

Stent liberador de rapamicina en el tratamiento de lesiones coronarias con alto riesgo de reestenosis. Seguimiento clínico a 6 meses de los primeros 100 pacientes

José M. de la Torre Hernández, Virginia Burgos, Susana González-Enríquez, Manuel Cobo, Javier Zueco, Álvaro Figueroa y Thierry Colman

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Introducción y objetivos. Los *stents* con rapamicina han demostrado reducir drásticamente la reestenosis en lesiones con un riesgo reestenótico entre ligero y moderado. No existen estudios amplios que evalúen su comportamiento en contextos lesionales de alto riesgo. Nos planteamos conocer el posible impacto de su empleo en este tipo de lesiones.

Pacientes y método. Se incluyó a pacientes consecutivos con indicación de angioplastia con alguna lesión que reuniera al menos una de las siguientes características: *a)* reestenosis intra-*stent*; *b)* difusa (> 20 mm); *c)* vaso pequeño ($\leq 2,5$ mm), y *d)* oclusión total.

Resultados. Entre junio y diciembre de 2002 se incluyó a 100 pacientes (61 ± 11 años; un 84% varones; un 21% diabéticos) que tenían 154 lesiones tratadas (un 34% difusas, un 36% en un vaso pequeño, un 20% reestenosis intra-*stent* y un 20% oclusiones). Se implantaron $1,6 \pm 0,7$ *stents*/paciente, con un diámetro de $2,74 \pm 0,26$ mm, una longitud de $21 \pm 8,5$ mm y una longitud total *stent*/paciente de 33 ± 16 mm. Se obtuvo un éxito inmediato en el 98%. Se produjeron 2 infartos sin onda Q (2%) tras el procedimiento. No hubo ningún caso de trombosis agudas ni subagudas. Durante el seguimiento de $8,5 \pm 2$ meses (rango, 6-12 meses) se produjeron 2 trombosis tardías (2%), a los 3 y 7 meses, una de las cuales ocasionó un infarto. Se efectuó revascularización de la lesión tratada en 3 casos (3%), 2 de los cuales correspondieron a las trombosis tardías.

Conclusiones. La utilización de *stents* con rapamicina en lesiones de alto riesgo para reestenosis fue segura y la necesidad de nueva revascularización en el seguimiento fue notablemente baja.

Palabras clave: Lesión. Stent. Reestenosis.

Sirolimus-Eluting Stents to Treat Lesions With a High Risk of Restenosis. Six-Month Clinical Follow-Up in the First 100 Patients

Introduction. Sirolimus-eluting stents have been shown to be effective in de-novo coronary lesions, reducing restenosis strikingly in a subset of lesions with a low or moderate risk of restenosis. We decided to assess their usefulness in lesions with a high risk of restenosis.

Patients and method. We included consecutive patients with lesions that met at least one of the following criteria: *a)* in-stent restenosis; *b)* diffuse lesion (>20 mm); *c)* small vessel ($\leq 2,5$ mm), and *d)* total occlusion.

Results. Between June 2002 to December 2002, 100 patients were included ($61 [11]$ years, 84% men, 21% with diabetes). In all, 154 lesions were treated (34% diffuse lesions, 36% in small vessels, 20% in-stent restenosis and 20% occlusions). An average of 1.6 (0.7) stents were implanted per patient. Mean diameter was 2.74 (0.26) mm, mean length was 21 (8.5) mm and total stent length per patient was 33 (16) mm. The acute success rate was 98%. After the procedure 2 (2%) non-Q-wave infarctions were diagnosed. No episodes of acute or subacute thrombosis occurred. During a follow-up period of 8.5 (2) months (range 6-12 months) there were two (2%) late thromboses, one of which caused an infarction. Target lesion revascularization was required in 3 patients (3%), two of whom were the patients with late thrombosis.

Conclusions. Sirolimus-eluting stents can be used in lesions with a high risk of restenosis. The rate of thrombosis was low, and the use of these stents was associated with a strikingly low rate of target lesion revascularization during follow-up.

Key words: Lesion. Stent. Restenosis.

Full English text available at: www.revvespcardiol.org

Correspondencia: Dr. J.M. de la Torre Hernández.
Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander. España.
Correo electrónico: heminamica@humv.es

Recibido el 13 de junio de 2003.

