

Actualización en cardiología intervencionista 2004

Rosa A. Hernández Antolín^a, Felipe Fernández-Vázquez^b,
Ramón López Palop^c y José Moreu Burgos^d

^aUnidad de Hemodinámica. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

^bUnidad de Hemodinámica. Servicio de Cardiología. Hospital de León. León. España.

^cUnidad de Hemodinámica. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

^dUnidad de Hemodinámica. Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

Los *stents* liberadores de drogas con su doble efecto mecánico y farmacológico son muy eficaces en prevenir la reestenosis, hecho ya conocido en lesiones favorables y que este año ha quedado confirmado también en lesiones de alto riesgo. El número de angioplastias coronarias sigue aumentando (10% anual) como consecuencia del tratamiento invasivo de los síndromes coronarios agudos, la implantación de programas de angioplastia primaria y el tratamiento de pacientes más complejos. El diagnóstico y eventual tratamiento de las placas vulnerables es ahora un nuevo reto.

La medicina regenerativa ha levantado grandes expectativas, y la investigación clínica ha precedido a la experimentación animal. De hecho, aspectos tan básicos como el tipo celular, su preparación, la vía de administración, el momento de aplicación o la medicación coadyuvante no están todavía aclarados; todavía están en discusión si las células aplicadas anidan o no en el tejido miocárdico. Con todo, la terapia celular se está aplicando ya y empiezan a aparecer los resultados de los primeros estudios.

Las prótesis aórticas percutáneas están en fase avanzada de investigación clínica. En cuanto a los dispositivos de reducción de la regurgitación mitral, acaban de iniciar su fase de aplicación en humanos por lo que tardarán más en incorporarse a la clínica. Los dispositivos de cierre están ya bien desarrollados técnicamente, pero falta perfilar su indicación en determinadas entidades y su efectividad en otras.

En el presente artículo se revisan estos y otros aspectos relevantes que durante este año han supuesto aportaciones de interés en el campo de la cardiología intervencionista.

Palabras clave: *Intervencionismo coronario. Stents. Stent con fármacos. Terapia regenerativa. Intervenciones valvulares.*

Update in Interventional Cardiology (2004)

Drug-eluting stents have both mechanical and pharmacological properties and are very effective in the prevention of restenosis. This feature, already known for favorable lesions, has been confirmed this year for high-risk lesions. The number of percutaneous coronary procedures steadily continues to increase as invasive strategy for acute coronary syndromes and primary angioplasty for acute myocardial infarction are being implemented in more centers, and more complex patients are now considered suitable for angioplasty. Diagnosis and treatment of vulnerable plaques is now a new challenge.

Regenerative medicine has raised great expectations, with clinical investigation running well before animal work in this field. Such basic features as cellular type, way of preparation and administration, best timing for application or adjuvant medication, are not still clear while evidence of seeding of implanted cells in myocardial tissue is still lacking. Nevertheless, cellular therapy is being applied in many centers around the world while initial clinical results have not been released yet.

Aortic valves for percutaneous implantation are in a well-advanced phase of clinical investigation. The role of devices to treat mitral regurgitation is under preclinical investigation; first human experiences have just started and more time will be required for these new devices to enter the clinical setting. Closure devices are technically well developed but its usefulness and indications in several clinical circumstances are still to be determined.

This article is a review of these and other relevant issues that during this year have represented significant advances in the field of interventional cardiology.

Key words: *Coronary intervention. Stents. Drug-eluting stents. Regenerative therapy. Valvular interventions.*

Correspondencia: Dra. R.A. Hernández Antolín.
Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.
Instituto Cardiovascular. Hospital Universitario San Carlos.
Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: rhernandez_antolin@hotmail.com

INTERVENCIONISMO CORONARIO

Stents

Los *stents* recubiertos, liberadores de fármacos o *stents* vasoactivos tienen, además de una función mecánica, un efecto farmacológico que atenúa la respues-

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico.
 ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.
 ACV: accidente cerebrovascular.
 CIA: comunicación interauricular.
 CIV: comunicación interventricular.
 FOP: foramen oval permeable.
 HBPM: heparina de bajo peso molecular.
 HNF: heparina no fraccionada.
 IVUS: ecocardiografía vascular coronaria.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 SCA: síndrome coronario agudo.
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
 TCI: tronco coronario izquierdo.

ta neointimal del vaso y reduce la tasa de reestenosis. Los *stents* recubiertos se componen de una plataforma metálica, un recubrimiento polimérico y un fármaco antiproliferativo. Los fármacos utilizados hasta el momento han sido agentes inmunosupresores (sirolimus, everolimus, ABT 578, tacrolimus), antineoplásicos (paclitaxel, QP2 y actinomicina D) y antiinflamatorios (dexametasona). En la actualidad, sólo hay 2 *stents* en el mercado, el *stent* Cypher® recubierto de rapamicina, comercializado en 2002, y el *stent* Taxus®, recubierto de paclitaxel, disponible desde el año 2003, y varios más están en vías de comercialización.

El sirolimus o la rapamicina es un antibiótico macrólido con propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas que inhibe las proteínas m-TOR, lo que aumenta el p27 que impide el paso de la célula de la fase G1 a la S. El estudio RAVEL¹ demostró, en 238 pacientes con lesiones de bajo riesgo, una reestenosis del 0 frente al 23% del *stent* convencional y una supervivencia libre de eventos a los 3 años del 85 y el 77%, respectivamente. Los estudios SIRIUS (S-SIRIUS² con 1.058 pacientes, E-SIRIUS³ con 352 pacientes y C-SIRIUS⁴ con 100 pacientes) incluyeron lesiones y pacientes de mayor riesgo, a pesar de lo cual la tasa de reestenosis (el 3 frente al 35%) y el número de eventos al año fue significativamente menor en el grupo de rapamicina. Ya en el «mundo real», el registro RESEARCH⁵ comparó a 508 pacientes tratados con *stent* Cypher® con un grupo histórico de pacientes tratados con *stent* convencional, y demostró una reducción en la revascularización del vaso dilatado al año (del 19 al 5,1%) en el grupo *stent* recubierto.

El paclitaxel es una droga antineoplásica que estabiliza los microtúbulos y bloquea la división celular. La administración de paclitaxel sin recubrimiento polimérico no dio buenos resultados. La administración de paclitaxel en polímero ha demostrado eficacia clínica en los estudios TAXUS. El estudio TAXUS II⁶ que in-

cluyó a 536 pacientes de bajo riesgo demostró una reducción significativa de la reestenosis a los 6 meses (del 19 al 3,5%). En el estudio TAXUS IV⁷, que incluyó a 1.314 pacientes de mayor riesgo, se observó un 8% de reestenosis a los 9 meses frente al 27% del grupo control, sólo el 3% necesitó revascularización repetida. Recientemente se han comunicado los resultados del TAXUS VI⁸, que incluyó lesiones de muy alto riesgo, sólo el 6,8% requirió revascularización repetida frente al 18,9% del grupo control. La efectividad de este *stent* en el «mundo real» ha sido confirmada en el registro WISDOM⁹ (778 pacientes) con resultados superponibles a los de los estudios TAXUS.

El everolimus es un inmunosupresor similar a la rapamicina. La seguridad y la eficacia de este fármaco administrado en polímero sobre un *stent* de acero inoxidable han sido demostradas en los estudios FUTURE I y II. Los estudios FUTURE III y IV evaluarán este fármaco en una plataforma de cromo-cobalto, cuya comercialización está prevista para el 2005.

El ABT 578 también pertenece a la familia de los «limus» con los que comparte el mismo mecanismo de acción. El registro ENDEAVOR I valoró el comportamiento del *stent* Endeavor® (*stent* de cromo-cobalto con polímero de fosforilcolina y ABT 578 como antiproliferativo) en 100 pacientes, de los cuales sólo 2 presentaron eventos al año. El estudio ENDEAVOR II valorará el mismo *stent* en poblaciones de mayor riesgo y permitirá la comercialización del *stent*. Los estudios ENDEAVOR III y IV compararán el *stent* Endeavor® con los ya comercializados Cypher® y Taxus®.

El *stent* Dexamet® (polímero de fosforilcolina liberador de dexametasona), el *stent* liberador de 17 beta-estradiol¹⁰ y el *stent* de tacrolimus se han estudiado en poblaciones pequeñas con buenos resultados; están pendientes estudios más grandes para su comercialización.

Hasta la actualidad no hay resultados de estudios que comparen de forma directa diversos tipos de *stents* recubiertos, y están pendientes los resultados del estudio REALITY que ha comparado los 2 *stents* actualmente comercializados.

Los stents recubiertos en lesiones de alto riesgo de reestenosis

Vasos pequeños. El estudio SVELTE (n = 101) incluyó vasos de 2,25 a 2,75 mm; se documentó una reestenosis del 6,3%, cifra muy inferior al 39% del grupo control del estudio SIRIUS. En el estudio SES-SMART, se aleatorizó a 257 pacientes a *stent* de sirolimus o convencional, con tasas de reestenosis del 9,8 y el 53%, respectivamente.

