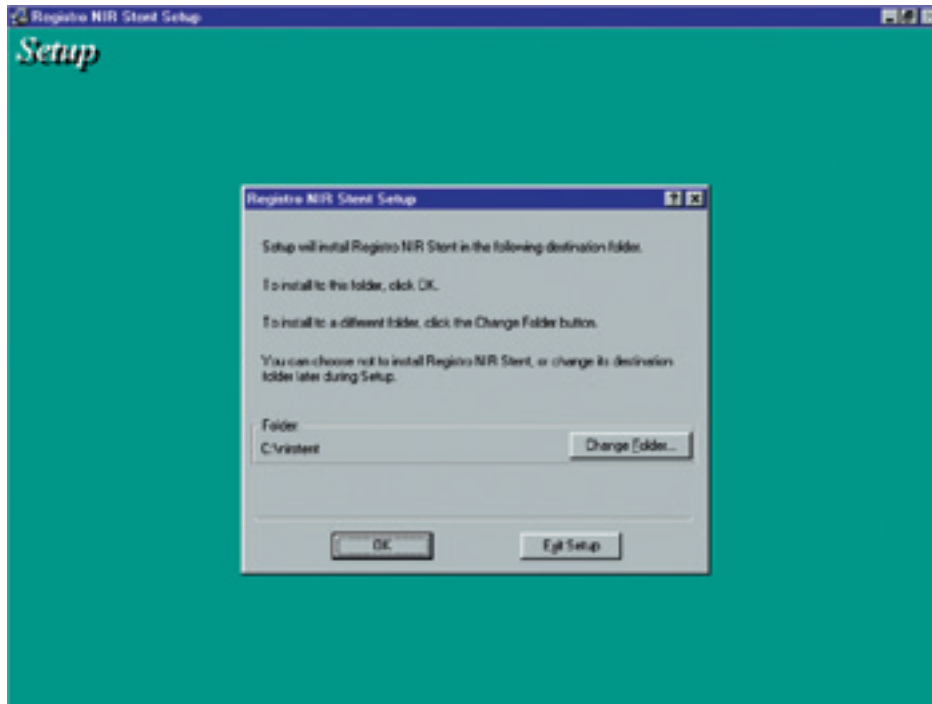
- Escoger la opción “Ejecutar”.



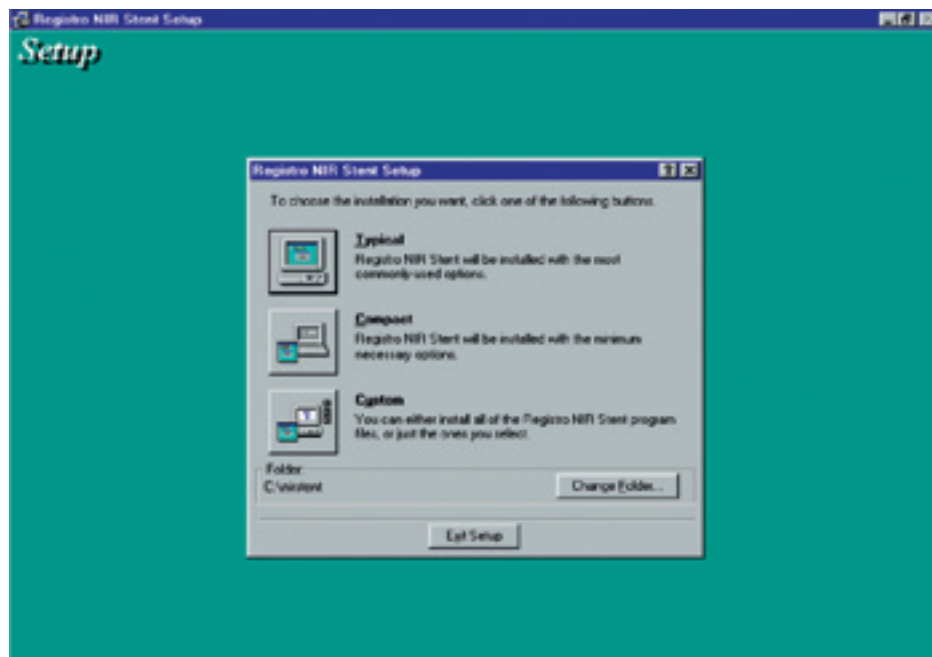
Escriba la orden "A:\setup.exe". Pulse "Aceptar".