Aceptado para su publicación el 10 de noviembre de 2003.

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales retos del intervencionismo coronario es la tasa de reestenosis y la consiguiente necesidad de revascularización en el seguimiento. En nuestro medio la tasa de reintervenciones percutáneas

respecto a la actividad global es del 9-10%¹. Esta cifra supone una estimación a la baja de la reestenosis clínica, ya que no incluye los casos que se remiten a cirugía de revascularización tras reestenosis en ocasiones reiteradas o no tratables, ni tampoco a los pacientes que presentan recurrencia de síntomas de angina de pecho pero no son remitidos para recateterización.

En determinados grupos de pacientes, como los diabéticos², y en algunos contextos lesionales específicos, como las lesiones difusas³⁻⁴, las lesiones en un vaso pequeño⁵⁻⁹, las obstrucciones completas¹⁰⁻¹³ y las reestenosis intra-*stent*¹⁴, la necesidad de una nueva intervención en el seguimiento es notablemente más elevada, en torno al 10-30%.

Por otra parte, el tratamiento de la reestenosis intra-*stent* continúa siendo un problema, puesto que las estrategias más convencionales al uso, como el balón y el *stent*, están gravadas con una relativamente alta incidencia de nueva reestenosis¹⁴ y la técnica que parece permitir unos mejores resultados en este contexto, la braquiterapia, no está disponible de forma general por su complejidad logística y operativa^{15,16}.

Los *stents* liberadores de fármacos citostáticos (rapamicina y paclitaxel) han demostrado reducir de manera drástica las cifras de reestenosis en lesiones de ligero a moderado riesgo reestenótico¹⁷⁻²⁰. Existe escasa información acerca de la seguridad y el beneficio que estos *stents* podrían ofrecer en contextos lesionales de mayor riesgo, aunque ya se han comunicado resultados en series muy reducidas de reestenosis intra-*stent*^{21,22}. Igualmente, se han aportado datos relativos a su utilización en el contexto clínico del síndrome coronario agudo, incluido el infarto con elevación del segmento ST^{23,24}.

Nos planteamos evaluar el posible impacto del uso de estos *stents* sobre la reestenosis clínica en un grupo de pacientes con lesiones de alto riesgo reestenótico.

PACIENTES Y MÉTODO

A partir del 1 de junio de 2002 se incluyó a todos los pacientes remitidos a nuestra unidad con indicación clínica de coronariografía que fueran candidatos a revascularización percutánea y en los que todas o alguna de las lesiones a tratar cumplieran al menos uno de los siguientes criterios:

1. Reestenosis intra-*stent*.
2. Obstrucción total de cualquier antigüedad.
3. Lesión difusa (> 20 mm).
4. Lesión en vaso pequeño ($\leq 2,5$ mm).

Se excluyó a los casos de angioplastia primaria y a aquellos en situación de shock cardiogénico. Si en el mismo paciente existían otras lesiones tratables que no cumplieran estos criterios, también en éstas se empleó *stent* de rapamicina. El modo de implantación del

stent, directo o no, quedó a criterio del operador, aunque la implantación directa no se intentó nunca en los casos con obstrucción completa, con necesidad de un *stent* > 23 mm y vasos con calcificación evidente o marcada angulación o tortuosidad.

El procedimiento se realizó por vía femoral y en todos los casos se utilizaron dispositivos de cierre vascular. El empleo de inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa quedó a criterio del operador. Se definió como éxito angiográfico la obtención de una estenosis residual < 25% con flujo TIMI III. No se efectuó sistemáticamente la determinación seriada de las enzimas, que sólo se llevó a cabo en los casos con sospecha clínico-electrocardiográfica de necrosis postangioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) (complicación en el procedimiento, isquemia y síntomas post-ACTP). Todos los pacientes recibieron una carga oral de clopidogrel de 300 mg inmediatamente después del procedimiento y, con posterioridad, una combinación de 100 mg de ácido acetilsalicílico y 75 mg de clopidogrel durante 3 meses.