Lesiones largas. En el estudio TAXUS VI⁸ se incluyeron lesiones largas (media, 20,6 mm), y se observó

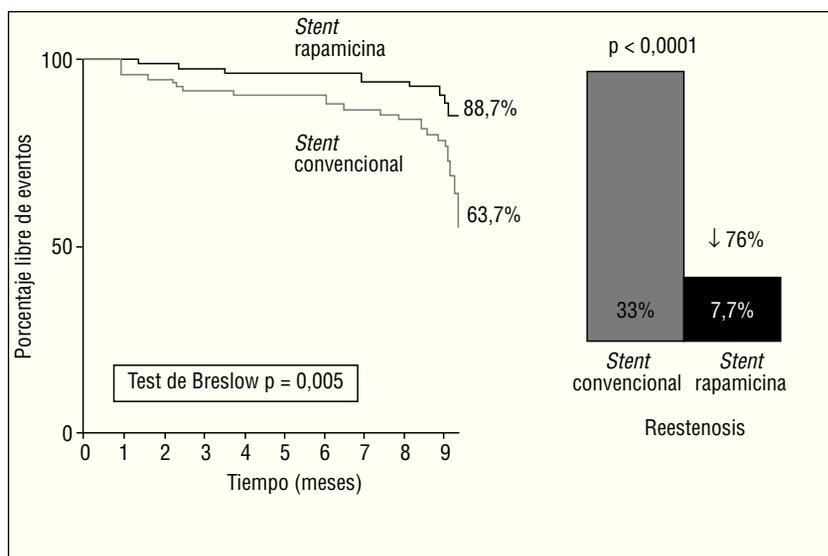


Fig. 1. Resultados del estudio DIABETES que comparó el *stent* convencional con el *stent* de rapamicina en una población de pacientes diabéticos. Izquierda: supervivencia libre de eventos mayores (muerte, infarto, re-ACP o cirugía) a los 9 meses de la angioplastia con *stent* convencional (gris) y con *stent* recubierto de rapamicina (negro). Derecha: tasa de reestenosis binaria con *stent* convencional (33%) y con *stent* recubierto de rapamicina (7,7%) en la misma población. ACP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.

una tasa de reestenosis del 9,1% en el grupo paclitaxel y del 32,9% en el grupo control.

Oclusiones totales. En el estudio SICTO, 25 pacientes tratados con *stent* de rapamicina tuvieron una tasa de revascularización repetida del 8%, cifra muy inferior a la observada con *stents* convencionales.

Reestenosis intra-stent. Los primeros resultados con los *stents* recubiertos no fueron muy favorables en el estudio de la reestenosis intra-*stent*¹¹. Sin embargo, en el estudio TROPICAL, que incluyó a 162 pacientes tratados con *stent* de rapamicina, la tasa de reestenosis fue del 9,7%, cifra muy inferior a la observada con los *stents* convencionales. En nuestro país están pendientes los resultados del estudio RIBS II.

Pacientes diabéticos. Los subgrupos de diabéticos de los estudios SIRIUS y TAXUS han mostrado resultados favorables, aunque con tasas de reestenosis superiores a las de los pacientes no diabéticos. El estudio DIABETES I¹² ha sido el primer estudio aleatorizado en comparar el *stent* convencional con el de rapamicina en una población de 160 pacientes diabéticos. Los resultados del estudio (fig. 1) demuestran una reducción del 76% en la tasa de reestenosis (del 33 al 7,7%) en los pacientes tratados con *stent* Cypher, así como una reducción significativa en los eventos clínicos. El registro DIABETES II valorará el comportamiento del *stent* Taxus® en diabéticos.

Bifurcaciones. En un estudio aleatorizado en 86 pacientes, la reestenosis del vaso principal (6 frente al 38%) y del vaso secundario (22,7 frente al 51%) fue menor con el *stent* recubierto que con el convencional. Actualmente, hay estudios en marcha para valorar la eficacia de los *stents* recubiertos utilizando la técnica

del *crushing* (aplastar el *stent* de la rama secundaria dentro de la principal).

Lesiones ostiales. En nuestro país, el grupo del Hospital Reina Sofía de Córdoba tiene unos excelentes resultados en la utilización del *stent* de rapamicina en lesiones ostiales del tronco coronario izquierdo.

Inconvenientes de los *stents* recubiertos de fármacos

El principal inconveniente que presentan los *stents* recubiertos es su precio. En un número anterior de esta Revista se publica un análisis de los costes y sus implicaciones para el sistema sanitario¹³. Su utilización en España, al menos en el año 2003, era todavía baja¹⁴, pero en los próximos años se generalizará su uso.

Aunque se ha sospechado que los *stents* recubiertos tenían una mayor tasa de oclusión, lo cierto es que del análisis de los estudios publicados no se extrae esa conclusión, ya que la tasa de oclusión aguda/subaguda es similar a la de los *stents* convencionales.

Con respecto a los efectos a largo plazo, se dispone del seguimiento a 3 años del estudio RAVEL, sin que se hayan observado complicaciones tardías. La posición anómala del *stent* y la aparición de zonas aneurismáticas han sido un hallazgo ecográfico (ecocardiografía vascular coronaria [IVUS]) sin aparente repercusión clínica.

Futuro de los *stents* coronarios

En el futuro, los *stents* farmacoactivos tendrán capacidad de administrar varios fármacos simultáneamente, que podrán ser liberados en momentos diferentes, a velocidad variable y dosis diferente, en diversas zonas del *stent*. Igualmente se podrá incorporar otras sustan-

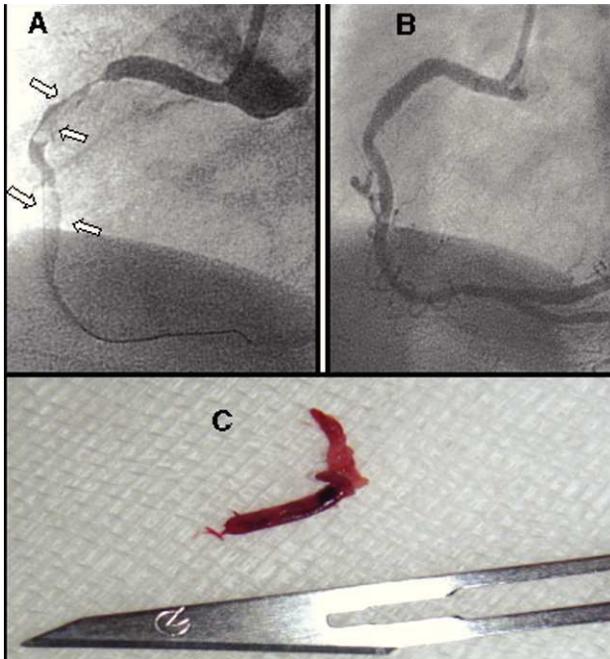


Fig. 2. A: angiografía coronaria de la coronaria derecha que muestra múltiples defectos de repleción compatibles con trombo. B: angiografía tras la utilización de un dispositivo de aspiración y la implantación de un *stent*. C: material aspirado con el catéter de trombectomía.

cias, como anticuerpos anti-CD34, que podrían acelerar la reendotelización.

Se está trabajando también en el desarrollo de *stents* reabsorbibles (magnesio) que, con propiedades mecánicas similares a los metálicos y capacidad de administrar fármacos, se reabsorban una vez cumplida su función. El *stent* biodegradable de ácido poli-l-láctico está actualmente en fase de estudio.

Dispositivos de trombectomía y protección distal

Los dispositivos de trombectomía y protección distal han presentado un importante crecimiento, tanto respecto de su desarrollo técnico como de su utilización¹⁴. El empleo de la angioplastia primaria como tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) y la estrategia invasiva temprana en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) han hecho más frecuente la presencia de trombos durante la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Todo ello ha impulsado la investigación de métodos para prevenir la embolización distal. Angelini et al¹⁵ demostraron que incluso en pacientes con angina estable se produce una embolización distal en más del 75% de los procedimientos. Los sistemas de protección distal, tanto ocluidores como de filtro, son eficaces para recoger material embólico¹⁶ (fig. 2), pero no han demostrado reducir la mortalidad ni otros eventos clínicos. El estudio EME-RALD¹⁷ aleatorizó a 501 pacientes con IAM sometidos

a ACTP primaria al empleo o no de un dispositivo de protección distal (Medtronic Guardwire Plus System). No se observaron diferencias significativas en la reperfusión electrocardiográfica, en la reperfusión tisular ni en el tamaño del infarto a pesar de recogerse material embólico en el 73% de los casos.