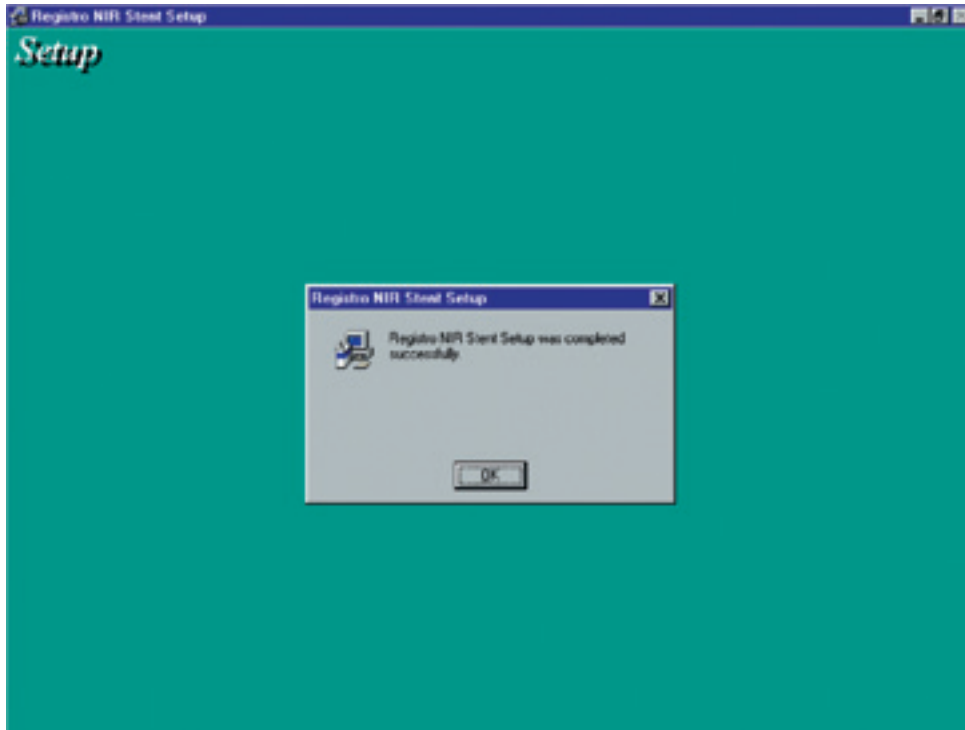
Aparecerá la pantalla de presentación de la instalación. Pulsar "Continuar".



El programa le ofrecerá que el Registro NIR stent se instale en su disco duro en el directorio C:\nirstent. Pulse “OK”.