El seguimiento clínico se ha efectuado consultando las historias clínicas y mediante llamada telefónica a todos los pacientes. Éstos fueron controlados por sus respectivos cardiólogos clínicos, que indicaron pruebas de isquemia o coronariografía en los pacientes en los que lo consideraron oportuno.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar. Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Se obtuvo la curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos. Se efectuó el análisis de regresión de Cox para identificar las variables predictoras de eventos en el seguimiento. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se empleó el paquete estadístico SPSS 11.0.

RESULTADOS

Desde junio de 2002 a diciembre de 2002 se ha incluido a 100 pacientes consecutivos, en los que se han tratado 154 lesiones. Esta serie supone el 28% del total de pacientes tratados en la unidad en ese período. Las características clínicas de estos pacientes se exponen en la tabla 1. Destaca la alta tasa de revascularización previa (un 31% con ACTP y un 11% con cirugía). Las características angiográficas de las 154 lesiones se describen en la tabla 2. De éstas, 109 (71%) cumplían alguno o varios de los criterios de inclusión y en todo paciente, tal y como exigían los criterios de inclusión, existía al menos una de estas lesiones de alto riesgo. Entre las 45 lesiones tratadas que no cumplían los criterios, había algunas (3 lesiones ostiales y 6 bifurcacionales) que se podía considerar también como de alto riesgo reestenótico, aunque no fueron el objeto del

TABLA 1. **Características clínicas de los 100 pacientes**

Edad (años)	61 ± 11
Varones	84 (84%)
Diabéticos	21 (21%)
HTA	53 (53%)
IAM previo	57 (57%)
ACTP previa	31 (31%)
Cirugía previa	11 (11%)
Estatinas	59 (59%)
Fracción de eyección (%)	51 ± 9
Angina estable	34 (34%)
Angina inestable	51 (51%)
Isquemia silente	15 (15%)

HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.

TABLA 2. **Características angiográficas de las lesiones tratadas**

Coronaria derecha	39 (25%)
Descendente anterior	84 (54,5%)
Circunfleja	22 (14,3%)
Tronco	5 (3,2%)
Mamaria	2 (1,3%)
Safenas	2 (1,3%)
Morfología y severidad lesional	
Oclusiones totales	31 (20,1%)
Recientes	10
Crónicas (> 3 meses)	21
Reestenosis intra- <i>stent</i>	31 (20,1%)
Oclusivas	7
Difusas (> 10 mm)	12
Focales (< 10 mm)	12
Difusas (> 20 mm)	52 (33,74%)
Vaso pequeño (≤ 2,5 mm)	55 (35,7%)
Bifurcaciones	9 (5,8%)
Ostiales	3 (1,9%)
Longitud de la lesión (mm)	19 ± 8
Diámetro de referencia (mm)	2,6 ± 0,2
Estenosis basal	69 ± 10%

estudio. En cuanto a las oclusiones totales, de las 31 lesiones, 10 eran recientes, dada la clínica (síndrome coronario agudo reciente, excluida la angioplastia primaria), y las 21 restantes, de carácter crónico. Los aspectos relativos al procedimiento de revascularización y las medidas de los *stents* implantados se detallan en la tabla 3. La longitud total de *stent* implantado por paciente fue alta, de 33 ± 16 mm, la tasa de empleo de abciximab (16%) fue similar a la observada en nuestras series de *stent* convencional, se intentó aplicar un *stent* directo en 55 lesiones, y se logró éxito en 52 (94,5%) y 3 casos precisaron predilatación. Se logró éxito angiográfico en el 98% de los pacientes. En 2 casos no se obtuvo éxito debido al flujo post-*stent* TIMI II en uno (mal lecho distal y competencia con

TABLA 3. **Características del procedimiento**

Vasos tratados/paciente	1,26 ± 0,46
Lesiones tratadas/paciente	1,54 ± 0,7
<i>Stents</i> /paciente	1,6 ± 0,7
Longitud <i>stent</i> (mm)	21 ± 8,5
Diámetro <i>stent</i> (mm)	2,74 ± 0,26
Longitud total <i>stents</i> /paciente (mm)	33 ± 16
<i>Stent</i> directo	52 (33,7%)
Abciximab	16 (16%)
Éxito del procedimiento	98%

TABLA 4. **Eventos clínicos en el seguimiento**

Hospitalización	
Infarto sin onda Q	2 (2%)
Accidente isquémico transitorio	1 (1%)
Seguimiento clínico	
Muerte	0
Infarto con onda Q ^a	1 (1%)
Trombosis tardía	2 (2%)
Revascularización de la lesión tratada ^b	3 (3%)
Revascularización de otra lesión	1 (1%)
Ictus	1 (1%)

^aCorresponde a uno de los casos de trombosis tardía. ^bDos de ellos corresponden a las trombosis tardías.

colaterales «boca-boca») y a estenosis residual > 25% en otro (lesión fibrocalcificada).