Con los dispositivos de trombectomía, tampoco existe evidencia de su beneficio clínico. Stone et al¹⁸, en un estudio con 797 pacientes y 839 lesiones (injertos degenerados o lesiones con alto contenido trombótico) que fueron aleatorizados al uso o no del dispositivo X-Sizer (ev3, Plymouth, Minnesota) no encontraron ventajas clínicas a corto ni largo plazo, aunque el número de infartos grandes post-ACTP fue menor en los pacientes tratados con el dispositivo. En otros estudios^{19,20}, la utilización de catéteres de trombectomía en el IAM se acompañó de un resultado angiográfico y una perfusión tisular mejores, si bien tampoco se observaron diferencias en los parámetros clínicos.

TERAPIA ANTIPLAQUETARIA/ANTITROMBÓTICA ASOCIADA AL INTERVENCIONISMO CORONARIO

Desde hace años se conoce la utilidad del ácido acetilsalicílico (AAS) como antiplaquetario barato y eficaz; de hecho, se aconseja su administración universal e indefinida a todo paciente con cardiopatía isquémica. No obstante, su efecto antiplaquetario es modesto y existen grandes variaciones en su efectividad. Recientemente se ha descrito que el 10-35% de los pacientes tratados con AAS no obtiene un efecto antiagregante suficiente («síndrome de resistencia a la aspirina»), situación que no se resuelve con un aumento de la dosis y que se acompaña de una peor evolución clínica²¹.

El clopidogrel en asociación con el AAS es el antiplaquetario más utilizado durante el intervencionismo coronario debido al mejor perfil farmacodinámico y a que produce menos efectos secundarios que la ticlopidina²²⁻²⁴. Sin embargo, bien por diferencias individuales en la absorción intestinal, en su biotransformación hepática o en la respuesta plaquetaria al fármaco, una dosis de carga de 300 mg no produce una inhibición adecuada en el 40% de los pacientes²⁵⁻²⁷. Cuando se administran 600 mg al menos 2 h antes del procedimiento²⁸, la antiagregación es más rápida y eficaz, y se reduce el número de pacientes con inhibición inadecuada. El estudio ISAR REACT²⁹ ha demostrado que, en pacientes de riesgo intermedio-bajo, la inhibición plaquetaria conseguida con el clopidogrel es tal que hace innecesaria la administración de abciximab. El tratamiento con clopidogrel ha de mantenerse al menos 1 mes tras la implantación de un *stent* convencional, 3-12 meses tras uno recubierto, 9-12 meses en pacientes con SCA y de forma indefinida en pacientes con puentes coronarios³⁰, diabetes o resistencia a la aspirina. Se ha

descrito una interacción con la atorvastatina³¹ que, sin embargo, no se ha confirmado en otros estudios³².

La heparina, tanto la no fraccionada (HNF) como la de bajo peso molecular (HBPM), es el antitrombótico usado habitualmente durante el intervencionismo coronario. Recientemente se han desarrollado otros antitrombóticos como el pentasacárido fondaparinux (inhibidor selectivo del factor Xa), que tiene una alta biodisponibilidad, vida media larga y ausencia de reacción cruzada con los anticuerpos inducidos por la heparina, y que está siendo evaluado en los estudios OASIS 5 y 6. La bivaliridina, un inhibidor directo de la trombina, se ha comparado con la heparina en el estudio REPLACE II^{33,34}, que demostró menos complicaciones hemorrágicas con la bivaliridina que con la heparina, especialmente en pacientes mayores o con insuficiencia renal.

Técnicas auxiliares de diagnóstico

La ecografía intravascular (IVUS) ha contribuido de forma importante al mejor conocimiento de la enfermedad coronaria, y ha permitido una aproximación *in vivo* a la placa de ateroma y a su eventual modificación con diversos tratamientos hipolipemiantes³⁵⁻³⁷. El interés por identificar las placas con riesgo de inestabilización o «vulnerables» ha impulsado la investigación de técnicas que, como la elastografía y la termografía, permiten una mejor caracterización de la placa *in vivo*.

La elastografía intravascular ha demostrado *in vitro*³⁸ una gran sensibilidad y especificidad para identificar placas inestables. La termografía permite detectar el aumento de temperatura que presentan las placas inestables como consecuencia de fenómenos inflamatorios, aumento que se asocia a eventos clínicos³⁹. En la actualidad se están desarrollando diversos sistemas de medición de temperatura de la placa por medio de guías³⁹ o catéteres^{40,42}. La utilización directa de la señal de radiofrecuencia de la ultrasonografía permite crear, mediante un código de colores, una «histología virtual» de la placa aterosclerótica *in vivo*.

La reserva fraccional de flujo medida mediante una guía intracoronaria de presión se ha consolidado como el método de referencia para determinar la repercusión funcional de las estenosis coronarias⁴³⁻⁴⁵. Los avances técnicos han permitido integrar en la misma guía 2 sensores, un transductor de presión y otro de temperatura, que permiten medir el flujo coronario por termodilución. El dispositivo se ha validado⁴⁶⁻⁴⁷ y permite valorar de forma simultánea la macro y microcirculación coronaria.

Indicaciones clínicas específicas

Angioplastia en el IAM con elevación del segmento ST

La angioplastia primaria es el mejor tratamiento de reperfusión del IAM con elevación del segmento ST

cuando puede realizarse de forma inmediata en centros experimentados. En el año 2003 varios estudios demostraron que incluso con una demora de hasta 120 min, la angioplastia primaria aventajaba a la trombólisis, haciéndola aplicable a pacientes que requerían un traslado a otro hospital para la realización del procedimiento. Sin embargo, se ha cuestionado este límite de tiempo ya que el retraso en la realización de la angioplastia afecta negativamente a sus resultados^{48,49}. De hecho, las guías norteamericanas de este año⁵⁰ sólo recomiendan la angioplastia primaria si el retraso es menor de 60 min, lo que se ha debatido mucho en diversas reuniones y congresos europeos y norteamericanos.

En la actualidad, se busca avanzar en la creación de sistemas organizativos que permitan la reperfusión mecánica en un número considerable de pacientes con IAM⁵¹, así como en la utilización de estrategias farmacológicas dirigidas a obtener lo antes posible la permeabilidad de la arteria causante del infarto⁵². En este sentido, los resultados con distintas combinaciones de trombolíticos y antagonistas de los receptores IIb/IIIa han ofrecido resultados dispares⁵³. El estudio BRAVE comparó la administración precoz de abciximab frente a abciximab más media dosis de reteplasa en 253 pacientes, sin observar diferencias entre ambos grupos en cuanto al flujo TIMI pre-ACTP y post-ACTP, el tamaño del IAM o los eventos clínicos. El estudio On-TIME⁵⁴ incluyó a 507 pacientes con IAM aleatorizados a tirofiban o placebo, sin que se observaran diferencias en el flujo pre-ACTP o post-ACTP, ni una disminución de los eventos al año. Montalescot et al⁵⁵ realizaron un metaanálisis de 6 ensayos en los que se había utilizado abciximab o tirofiban antes o durante el intervencionismo del IAM, y concluyeron que su administración temprana, en comparación con la tardía, se asociaba a un flujo mejor de la arteria causante del IAM y a una tendencia a una menor mortalidad y reinfarto.

No existe en la actualidad una estrategia de facilitación óptima que asegure el doble objetivo de mejorar los resultados de la ACTP y permitir una ventana de tiempo para hacerla aplicable a pacientes que acuden a centros no intervencionistas. Los resultados de los estudios ASSENT-4 (tecneteplasa más HNF frente a placebo antes de la ACTP), ADVANCE MI (tecneteplasa más eptifibatida frente a eptifibatida sola antes de la ACTP) y FINESSE (abciximab frente a reteplasa más abciximab antes de la ACTP) ofrecerán, sin duda, una respuesta sobre la conveniencia o no de facilitar farmacológicamente la angioplastia primaria. Otro estudio que investiga la facilitación de la angioplastia es el GRACIAII⁵⁶, que compara la fibrinólisis con tecneteplasa seguida de ACTP «electiva» a las 3-12 h con la angioplastia primaria. Los resultados preliminares señalan que esta estrategia no es inferior a la angioplastia primaria con la ventaja de que la hace aplicable a la mayoría de los pacientes con IAM.

La segunda limitación de la angioplastia primaria es el bajo porcentaje de reperfusión tisular⁵⁷ a pesar de la alta tasa de permeabilidad de la arteria causante del IAM. Se han utilizado diversos agentes farmacológicos (antiplaquetarios, antitrombóticos, trombolíticos, vasodilatadores, antagonistas del calcio, nitroprusiato, adenosina) con este fin, sin que haya datos concluyentes sobre su efectividad. Igualmente se han utilizado sistemas de aspiración de trombos y filtros de protección cuyos resultados se han comentado previamente.