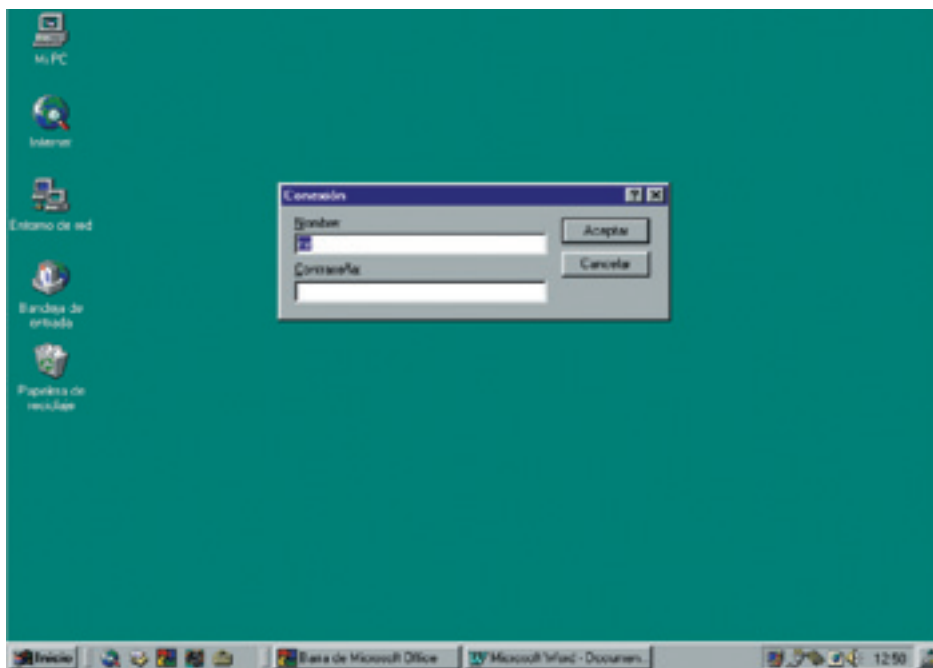
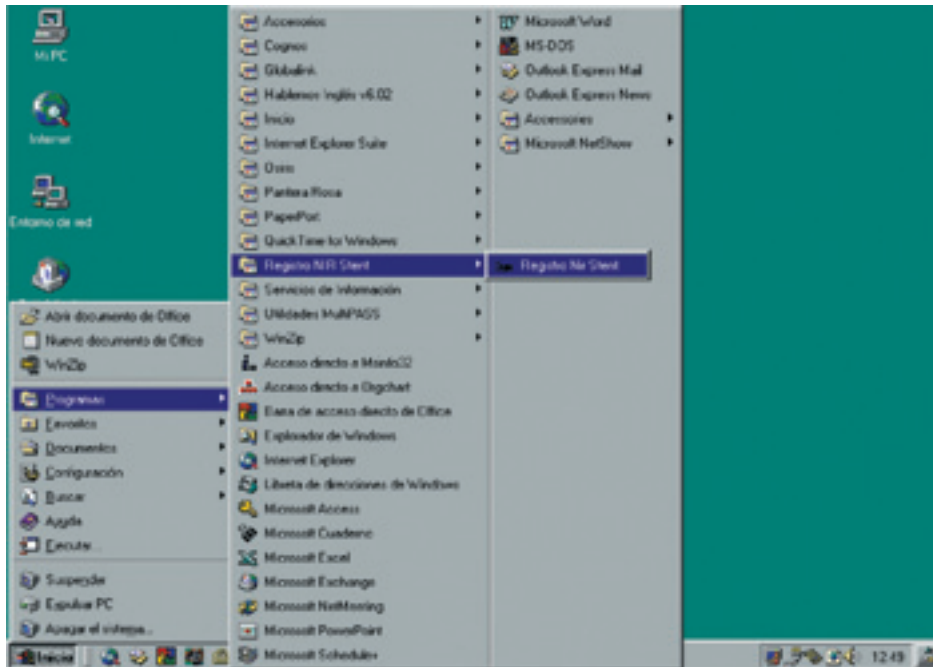
Pulse el botón que selecciona la instalación “Típica”.



El programa le dirá que el Registro NIR stent se ha instalado correctamente. Pulse el botón "OK".

Instrucciones de uso del registro NIR stent

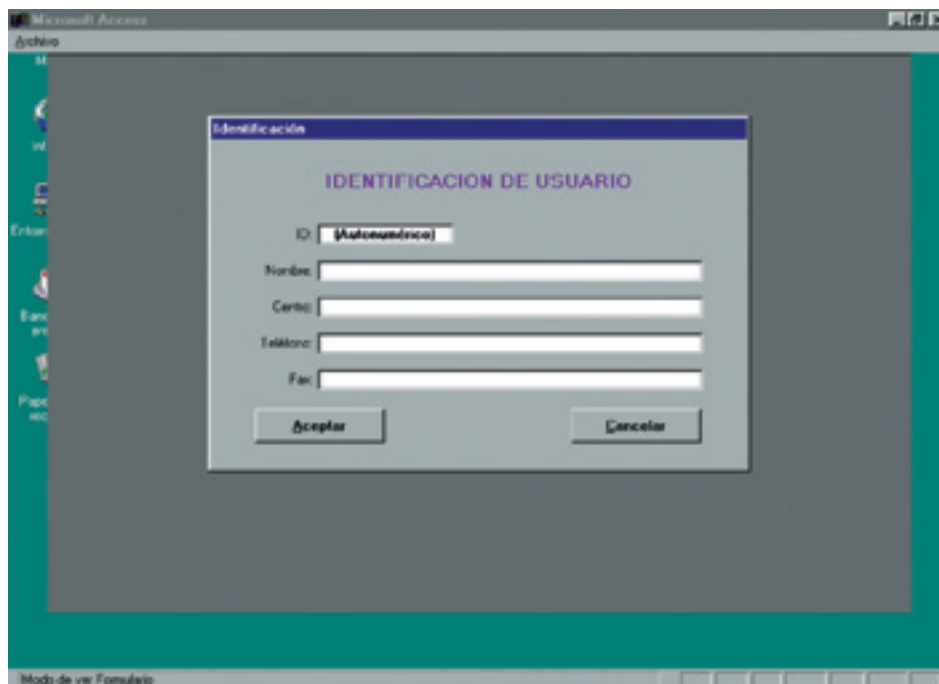
A partir de la instalación del Registro NIR stent, su pantalla de inicio dispone de una nueva orden “Registro NIR stent”. Seleccione “Registro NIR stent”