Complicaciones en el procedimiento y hospitalización

Se produjeron 2 infartos sin onda Q (2%), uno de ellos debido a la disección retrógrada oclusiva tras el implante de un *stent* en la coronaria derecha media que se resolvió con un *stent* adicional y el otro por la oclusión irresoluble de una pequeña rama diagonal (diámetro < 2 mm) tras el implante de un *stent* en la descendente anterior. Se produjo un accidente cerebral isquémico transitorio (1%) en un paciente varón hipertenso de 66 años (tabla 4).

Seguimiento clínico

Durante un seguimiento de 8,5 ± 2 meses (6 a 12 meses), en el que no se perdió a ningún paciente, se produjeron 2 trombosis tardías (2%), una de ellas ocasionó un infarto, y 3 procedimientos de revascularización sobre la lesión tratada (3%), 2 de los cuales correspondieron a las trombosis tardías (tabla 4). Al final del seguimiento, sólo 2 pacientes (2%) presentaban síntomas compatibles con angina estable en clase II y no fueron remitidos para un nuevo estudio por el buen control médico de sus síntomas. La curva de supervivencia libre de eventos (muerte, infarto o revascularización de la lesión tratada) se presenta en la figura 1.

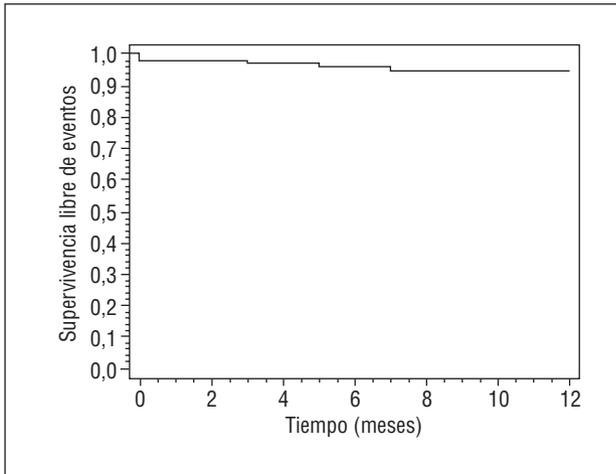


Fig. 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos (muerte, infarto o revascularización de la lesión tratada).

En cuanto a las trombosis tardías, en un caso se trataba de un paciente varón de 76 años con reestenosis previa oclusiva y difusa de un *stent* convencional en la descendente anterior proximal-media. El lecho distal del vaso estaba difusamente enfermo y se visualizaba perfectamente por las colaterales «boca-boca» desde la rama interventricular posterior de la coronaria derecha. Tras la predilatación se implantó un *stent* Cypher® de 33 mm de longitud y 2,75 mm de diámetro, pero no se logró nunca un flujo adecuado (TIMI II). A los 3 meses, e inmediatamente después de suspender el clopidogrel, el paciente comenzó con clínica de angina inestable y elevación de la troponina I, por lo que se realizó una coronariografía en la que se observó la oclusión completa del *stent* con el vaso distal a éste rellenándose por la excelente colateralidad. Se efectuó una revascularización quirúrgica, sin circulación extracorpórea, de la mamaria interna izquierda a la descendente anterior, con buen resultado.

El otro caso correspondió a un paciente de 76 años y ocurrió 7 meses después de un procedimiento inicial en el que se implantó un *stent* de 33 mm de longitud sobre una lesión *de novo* en la descendente anterior proximal-media. La coronariografía mostró una lesión oclusiva inmediatamente distal al *stent* (que era del 50% en el estudio inicial) en la descendente anterior media que había producido trombosis que se extendía hacia el *stent*. Tras extracción de material trombótico con el dispositivo X-Sizer® se observó un aspecto angiográfico compatible con cierto grado de reestenosis focal en el *stent*. Se realizó una angioplastia y se implantó de nuevo un *stent*.