Por último, se están ensayando otras medidas que incluyen los protectores metabólicos, la hipotermia o la hiperoxigenación. En el ensayo clínico CASTEMI⁵⁸, el empleo de dosis altas de caldaret (MCC-135), un inhibidor de la recaptación celular de calcio, se asoció a un infarto de menor tamaño en pacientes con IAM anterior. El papel de la hipotermia sistémica inducida mediante sistemas endovasculares de intercambio y enfriamiento sanguíneo será estudiado en futuros ensayos clínicos (COOL-MI II, ICE-IT). Los resultados del ensayo preliminar COOL-MI⁵⁹, que incluyó a 392 pacientes en 27 centros, no han confirmado la hipótesis de una reducción significativa del tamaño del IAM, salvo en el subgrupo de infartos anteriores en los que se alcanzó una menor temperatura. En cuanto a la utilización de dispositivos de hiperoxigenación de la arteria causante del IAM, en los resultados del estudio AMIHOT, todavía provisionales, no se demuestra un beneficio en la resolución del segmento ST, pero se aprecia una cierta tendencia a la reducción del tamaño del infarto en los pacientes tratados con hiperoxigenación⁶⁰.

En lo referente al tipo de *stent* implantado durante la angioplastia primaria, los *stents* recubiertos reducen también la reestenosis en pacientes con IAM, y no se ha documentado un aumento en el número de trombosis⁶¹.

En los pacientes tratados inicialmente con trombolíticos, la estrategia invasiva de coronariografía precoz seguida de angioplastia, en comparación con la estrategia conservadora guiada por isquemia, redujo los eventos clínicos (muerte, IAM o revascularización) al año del 21 al 9%, con una tendencia a reducir el evento combinado de muerte o infarto (del 12 al 7%; $p = 0,07$), según demostró el estudio español GRACIA-1⁶².

Angioplastia en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST

En los últimos años varios estudios aleatorizados han demostrado que la estrategia invasiva reduce el número de eventos isquémicos en pacientes con SCASEST⁶³⁻⁶⁵ en comparación con una aproximación conservadora, aunque no se habían observado diferencias entre ambas estrategias con respecto a la mortalidad. Por primera vez el estudio GUSTO IV-ACS⁶⁶, que incluyó a 7.800 pacientes, ha demostrado una reducción

de la mortalidad al año en pacientes sometidos a una estrategia invasiva en comparación con los tratados de forma conservadora (el 2,3 frente al 5,6%; $p < 0,001$). En el estudio ISAR COOL⁶⁷ la estrategia invasiva precoz (tiempo medio hasta la coronariografía, 2,4 h) demostró ser mejor que la tardía, sobre todo en cuanto a la reducción de eventos pre-ACTP.

La administración de inhibidores de los receptores IIb/IIIa es una medida complementaria y eficaz en los SCASEST tratados con ACTP⁶⁸. Sin embargo, los pacientes tratados de forma conservadora no obtienen beneficio adicional de estos fármacos y sí un aumento de las complicaciones hemorrágicas, tal y como se observó en el estudio GUSTO IV-ACS⁶⁶.

En el campo de los fármacos antitrombina, la HBPM ha demostrado ventajas frente a la HNF en los pacientes con SCASEST tratados con una estrategia conservadora. Sin embargo, en los pacientes tratados con estrategia invasiva, la HBPM no fue superior a la HNF en el estudio SINERGY⁶⁹ (10.027 pacientes), en el que no se observaron diferencias entre ambas heparinas en el objetivo combinado de muerte/IAM a los 30 días (el 14 frente al 14,5%); sin embargo, aumentó el número de complicaciones hemorrágicas (el 9,1 frente al 7,6%; $p = 0,008$) en los tratados con HBPM.

Angioplastia en la enfermedad multivaso y del tronco coronario izquierdo

Durante el año 2004 se ha publicado el seguimiento a 3 años del estudio ARTS I que aleatorizó, entre 1997 y 1998, a 1.205 pacientes con enfermedad multivaso a angioplastia con *stent* o cirugía. Los resultados a los 12 meses fueron similares con respecto a la muerte y el IAM⁷⁰, si bien la revascularización repetida fue más frecuente en el grupo *stent* y el coste mayor en el quirúrgico. A los 3 años se mantienen los mismos resultados⁷¹, con cifras similares de mortalidad (el 3,7 frente al 4,6%) y supervivencia libre de eventos mayores (el 87 frente al 88%), y es todavía más frecuente la revascularización repetida en el grupo *stent* (el 26,7 frente al 6,6%), y el coste mayor en el quirúrgico (exceso de 10.492 euros por cada paciente sin eventos). La diabetes fue un predictor independiente de eventos en el grupo *stent* pero no en el quirúrgico. De hecho los pacientes diabéticos ($n = 208$) tratados con *stent* tuvieron con mayor frecuencia un IAM (el 9,8 frente al 6,3%, riesgo relativo [RR] = 1,57 [0,6-4,1]) y una mayor mortalidad (el 7,1 frente al 4,2%; RR = 1,74 [0,5-5,5]) que los tratados con cirugía, si bien esta diferencia no alcanzó significación estadística probablemente por el tamaño de la muestra.

Aunque pueden hacerse varias interpretaciones de estos datos, parece claro que en los pacientes no diabéticos con enfermedad multivaso, el tratamiento con *stent* convencional no pone en peligro la vida del paciente y resuelve el problema a más del 70% de los

TABLA 1. Estudios clínicos con células madre de médula ósea

Autor	Técnica	n	Indicación	FE previa (%)	Evolución (seguimiento medio)
Hamano et al ⁸²	Intramiocárdica quirúrgica	5	CI no revascularizable	No disponible	Mejoría de la perfusión (12 meses)
Stamm et al ⁸³	Intramiocárdica quirúrgica	6	Post-IAM	21-47	Mejoría de la perfusión y de la FE (9 meses)
Strauer et al ⁸⁴	Intracoronaria	10	Post-IAM	57 ± 8	Mejoría de la perfusión, del índice volumen/latido y VTS (3 meses)
Assmus et al ⁸⁵	Intracoronaria	20	Post-IAM	52 ± 10	Mejoría de la reserva de flujo, de la viabilidad, del VTS y de la FE (4 meses)
Tse et al ⁸⁶	Intramiocárdica percutánea	8	CI no revascularizable	58 ± 10	Mejoría de la perfusión, de la contractilidad y del engrosamiento regional (3 meses)
Perin et al ⁸⁷	Intramiocárdica percutánea	11	CI no revascularizable	30 ± 6	Mejoría de la perfusión, del VTS y de la FE (4 meses)
Fuchs et al ⁸⁸	Intramiocárdica percutánea	10	CI no revascularizable	47 ± 10	Mejoría de la perfusión (3 meses)
Fernández-Avilés et al ⁸⁹	Intracoronaria	5	Post-IAM	53 ± 7	Mejoría de los volúmenes ventriculares, de la FE y del engrosamiento regional (6 meses)
Wallert et al ⁹⁰	Intracoronaria	30	Post-IAM	50 ± 10	Mejoría de la FE y de la contractilidad regional en los bordes del infarto (6 meses)

CI: cardiopatía isquémica; FE: fracción de eyección; IAM: infarto agudo de miocardio; VTS: volumen telesistólico.

pacientes sin necesidad de cirugía⁷¹. Con respecto a los pacientes diabéticos, aunque la cirugía ha demostrado disminuir la necesidad de nueva revascularización, este dato puede variar sustancialmente con los *stents* recubiertos, cuya tasa de reestenosis en pacientes diabéticos es considerablemente inferior a la del *stent* convencional¹². Más importancia, sin embargo, tiene la tendencia a una mayor mortalidad y un mayor número de infartos en pacientes tratados con *stent*, eventos no relacionados con la reestenosis (y, por tanto, no mejorables con el uso de *stents* recubiertos), sino con la progresión de otras lesiones cuya trascendencia clínica podría ser menor en presencia de puentes coronarios permeables. El estudio FREEDOM comparará de forma directa el *stent* de rapamicina y la cirugía en un estudio aleatorizado con 2.400 pacientes diabéticos.

Para el próximo año se esperan los resultados del estudio ARTS II⁷², registro de pacientes con enfermedad multivaso tratados con *stent* de rapamicina en el año 2003, datos que se compararán con los del grupo quirúrgico del ARTS I y permitirá sacar conclusiones válidas para la era del *stent* recubierto.

El *stent* recubierto y las mejoras técnicas de los *stents* han modificado las recomendaciones de revascularización, tratándose actualmente de forma percutánea pacientes que antes eran sometidos a cirugía de revascularización. El Thoraxcenter de Rotterdam⁷³ ha analizado este impacto, que ha resultado en un aumento del número de ACTP multivaso (del 24 al 28%), un aumento del número de *stents* por procedimiento (de 1,5 a 1,9) y una disminución de los pacientes en los que se realizó una cirugía (-15%). En nuestro país, y aunque no disponemos de datos directos, el número de intervenciones quirúrgicas en pacientes coronarios ha disminuido en los últimos años, al tiempo que han aumentado los procedimientos percutáneos^{14,74}.