El código de conexión es “Nombre”: NIR, dejando la contraseña en blanco.



La primera vez que lo abre aparece la descripción del protocolo del Registro NIR stent, con las definiciones, las normas de publicación y los compromisos de los investigadores. Lea atentamente y si está de acuerdo pulse “Acepto el compromiso”.



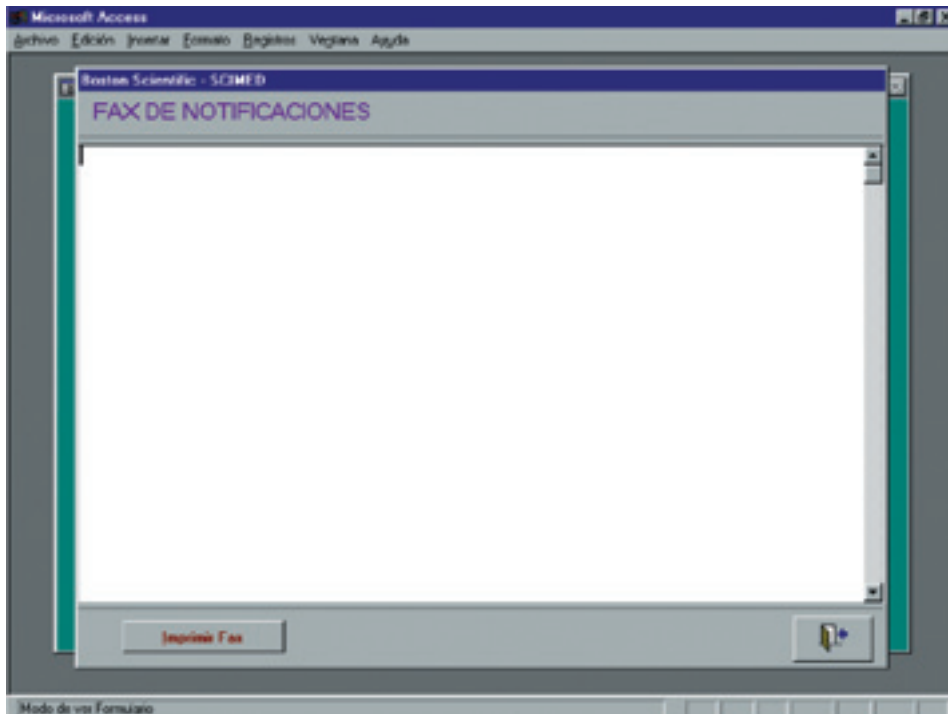
Luego, se le pide que introduzca los datos que lo identificarán como investigador, por lo tanto, introduzca cuidadosamente la información solicitada.



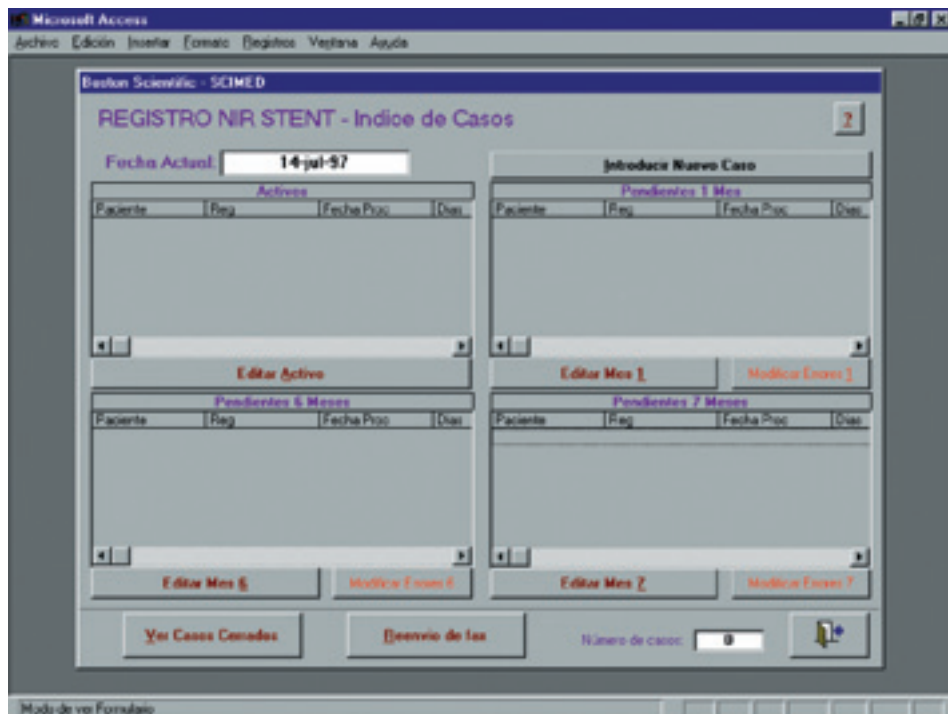
Esta es la pantalla por la que normalmente accederá al registro NIR stent.



El botón “Objeto del estudio” representa una declaración de los principios que nos mueven a realizar este registro.



El botón de “Redacción de FAX para notificaciones” le permite escribirnos en relación a los temas del estudio.



El botón de “Comienzo de la aplicación” le permite entrar en las pantallas de registro de datos. Además, esta pantalla le muestra los pacientes incluidos. Pueden incluirse un máximo de 25 pacientes, luego es necesario un código de ampliación.

Microsoft Access
Archivo Edición Inserta Formato Registro Ventana Ayuda

Boston Scientific - SCIMED

REGISTRO NIR STENT - Identificación

Nº Registro: [Automático] 2

Iniciales Paciente: []

Nacimiento: []

Fecha Procedimiento: 14/07/07

Localización PTCA previa: []

Localización CABG previo: []

IM Previo: NO Más de 7 días

Tabaquismo HTA Diabetes Hipercolesterolemia Anemia

Sexo: Varón Mujer Hemograma Anormal

Criterios Inclusión/Exclusión: NO CUMPLE EXCLUSIONES

Resultado Test de Isquemia: Positivo NO Conspiente NO Realizado

Ergometría: Positivo ECG o Clínica NO Conspiente NO Realizado

Otro Test Isquemia: MBI+ Eco Estres+

% Fracción de Ejecución: []

Enfermedad de: 1 Vaso 2 Vasos

Introducir: 0F 7F 8F 9F 10F

Mayor Catéter Guía utilizado: 6F 7F 8F 9F 10F

Medicación antes del ingreso: AAS Ticoprida IECA Antagonista del Calcio Nitro Betabloqueantes Estatinas

Modo de ver Formularios

Cuando seleccionamos el botón “Introducir nuevo caso” entramos en las ventanas de datos.