Con respecto a la enfermedad del tronco coronario izquierdo (TCI) no protegido, a partir de mediados de los años noventa algunos centros comenzaron a tratar con *stent* convencional la enfermedad del TCI en pacientes estables, sin alto riesgo quirúrgico y con una anatomía favorable para ACTP⁷⁵, con muy buenos resultados iniciales (mortalidad del 1%); sin embargo, es motivo de preocupación la alta tasa de reestenosis (15-35%) y su eventual presentación clínica como muerte súbita o infarto. La aparición del *stent* recubierto ha demostrado disminuir el riesgo de reestenosis también en el TCI⁷⁶⁻⁷⁸, lo que ha aumentado el número de centros que incorporaron la enfermedad del TCI a sus indicaciones de angioplastia.

TERAPIA DE REGENERACIÓN CELULAR

La terapia celular regenerativa puede contribuir a evitar el remodelado postinfarto y el desarrollo posterior de insuficiencia cardíaca⁷⁹. Existen estudios preclínicos en los que el trasplante intramiocárdico de células progenitoras de médula ósea después del infarto⁸⁰, o la administración de factores que estimulan la salida de progenitores al torrente circulatorio y su anidamiento selectivo en la zona necrótica, pueden regenerar diferentes componentes del tejido cardíaco⁸¹. La posibilidad de utilización de diversos linajes de células progenitoras de médula ósea (administradas por vía intramiocárdica, intravenosa o intracoronaria) y de factores de estimulación en la fase aguda del infarto ha hecho crecer el interés por su empleo como terapia coadyuvante a la reperfusión coronaria en el IAM.

Hasta la fecha se han publicado 9 estudios en los que se ha realizado un implante de células madre en humanos, con más de 100 pacientes incluidos (tabla 1). Hamano et al⁸² implantaron durante la cirugía células madre en las áreas necróticas de 5 pacientes con car-

diopatía isquémica crónica y Stamm et al⁸³, en los bordes del infarto de 6 pacientes. En ambos estudios se documentó una mejoría de la perfusión y de la función ventricular en la mayoría de los enfermos. En otros 2 estudios^{84,85} se implantaron células madre por vía intracoronaria; ambos demostraron mejoría de la perfusión coronaria y del remodelado postinfarto a los 3-4 meses. En otros 3 estudios⁸⁶⁻⁸⁸, la implantación de células madre se realizó por inyección intramiocárdica a través de un catéter intracavitario, y también se obtuvo resultados favorables. En nuestro país, el grupo TECAM (Terapia Celular Aplicada al Miocardio) publicó su experiencia preliminar⁸⁹ con los primeros 5 pacientes sometidos a la implantación intracoronaria de células mononucleares de médula ósea en la fase subaguda del infarto, y concluyó que es una técnica segura y factible y que podría contribuir a un remodelado favorable.

En el estudio BOOST⁹⁰ (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) se incluyó a 60 pacientes con IAM tratados con ACTP primaria, aleatorizados a terapia convencional o implante intracoronario de células de médula ósea no seleccionadas. Se observó una mejoría significativa de la fracción de eyección en los pacientes tratados con terapia celular, sin incremento de los eventos clínicos adversos (reestenosis, arritmias).

La administración subcutánea precoz del factor de crecimiento de colonias de granulocitos en el IAM reciente reperfundido podría convertirse en una modalidad universalmente aplicable por su simplicidad y baja incidencia de complicaciones (aunque se han descrito casos de rotura esplénica⁹¹), si bien se asocia a una alta tasa de reestenosis intra-*stent*^{92,93}.

Finalmente, el trasplante quirúrgico intramiocárdico de mioblastos esqueléticos manipulados genéticamente también podría resultar eficaz⁹⁴⁻⁹⁶, si bien la preparación de estas células es laboriosa y funcionan independientemente del sincitio cardíaco, lo que puede conducir a arritmias graves. Por vía percutánea los mioblastos pueden administrarse por vía transendocárdica o por vía transvenosa cardíaca, como se ha hecho en el estudio POZNAN⁹⁷, en el que se inyectó a 10 pacientes de esta manera, demostrando la factibilidad y seguridad del procedimiento.

En definitiva, la medicina regenerativa dirigida a la prevención o el tratamiento de la disfunción ventricular postinfarto no ha hecho más que empezar. El implante de células madre parece factible y seguro clínicamente, si bien, se necesita un mayor conocimiento de su potencial terapéutico y de sus riesgos.

INTERVENCIONISMO NO CORONARIO

Válvula aórtica no percutánea

La estenosis aórtica del anciano es una afección en aumento en los países occidentales. Muchos de estos

pacientes tienen enfermedad pulmonar, renal o vascular cerebral, lo que aumenta el riesgo quirúrgico⁹⁸ y, en ocasiones, son considerados inoperables⁹⁹. La valvuloplastia aórtica fue un procedimiento utilizado a principios de los noventa y que terminó por abandonarse debido a la alta tasa de reestenosis. En el año 2000 Bonhoeffer et al¹⁰⁰ realizaron la implantación por vía yugular de una prótesis biológica bovina en posición pulmonar. Posteriormente, se hicieron estudios en animales con válvulas en posición aórtica. Cribier et al¹⁰¹ realizaron en 2002 la primera implantación valvular aórtica en humanos, publicaron los 5 primeros casos en 2003¹⁰² y durante el Congreso Europeo de Cardiología de 2004 presentaron su serie de 21 pacientes¹⁰³ rechazados para cirugía. Entre ellos hubo 3 fallos sin complicaciones, 1 accidente cerebrovascular (ACV) agudo y 3 muertes, 1 de ellas por complicación durante el procedimiento. Tras la implantación el gradiente transaórtico bajó de 43 a 8 mmHg, el área aumentó de 0,56 a 1,69 cm², la regurgitación aórtica residual fue leve o leve-moderada en la mayoría de los casos y todos los supervivientes mejoraron su situación funcional.

La prótesis aórtica para la implantación percutánea es una bioprótesis trivalva de pericardio equino anclada en un *stent* de acero inoxidable que va montado en un balón de valvuloplastia convencional. La técnica puede realizarse por vía venosa anterógrada o arterial retrógrada y requiere un introductor de 24 F. Tras la predilatación con balón se implanta el *stent* valvulado durante estimulación ventricular a 200 latidos por minuto para reducir el movimiento del balón durante la implantación. Las complicaciones potenciales incluyen el daño a las arterias coronarias, la migración del dispositivo, el desarrollo de insuficiencia aórtica severa paravalvular, daño a la válvula mitral, septo interauricular o pared aórtica.

La implantación percutánea de las prótesis aórticas parece una técnica factible que, con las necesarias mejoras, podrá ser aplicada en un futuro próximo no sólo a pacientes inoperables, sino también a otros sin contraindicación para la cirugía. Será entonces cuando sus resultados puedan compararse con el tratamiento quirúrgico.

Tratamiento percutáneo de la regurgitación mitral

Al igual que con el tratamiento quirúrgico, existen 2 tipos de técnicas percutáneas para el tratamiento de la regurgitación mitral, unas que tratan de reducir el tamaño del anillo mitral (anuloplastia percutánea) y otras dirigidas a acercar los velos valvulares, en forma parecida a la técnica quirúrgica de Alfieri. La reducción del anillo se logra con dispositivos colocados en el seno coronario, que por tracción, retracción o calor disminuyen su perímetro y, por tanto, el del anillo mi-

tral. Hace unos años empezó la experimentación animal¹⁰⁴ con resultados alentadores. Actualmente hay 4 prototipos, 2 de ellos probados en humanos y cuyos resultados iniciales se han ido comunicando a lo largo del año 2004.

Con respecto a las técnicas percutáneas que simulan la técnica quirúrgica de Alfieri, se han comunicado resultados en animales^{105,106} y los primeros resultados en humanos con el dispositivo e-Valve, que es un clip metálico que aproxima los bordes libres de ambas valvas. De los 10 pacientes tratados, 9 mostraron reducción significativa de la insuficiencia mitral. El estudio EVEREST está diseñado para demostrar la factibilidad y seguridad de la técnica e incluirá a 30 pacientes.

Aunque ambas técnicas están todavía en fase muy preliminar, la implantación de anillos mitrales y los dispositivos de clip aparecen como una opción terapéutica de bajo riesgo para muchos pacientes con insuficiencia mitral moderada o severa, secundaria a disfunción ventricular. El objetivo no tendría que ser necesariamente la desaparición de la insuficiencia mitral ya que en este tipo de pacientes conseguir la reducción de 1 o 2 grados podría ser suficiente para evitar la dilatación ventricular progresiva.

Dispositivos de cierre

Comunicación interauricular. Han pasado 6 años desde que se describiera la técnica del cierre percutáneo de las comunicaciones interauriculares (CIA). En la actualidad se trata de una técnica bien establecida, tanto en niños como en adultos¹⁰⁷⁻¹¹⁰, con resultados similares a la cirugía¹¹¹ y una tasa mínima de complicaciones. De los dispositivos disponibles, el Amplatzer es el más popular. El control del procedimiento se realiza con ecografía transesofágica o intracardíaca^{112,113} y se requiere asepsia de quirófano, antibióticos, heparinización total y doble agregación durante 6 meses. Se detectan cortocircuitos pequeños en la cuarta parte de los pacientes poco después del procedimiento de cierre, porcentaje que disminuye al 5% a los 6 meses.