Microsoft Access
Archivo Edición Inserta Formato Registro Ventana Ayuda

Boston Scientific - SCIMED

REGISTRO NIR STENT - Criterios de Inclusión

Nº Registro: 1
Paciente: JRC

Presentación Clínica:

Angina inestable (B-surreal) (A-C, B-C)

Angina estable (CSS I, B, III)

Angina silenciosa con isquemia documentada

Datos Angiográficos (CONDICIONES NECESARIAS):

Enfermedad de 1 o 2 vasos susceptibles de revascularización

Diámetro de referencia de más de 2,75 mm

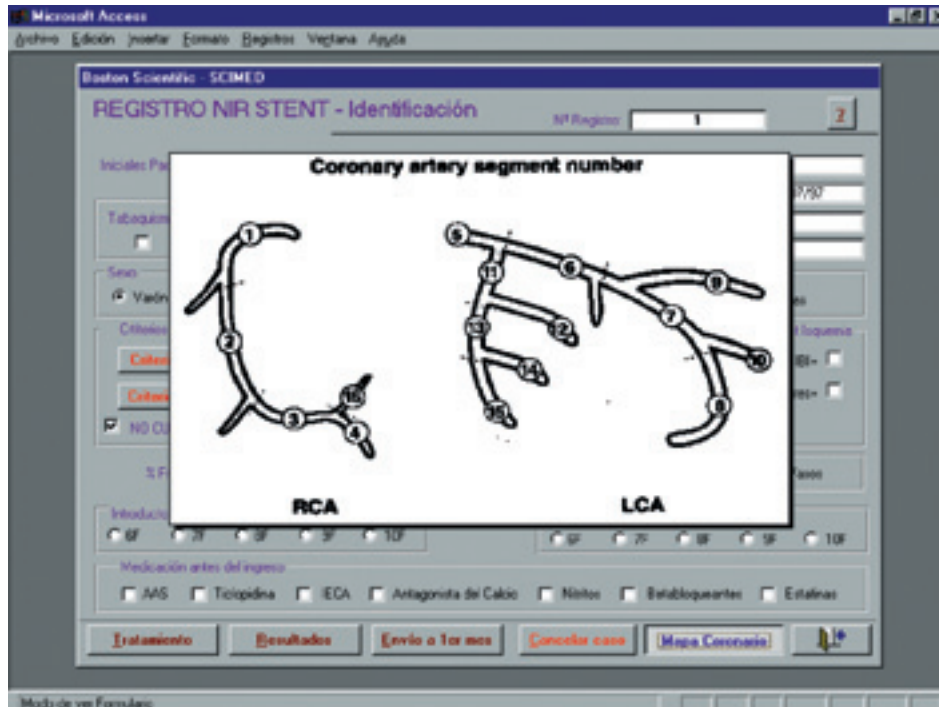
Intención de tratar con NIR Stent todas las lesiones

Modo de ver Formularios

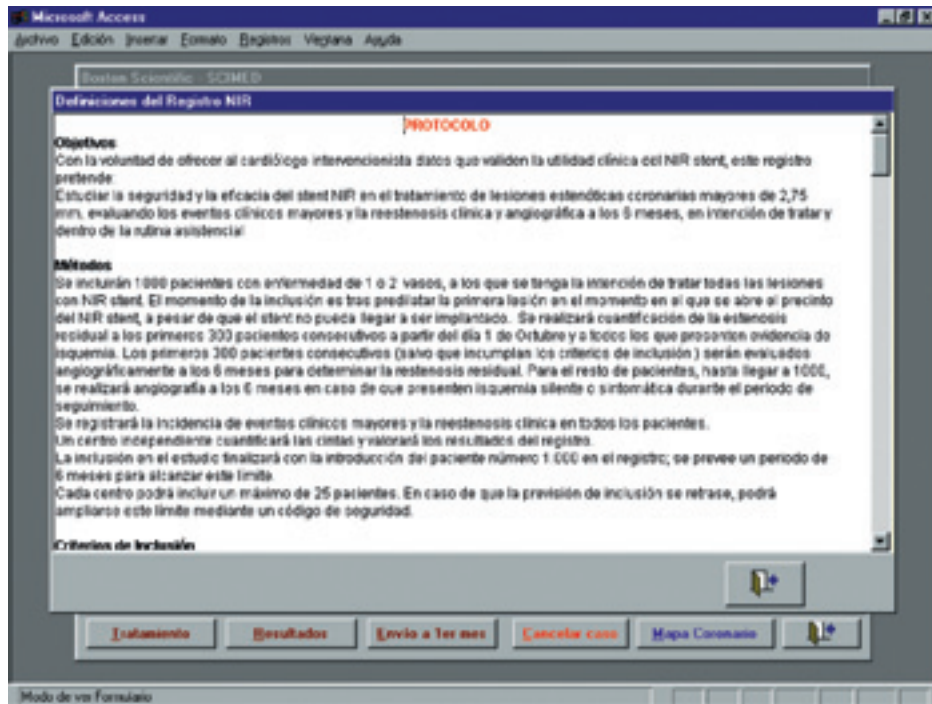
El botón “Criterios de inclusión” le ofrece una nueva pantalla. Deben señalarse las características de inclusión. Se debe optar por una de las tres primeras. Señalar las tres últimas es obligatorio para realizar la inclusión.



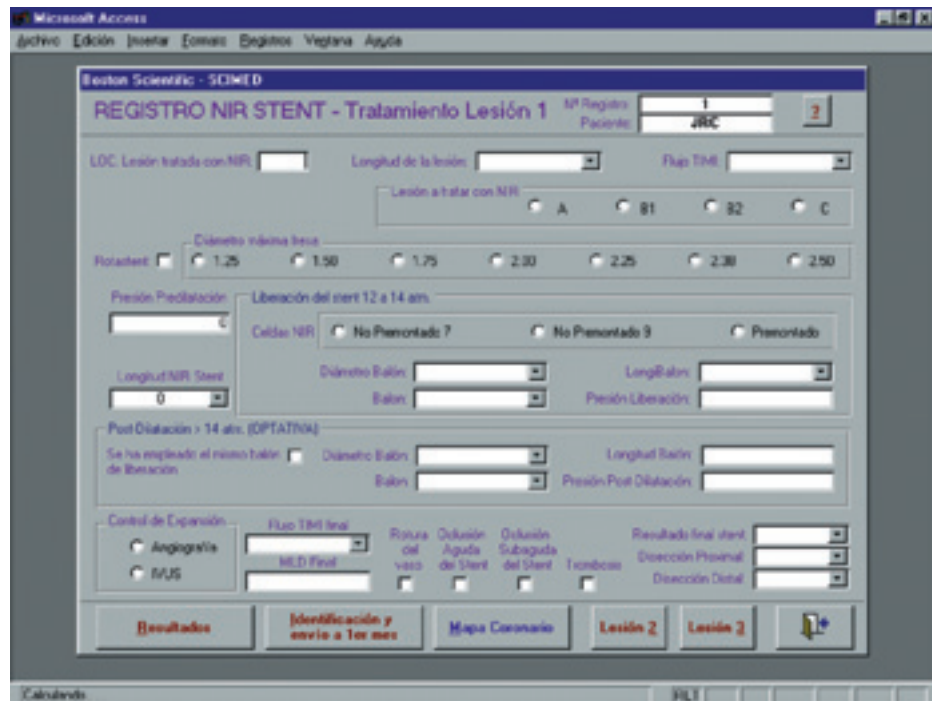
Puede consultar los criterios de exclusión pulsando el botón “Criterios de exclusión”. Es obligatorio señalar que el paciente no cumple ningún criterio de exclusión.



Dispone de un “Mapa Coronario” para señalar la numeración estandarizada por la que se identifica la localización de las lesiones.



.Además, dispone de un botón de ayuda que le permite ver el protocolo y las definiciones. Aparece oprimiendo el interrogante de la esquina superior derecha de la pantalla.



La pantalla de tratamiento de la lesión 1 permite señalar los parámetros propios de la primera lesión tratada y del NIR empleado. Aparecen preguntas sobre el resultado del stent. Pueden señalarse hasta tres lesiones tratadas con NIR.

Microsoft Access
Archivo Edición Insertar Formato Registros Vistas Ayuda

Boston Scientific - SCIMED

REGISTRO NIR STENT - Resultados

Nº Registro: 1
Paciente: JHC

Acontecimiento Adverso
Acontecimiento Adverso Sero

Acontecimientos Adversos Mayores (Fecha)

Infarto:
Pontaje:
Nueva ACTP:
Muerte Cardíaca:
Muerte NO Cardíaca:

Infarto de miocardio
CIMF Májimo:
CK Májimo:
Diagnóstico Clínico/ECG:

Complicaciones Hemorrágicas:

Medicación recomendada tras el alta

AAS Ticlopidina IECA Antagonista del Calcio Nitatos Betabloqueantes Estatinas

Resultado Global del Procedimiento

Excelente
 Bueno
 Insatisfactorio
 Malo

Medicación tras Procedimiento

Ticlopidina
 Acido acetil salicilico
 Fiebre
 Antitrombina K.
 Heparina

[Tratamiento] [Identificación y Alta] [Obtención de películas]

Calculando...