Foramen oval permeable. Se estima que en el 25% de la población adulta se puede demostrar un foramen oval permeable (FOP). Su significado es desconocido pero en pacientes con ACV de causa desconocida este porcentaje se eleva al 50%, al igual que en los pacientes con migraña y los submarinistas con lesiones cerebrales presumiblemente producidas durante la descompresión. El FOP podría contribuir a la generación del trombo o ser elemento indispensable para su paso desde el sistema venoso, por lo que se ha considerado que su cierre podría disminuir las recurrencias neurológicas. Aunque no existen comparaciones directas, en series observacionales el cierre del FOP ha resultado tan efectivo como la anticoagulación oral en la prevención de nuevos ACV¹¹⁴⁻¹¹⁶, con una tasas de recurrencia

< 1%/año para eventos transitorios y nula para ACV con secuelas. Por otra parte, dada la prevalencia del FOP, resulta indispensable identificar a los grupos de mayor riesgo que podrían beneficiarse más del procedimiento. La presencia de aneurisma del septo interauricular predispone a la recurrencia en pacientes con ACV previo, por lo que es probable que también predisponga a un primer ACV en pacientes asintomáticos.

La Food and Drug Administration ha aprobado el uso de varios dispositivos de cierre en casos de FOP y ACV recurrente, a pesar de tratamiento anticoagulante. En Europa su uso es más liberal; el dispositivo se indica como alternativa a la anticoagulación en pacientes con ACV previo y FOP. En España su utilización es todavía muy escasa, pero aumentará sin duda en los próximos años. Con la información actual parece razonable su indicación en pacientes con ictus únicos o recurrentes, aneurisma del septo interauricular o complicaciones de la anticoagulación crónica¹¹⁷.

Apéndice auricular izquierdo. Es bien sabido que la fibrilación auricular predispone a la tromboembolia sistémica. La anticoagulación oral con dicumarínicos reduce este riesgo pero se asocia a complicaciones hemorrágicas, lo que supone un problema clínico real. Las evidencias ecocardiográficas, quirúrgicas y anatomopatológicas apuntan a que el origen del trombo suele estar en la orejuela izquierda y, por tanto, parecería lógico que su aislamiento de la circulación redujera el riesgo de embolias. De hecho, la ligadura de la orejuela izquierda se ha venido realizando de forma rutinaria durante la cirugía mitral. Existen varios dispositivos; el PLAATO y el Amplatzer son los más conocidos. En ambos casos se accede a la orejuela por vía transeptal. Los primeros estudios¹¹⁸⁻¹²⁰ demostraron que la técnica era factible y segura, si bien su eficacia relativa con respecto a la anticoagulación oral deberá probarse; actualmente está en marcha un estudio multicéntrico que ayudará a aclarar la posible utilidad del procedimiento.

Defectos ventriculares postinfarto. La comunicación interventricular (CIV) es una grave complicación que afecta al 1-2% de los IAM con elevación del segmento ST y se asocia a alta mortalidad, tanto en pacientes intervenidos precozmente como en aquellos en los que se intenta un tratamiento conservador. De hecho, muchos cirujanos consideran indispensable esperar 2 semanas para que el tejido cicatricial tenga consistencia suficiente para poder realizar la sutura del parche quirúrgico.

Con la experiencia acumulada con el cierre de CIV en los niños¹²¹, se ha iniciado el tratamiento de pacientes con CIV postinfarto, y se ha comunicado recientemente la experiencia acumulada en 2 años por 10 centros que han tratado a 15 pacientes¹²², 10 en la fase aguda y 5 en etapas más tardías. Los casos agudos se realizaron con balón de contrapulsación y todos los

pacientes sobrevivieron al procedimiento, aunque 4 murieron a los pocos días debido al shock cardiogénico que no mejoró con el cierre de la CIV y en 3 se obtuvieron cortocircuitos residuales. Por tanto, los resultados iniciales son alentadores y abren una esperanza en una situación sin otra alternativa terapéutica. El cierre de la CIV postinfarto debe acompañarse de un manejo hemodinámico y farmacológico adecuado con balón de contrapulsación, fármacos vasoactivos y eventualmente cirugía diferida.

Cierre de leaks paravalvulares. Aunque la experiencia es todavía muy limitada, el cierre percutáneo de los leaks paravalvulares con dispositivos de cierre y coils ha dado buenos resultados en pacientes seleccionados.

Miocardiopatía hipertrófica

La ablación septal es una alternativa a la miomectomía quirúrgica¹²³ en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva y mala respuesta al tratamiento médico. El procedimiento consiste en administrar alcohol en la arteria septal que perfunde la parte alta del septo interventricular, con el objeto de producir una necrosis localizada que reduzca el tamaño del septo, el gradiente subvalvular y la hipertrofia ventricular¹²⁴⁻¹²⁶. La ecocardiografía de contraste¹²⁷ permite comprobar el territorio perfundido por la rama elegida y evitar, de esta manera, necrosis en territorios no deseados. La complicación más frecuente es el bloqueo aurículo-ventricular completo infrahisiano, que aunque transitorio en la mayoría de los pacientes, es definitivo en el 10-15% de los pacientes. La elevación de enzimas es similar a la de un IAM espontáneo, con normalización de la creatinina a los 2-3 días. La reducción del gradiente es inmediata y persiste en el tiempo; se asocia a una mejoría importante de la clase funcional y de la angina¹²⁶. En una serie comparativa no aleatorizada de pacientes con características basales similares sometidos a ablación septal o cirugía¹²⁸, los resultados con respecto a la mortalidad (1-2%), el gradiente postprocedimiento, la clase funcional y la angina fueron similares. En cuanto a la comparación con la estimulación secuencial, los resultados de la ablación con alcohol fueron mejores respecto de la disminución del gradiente y la mejoría sintomática¹²⁹.

CONCLUSIONES

El intervencionismo coronario ha presentado una gran expansión en los últimos años debido a que las mejoras técnicas han proporcionado mejores resultados y mayor seguridad a los procedimientos. En la actualidad, es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad coronaria de uno o múltiples vasos y lesiones favorables, en los SCASEST de alto riesgo y en el IAM si se realiza de forma inmediata por un equipo

experto. Todo ello, ha aumentado el número de la ACTP un 10% anual, incremento que previsiblemente se mantenga en los próximos años. Sin embargo, tras el gran desarrollo técnico de los *stents* recubiertos, da la impresión de que el intervencionismo coronario terapéutico ha llegado a una situación en la que no se esperan grandes innovaciones en los próximos años. Sin embargo, el intervencionismo preventivo no ha empezado todavía. La detección precoz de las placas vulnerables y su eventual tratamiento serán objeto de estudio en los próximos años.

El intervencionismo valvular, en particular la implantación de prótesis valvulares en posición aórtica y el tratamiento de la insuficiencia mitral, experimentará un desarrollo importante de forma que en los próximos años se incorporarán a los procedimientos habituales realizados en una sala de hemodinámica. Con respecto a los dispositivos de cierre que ya están en el mercado, el reto está no en su implantación, sino en su utilización correcta, ya que dada la relativa simplicidad del método, existe el riesgo de su sobreutilización en situaciones clínicas de utilidad no probada.

La terapia de regeneración celular no ha hecho más que empezar. En primer lugar, habrá que demostrar su eficacia, definir mejor sus métodos y encontrar su aplicabilidad en la clínica, aspectos que sin duda se aclararán en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346:1773-80.
2. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349:1315-22.
3. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, García E, Schampaert E, et al. Sirolimus eluting stents for treatment of patients with long atherosclerosis lesions in small coronary arteries: double blind, randomized controlled trials (E-SIRIUS). *Lancet.* 2003;362:1093-9.
4. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian study of the sirolimus eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1110-5.
5. Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the «real world»: the Rapamicyn-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESERARCH) Registry. *Circulation.* 2004;109:190-5.
6. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate release polymer based paclitaxel eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation.* 2003;108:788-94.
7. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer based paclitaxel eluting stent in pa-