La pantalla de “Resultados” recoge los acontecimientos adversos, el resultado global del procedimiento y los aspectos farmacológicos.

Microsoft Access
Archivo Edición Insertar Formato Registros Vistas Ayuda

Boston Scientific - SCIMED

REGISTRO NIR STENT - Resultados

Nº Registro: 1
Paciente: JHC

OBTENCION DE PELICULAS

- Se realiza una angiografía coronaria antes y después del procedimiento de implante del stent y en el seguimiento a 6 meses. El segmento sobre el que se va a colocar el stent debe ser filmado en al menos dos proyecciones ortogonales. Se repetirán exactamente las mismas proyecciones en los angiogramas al final del procedimiento y en el seguimiento.
- Catéter guía filmado en vacío y en el centro de la pantalla. Administración de NTG/AC.
- Primera proyección, anotando angulaciones y procurando que la lesión aparezca también en el centro del monitor.
- Segunda proyección igual: catéter en vacío, lesión en el centro. Las proyecciones deben ser ortogonales, a diferir al menos de 30°
- Al final del procedimiento hacer las proyecciones sin la guía de angioplastia y si es posible con el mismo catéter guía.
- Repetir las mismas proyecciones administrando NTG/AC, filmado el catéter en vacío y en el centro antes de cada inyección.

Deberán usarse el mismo contraste a 37° así como las mismas dosis de nitroglicerina intracoronaria (0.1-0.3 mg) o dinitrato de isosorbido (1.3 mg)

Se usará la punta del catéter guía para calibrar y deberá por ello cortarse y ponerse en la caja de la película. Los angiogramas cuantitativos se analizarán off-line por el laboratorio del Hospital Gregorio Marañón.

La arteria tiene que estar bien contrastada, en película de 35 mm, a una velocidad de filmación de 25 imágenes/seg. campo 7 (3pa). Durante el seguimiento hay que seguir el mismo protocolo. No es posible la utilización de CD RCM. No pueden mezclarse mediciones con CMS

[Tratamiento] [Identificación y Alta] [Obtención de películas]

Modo de ver Formularios

Existe una ayuda que señala las condiciones de obtención de las películas.

Cuando, desde la pantalla de identificación remitimos el caso al seguimiento a un mes, y tras confirmación, cuando nos pregunta si estamos seguros, el paciente pasa al grupo pendiente de revisión al primer mes. En este momento se imprime automáticamente un FAX para el monitor del registro que debe ser remitido al número indicado. También se imprime una hoja para el paciente donde se señalan las fechas en las que deben realizar los controles.

En caso de error o de omisión de datos, la base debe ser completada. Existe un procedimiento para la corrección de errores, para lo que se precisan dobles códigos de seguridad (Investigador y Monitor). Solo es posible mediante comunicación telefónica directa.

La ventana de “Control al primer mes” incluye información sobre el ECG y hemograma. Se acepta contacto telefónico con el enfermo, pero tanto el ECG como el hemograma deben quedar incluidos en la historia clínica del enfermo.

Cuando se cierra el control al primer mes, se imprime automáticamente un FAX que debe remitirse al centro de control del estudio.

La hoja de control al sexto mes incluye los datos del seguimiento clínico y los que corresponden al seguimiento angiográfico. Se realizará cuantificación en un centro independiente de todos los pacientes con restenosis clínica y en los primeros 300 pacientes consecutivos a partir del primero de octubre. Al finalizar, se imprime un FAX de control que debe ser remitido al monitor de registro.

El estudio finaliza con el control al séptimo mes. Se imprime un FAX que debe ser remitido al monitor de registro.

Tras el periodo de seguimiento del último paciente incluido se debe remitir un disquete conteniendo toda la información para su tratamiento estadístico. El botón de exportación a disquete le permite almacenar la información en un disquete como copia de seguridad y obtener el report final del estudio.