- tients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350:221-31.
8. Dawkins KD. Taxus VI trial: 9 months angiographic results. Presentado en ACC Annual Scientific Session 2004. March 7-10, New Orleans [consultado 5/10/2004]. Disponible en: www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html
 9. Abizaid AC. Registro WISDOM. Presentado en ACC Annual Scientific Session 2004. March 7-10, New Orleans. Disponible en: www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html
 10. Abizaid A, Albertal M, Costa MA, Abizaid AS, Staico R, Feres F, et al. First human experience with the 17-beta-estradiol eluting stent: the estrogen and stents to eliminate restenosis (EAS-TER) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1118-21.
 11. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, van der Giessen WJ, et al. TAXUS III trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation.* 2003;107:559-64.
 12. Sabaté M. DIABETES I trial. Presentado en TCT Meeting, Washington Septiembre 2004 [consultado 3/10/2004]. Disponible en: www.tctmd.com/meeting-news/one.html
 13. Lázaro de Mercado P. *Stents* recubiertos de fármacos: eficacia, efectividad, eficiencia y evidencia. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:608-12.
 14. López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vazquez F, Hernández-Antolín R. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XIII. Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (años 1990-2003). *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1076-89.
 15. Angelini A, Rubartelli P, Mistrorigo F, Della BM, Abbadessa F, Vischi M, et al. Distal protection with a filter device during coronary stenting in patients with stable and unstable angina. *Circulation.* 2004;110:515-21.
 16. Rogers C, Huynh R, Seifert PA, Chevalier B, Schofer J, Edelman ER, et al. Embolic protection with filtering or occlusion balloons during saphenous vein graft stenting retrieves identical volumes and sizes of particulate debris. *Circulation.* 2004;109:1735-40.
 17. Stone GW. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with distal protection of the microcirculation: principal results from the prospective, randomized EMERALD trial. ACC Annual Scientific Session 2004. March 7-10. New Orleans [consultado 14/9/2004]. Disponible en: www.cardiosource.com/clinical/trials
 18. Stone GW, Cox DA, Babb J, Nukta D, Bilodeau L, Cannon L, et al. Prospective, randomized evaluation of thrombectomy prior to percutaneous intervention in diseased saphenous vein grafts and thrombus-containing coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2007-13.
 19. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Parodi G, Memisha G, Santoro GM, et al. Comparison of rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting versus direct stenting alone in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004;93:1033-5.
 20. Kondo H, Suzuki T, Fukutomi T, Suzuki S, Hayase M, Ito S, et al. Effects of percutaneous coronary arterial thrombectomy during acute myocardial infarction on left ventricular remodeling. *Am J Cardiol.* 2004;93:527-31.
 21. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:961-5.
 22. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:9-14.
 23. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand, Lewis BS, Natarajan MK, et al, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527-33.
 24. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al, for the CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention, *JAMA.* 2002;288:2411-20.
 25. Lepäntalo A, Virtanen KS, Heikkilä J, Wartiovaara U, Lassila R. Limited early effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2004;25:476-83.
 26. Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schoming A, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart.* 2001;85:92-3.
 27. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003;107:2908-13.
 28. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Hernandez-Antolin R, et al. Is a 300 mg clopidogrel loading dose sufficient to inhibit platelet function early after coronary stenting? A platelet function profile study. *J Invasive Cardiol.* 2004;16:325-9.
 29. Kastrati A, Mehilli J, Schülen H, Dirschinger J, Dotzer F, Ten Berg JM, et al. A clinical trial of abxcmab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med.* 2004;350:232-8.
 30. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation.* 2001;103:363-8.
 31. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation.* 2003;107:32-7.
 32. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, Kereiakes DJ, Serebruany VL, Brennan D, et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation.* 2003;108:921-4.
 33. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman D, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE- 2 randomized trial. *JAMA.* 2003;289:853-63.
 34. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman D, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade versus heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization. REPLACE-2 randomized trial. *JAMA.* 2004;292:696-703.
 35. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, Shimada K, Kurata T, Sato H, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation.* 2004;110:1061-8.
 36. Jensen LO, Thayssen P, Pedersen KE, Stender S, Haghfelt T. Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2004;110:265-70.
 37. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071-80.
 38. Schaar JA, De Korte CL, Mastik F, Strijder C, Pasterkamp G, Boersma E, et al. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. *Circulation.* 2003;108:2636-41.
 39. Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, Stratos C, Vavuranakis M, Kallikazaros I, et al. Increased local temperature in human coronary atherosclerotic plaques: an independent predictor of cli-

- nical outcome in patients undergoing a percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1277-83.
40. Courtney BK, Nakamura M, Tsugita R, Lilly R, Basisht R, Grube E, et al. Validation of a thermographic guidewire for endoluminal mapping of atherosclerotic disease: an in vitro study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;62:221-9.
 41. Stefanadis C, Toutouzas K, Vavuranakis M, Tsiamis E, Vaina S, Toutouzas P. New balloon-thermography catheter for in vivo temperature measurements in human coronary atherosclerotic plaques: a novel approach for thermography? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;58:344-50.
 42. Naghavi M, Madjid M, Gul K, Siadaty MS, Litovsky S, Willerson JT, et al. Thermography basket catheter: *in vivo* measurement of the temperature of atherosclerotic plaques for detection of vulnerable plaques. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;59:52-9.
 43. López-Palop R, Pinar E, Lozano I, Saura D, Pico F, Valdes M. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J.* 2004; 25:2040-7.
 44. Bishop AH, Samady H. Fractional flow reserve: critical review of an important physiologic adjunct to angiography. *Am Heart J.* 2004;147:792-802.
 45. Hau WK. Fractional flow reserve and complex coronary pathologic conditions. *Eur Heart J.* 2004;25:723-7.
 46. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation.* 2002;105:2482-6.
 47. Barbato E, Aarnoudse W, Aengevaeren WR, Werner G, Klauss V, Bojara W, et al. Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice. *Eur Heart J.* 2004;25:219-23.
 48. De Luca G, Van't Hof AW, De Boer MJ, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J.* 2004;25:1009-13.
 49. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation.* 2004;109:1223-5.
 50. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004;110:282-92.
 51. Waters RE, Singh KP, Roe MT, Lotfi M, Sketch MH Jr, Mahaffey KW, et al. Rationale and strategies for implementing community-based transfer protocols for primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2153-9.
 52. De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, Van't Hof AW, Hoorntje JC, Dambink JH, et al. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1363-7.
 53. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, Dotzer F, Dirschinger J, Schmitt C, et al. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:947-54.
 54. Van't Hof AW, Ernst N, De Boer MJ, De Winter R, Boersma E, Bunt T, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J.* 2004;25:837-46.
 55. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:362-6.
 56. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro Beiras A, Goicolea FJ, Blanco J, Alonso J, et al. Primary versus facilitated percutaneous coronary intervention (tenecteplase plus stenting) in patients with ST-elevation myocardial infarction: the final results of the GRACIA-2 randomized trial [abstract]. *Eur Heart J.* 2004;25 Suppl:33.
 57. Costantini CO, Stone GW, Mehran R, Aymong E, Grines CL, Cox DA, et al. Frequency, correlates, and clinical implications of myocardial perfusion after primary angioplasty and stenting, with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibition, in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:305-12.
 58. Tzivoni, D. Reduction of infarct size and improved left ventricular function with IV caldaret [MCC-135] in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. ACC Annual Scientific Session 2004. March 7-10. New Orleans [consultado 14/9/2004]. Disponible en: www.medscape.com/viewarticle/472172
 59. Dixon SR. Hypothermia during acute myocardial infarction. ACC Annual Scientific Session 2004. March 7-10 New Orleans [consultado 14/9/2004]. Disponible en: www.acc04online.org/daily/acs/acs-summary.asp?sid=2&stid=28&acslid=2004-03-11
 60. Bartorelli AL. Supersaturated oxygen: therapeutic potential of hyperoxemic perfusion therapy in acute myocardial infarction. ACC Annual Scientific Session 2004. March 7-10 New Orleans [consultado 14-9-2004]. Disponible en: www.acc04online.org/daily/acs/acs-summary.asp?sid=2&stid=25&acslid=2004-03-11
 61. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong AT, Arampatzis CA, et al. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:704-8.
 62. Fernández-Avilés F, Alonso J, Castro Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso Briaies J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA -1): a controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1045-53.
 63. The FRISC-II investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC-II prospective randomised multicentre study. *Lancet.* 1999;354:708-15.
 64. Cannon CP, Wintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001;344:1879-87.
 65. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet.* 2002;360:743-51.
 66. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EM, et al. Association of revascularization with low mortality in non-ST elevation acute coronary syndrome, a report from GUSTO IV-ACS. *Eur Heart J.* 2004;25:1494-501.
 67. Neuman FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pre-treatment («cooling off» strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1593-9.
 68. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EM, et al. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina. *Circulation.* 2003;107:437-42.
 69. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Godman S, et al, for the SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA.* 2004; 292:45-54.

70. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jateme A, Bonnier HJ, Schonberger JP, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1117-24.
71. Legrand V, Serruys PW, Unger F, Van Hout BA, Vrolix M, Franssen GM, et al. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation*. 2004;109:1114-20.
72. Serruys PW. Late breaking clinical trials: 6 months results of ARTS II clinical trial. TCT Meeting. Washington 2004 [consultado 4/10/2004]. Disponible en: www.tctmd.com/meeting-news/one.html
73. Van Domburg RT, Lemos PA, Takkenberg JJM, Van Herwerden LA, Smits PC, Venema AC, et al. The introduction of sirolimus-eluting stents causes a shift from coronary artery bypass grafting towards percutaneous coronary intervention: the one year outcome of a single-centre experience of 2200 consecutive patients [abstract]. *Eur Heart J*. 2004;25:621.
74. Hernández JM, Goicolea J, Duran JM, Augé JM. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XII Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología /1990-2002. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1105-18.
75. Park SJ, Park SW, Hong MK, Lee CW, Lee JH, Kim JJ, et al. Long-term (three-year) outcomes after stenting of unprotected left main coronary artery stenosis in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2003;91:12-6.
76. Chieffo A, Orlic D, Airolidi F, Michev I, Montorfano M, Corvaja N, et al. Early and mid-term results of Cypher stents in unprotected left main. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Suppl:21A.
77. Arampatzis CA, Lemos PA, Tanabe K, Hoye A, Degertekin M, Saia F, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2003;24:1554-9.
78. Pavlovic D, Medina A, Pan M, Delgado A, Segura JM, Melián F, et al. Stent recubierto de polímero liberador de rapamicina para el tratamiento de lesiones del tronco de la coronaria izquierda no protegido [abstract]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56 Supl 2:85.
79. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;344:1750-7.
80. Anversa P, Nadal-Ginard B. Myocyte renewal and ventricular remodeling. *Nature*. 2002;415:240-3.
81. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Janokiu I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410:701-5.
82. Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li TS, Harada M, et al. Local implantation of autologous bone marrow for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J*. 2001;65:845-7.
83. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet*. 2003;361:45-6.
84. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernández A, Sorg RV, et al. Myocardial regeneration after intracoronary transplantation of human autologous stem cells following acute myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001;126:932-8.
85. Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation*. 2002;106:3009-17.
86. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP, et al. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet*. 2003;361:47-9.
87. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*. 2003;107:2294-302.
88. Fuchs S, Satler L, Kornowski R, Okubagzi P, Weisz G, Baffour R, et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1721-4.
89. Fernández-Avilés F, San Román JA, García Frade J, Valdés M, Sánchez M, De la Fuente L, et al. Regeneración miocárdica mediante la implantación intracoronaria de células madre en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:201-8.
90. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004;364:141-8.
91. Suarez de Lezo J, Torres A, Pan M. Effect of stem cell mobilization by the systemic use of recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with revascularized acute anterior myocardial infarction [abstract]. *Eur Heart J*. 2004;25 Suppl:264.
92. Kuethe F, Figulla HR, Voth M, Richartz BM, Opfermann T, Sayer H, et al. Mobilization of stem cells by granulocyte colony-stimulating factor for the regeneration of myocardial tissue after myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129:424-8.
93. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, Park K, Cho H, Koo B, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet*. 2004;363:751-6.
94. Menasché P, Hagege A, Scorsin M, Pouzet B, Desnos M, Duboc D, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet*. 2001;357:279-80.
95. Herreros J, Prosper F, Pérez A, Gavira JJ, García-Velloso MJ, Barba J, et al. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2003;24:2012-20.
96. Menasché P, Hagege A, Vilquin JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1078-83.
97. Siminiak T, Fiszler D, Jerykowska O, Rozwadowska N, Grygelska B, Majewski M, et al. Percutaneous transvenous transplantation of autologous myoblasts in the treatment of postinfarction heart failure- the POZNAN trial [abstract]. *Eur Heart J*. 2004;25 Suppl:264.
98. Florath I, Rosendahl U, Mortasavi A, Bauer SF, Dulladaku F, Ennker IC, et al. Current determinants of operative mortality in 1400 patients requiring aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:78-83.
99. Iung B, Messika-Zeitoun D, Baron G, Brochet E, Vanoverschelde JL, Levang OW, et al. What are patient characteristics leading to contra-indicate surgery in elderly patients with severe symptomatic aortic stenosis? *Eur Heart J*. 2004;25 Suppl:250.
100. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Yacine A, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right ventricle to pulmonary artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*. 2000;356:1403-5.
101. Cribier A, Eltchaminoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106:3006-8.
102. Cribier A, Eltchaminoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage, inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:698-703.
103. Eltchaminoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Niercolini D, Sebah L, et al. Up-dated clinical results of compassionate percutaneous aortic valve implantation in patients with severe non-operable aortic stenosis [abstract]. *Eur Heart J*. 2004;25 Suppl: 250.

104. Kaye DM, Byrne M, Alferness C, Power J. Feasibility and short-term efficacy of percutaneous mitral annular reduction for the therapy of heart failure-induced mitral regurgitation. *Circulation*. 2003;108:1795-7.
105. St. Goar F, Fann JI, Komtebedde J, Foster E, Oz MC, Fogarty TJ, et al. Endovascular edge-to-edge mitral valve repair: short-term results in a porcine model. *Circulation*. 2003;108:1990-3.
106. Fann JI, St Goar FG, Komtebedde J, Oz MC, Block PC, Foster E, et al. Beating heart catheter-based edge-to-edge mitral valve procedure in a porcine model: efficacy and healing response. *Circulation*. 2004;110:988-93.
107. Fernández Ruiz A, Del Cerro Marín MJ, Rubio Vidal D, Castro Gussoni MC, Moreno Granados F. Cierre percutáneo de la comunicación interauricular mediante dispositivo de Amplatz: resultado inicial y seguimiento a medio plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1190-6.
108. Bialkowski J, Kusa J, Szkutnik M, Kalarus Z, Banaszak P, Bermudez-Cañete R, et al. Cierre percutáneo de la comunicación interauricular. Resultados a corto y medio plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:383-8.
109. Fischer G, Stieh J, Uebing A, Hoffmann U, Morf G, Kramer HH. Experience with transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the Amplatzer septal occluder: a single centre study in 236 consecutive patients. *Heart*. 2003;89:199-204.
110. Rodríguez M, Suárez de Lezo J, Pan M, Romero M, Segura J, Pavlovic D, et al. Cierre percutáneo de comunicaciones interauriculares grandes. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:888-93.
111. Du ZD, Hikazi Z, Kleinman C, Silverman N, Larntz K, for the Amplatzer investigators. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1836-44.
112. Konorza T, Arjumand J, Ebradlidze T, Eggebrecht H, Caspari G, Neudorf U, et al. Intracardiac echocardiography is superior to conventional monitoring for guiding device closure of interatrial communications. *Circulation*. 2003;107:795-7.
113. Bacalandro F, Baptista E, Muench A, Carte C, Smalling RW. Comparison of intracardiac echocardiography versus transesophageal echocardiography guidance for percutaneous transcatheter closure of atrial septal defect. *Am J Cardiol*. 2004;93:437-40.
114. Krumdorf U, Ostermayer S, Billinger K, Trepels T, Zadan E, Horvath K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patient foramen ovale closure devices in 1000 consecutive patients. *J Am Coll. Cardiol* 2004;43:302-4.
115. Braun M, Glied V, Boscheri A, Schoen S, Gahn G, Reichmann H, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism. Periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J*. 2004;25:424-30.
116. Blackshear JL. Closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Ready or not, here come the trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:759-61.
117. Onorato E, Casilli F, Pedon L, Rigatelli G, Zanchetta M, Malolino P, et al. A decision making strategy to avoid unnecessary closure of patent foramen ovale. Data from a multicentre trial on 424 cases [abstract]. *Eur Heart J*. 2004;25 Suppl:201.
118. Sievert H, Lesh M, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105:1887-9.
119. Hanna IR, Kolm P, Martin R, Reisman M, Gray W, Block O. Left atrial structure and function after percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO): six-month echocardiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1868-72.
120. Ostermayer S, Reschke M, Billinger K, Trepels T, Buschek F, Bayard Y, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage. *J Interv Cardiol*. 2003;16:553-6.
121. Lee EM, Roberts DH, Walsh KP. Transcatheter closure of a residual postmyocardial infarction ventricular septal defect with the Amplatzer septal occluder. *Heart*. 1998;80:522-4.
122. DeGiovanni JV, Been M, Burrell C, Davis JA, Gray H, Henderson R, et al. Trans-catheter closure of post-infarct ventricular septal defects using the Amplatzer device; new strategy, new hope [abstract]. *Eur Heart J*. 2004;25 Suppl:199.
123. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2004;363:1881-91.
124. Mazur W, Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Roberts R, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;103:1492-6.
125. Rivera S, Sitges M, Azqueta M, Marigliano A, Velamazán M, Miranda-Guardiola F, et al. Remodelado ventricular izquierdo tras ablación septal percutánea con alcohol en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva: estudio ecocardiográfico. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1174-81.
126. Candell Riera J, Aguade Bruix S, Romero Farina G. Ablación septal en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1231.
127. Faber L, Seggewiss H, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Gleichmann U, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiogr*. 2004;5:347-55.
128. Nageh SE, Ommen SR, Lakkis NM, Killip D, Zoghbi W, Schaff HV, et al. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myomectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1701-6.
129. Seggewiss H, Rigopoulos A. Ablación septal en la miocardiopatía hipertrófica: situación actual. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1153-9.