Una paciente diabética de 45 años tratada con insulina presentó angina de esfuerzo progresiva a los 5 meses del procedimiento. Se trataba inicialmente de una enfermedad de 3 vasos con malos lechos para la cirugía, por lo que se decidió efectuar una revascularización percutánea con la implantación de *stents*

Cypher® en la descendente anterior (3/33mm + 3/8 mm), en la circunfleja (2,5/33 mm) y en la derecha (3/18 mm). La coronariografía realizada 5 meses después por recurrencia de los síntomas mostró 2 lesiones reestenóticas intra-*stent* no marginales, severas y focales (< 5 mm) en la descendente anterior y la circunfleja. Se realizó una angioplastia con balón de corte en ambas lesiones. Posteriormente, 4 meses después de este segundo procedimiento, la paciente volvió a presentar angina de esfuerzo progresivo y la coronariografía mostró reestenosis focales en las mismas localizaciones del *stent* de la circunfleja y algo más distales, en el *stent* de la descendente anterior, que fueron tratadas con *stents* Cypher® cortos implantados intra-*stent*.

Finalmente, 3 pacientes precisaron una nueva coronariografía por recurrencia sintomática. En un caso se observó la progresión de una lesión previamente moderada en el vaso tratado pero alejada (> 10 mm) del *stent* y en los otros 2 casos ausencia de cambios en el árbol coronario. En el primer caso se realizó una nueva angioplastia. En estos pacientes fue llamativa la ausencia total del más mínimo grado de reestenosis intra-*stent* o en sus márgenes, algo relativamente infrecuente en *stents* convencionales.

Respecto a los 15 pacientes con diagnóstico inicial de isquemia silente (pruebas de isquemia severamente positivas bajo tratamiento y sin clínica asociada), se realizaron pruebas de isquemia en el seguimiento, que resultaron negativas (13 pacientes) o con un notable menor grado de positividad sin medicación (2 pacientes) y no constituyeron indicación de coronariografía a criterio clínico, ya que presentaban cierto grado de ateromatosis difusa que podría explicar esa ligera isquemia residual.

DISCUSIÓN

Los avances técnicos y farmacológicos de los últimos años han permitido que la revascularización percutánea ofrezca unos buenos resultados, tanto en seguridad como en beneficio clínico a medio y largo plazo. La limitación fundamental de esta terapia está determinada por la reestenosis y la consiguiente necesidad de nueva revascularización a medio plazo. Con la actual tasa de implantación de *stents* (> 80%), la proporción global de reintervención con angioplastia se sitúa en torno al 9-10%¹. Esta cifra sería un indicador relacionado con la reestenosis clínica, siempre inferior a la tasa de reestenosis angiográfica, pero que es la que realmente determina el impacto clínico-asistencial de este fenómeno. No obstante, no incluye la proporción de pacientes cuya reintervención no es ya percutánea, sino quirúrgica. Según nuestra experiencia, el 14% de los pacientes con reestenosis clínica acabarán siendo intervenidos quirúrgicamente, ya sea tras la primera reestenosis o después de la segunda. En algunos contextos lesionales, como las lesio-

nes difusas³⁻⁴, las lesiones en un vaso pequeño⁵⁻⁹, las obstrucciones totales¹⁰⁻¹³ y, especialmente, la reestenosis intra-*stent*¹⁴, la reestenosis clínica es significativamente más alta (10-30%).

Por ello, en los últimos años se ha producido una intensa investigación encaminada a desarrollar métodos para combatir la reestenosis. Las líneas fundamentales de trabajo han sido la braquiterapia, la farmacología y los *stents* recubiertos. La braquiterapia ha mostrado su eficacia^{15,16}, aunque aspectos concernientes a su seguridad (trombosis tardía de *stents*, reestenosis en los extremos...), a su aplicación y a la logística requerida han limitado notablemente su expansión. Algunos fármacos de administración sistémica y con prometedoros estudios piloto, como el tranilast, no han demostrado su eficacia en amplios ensayos²⁵. Finalmente, las mayores expectativas han procedido de los *stents* liberadores de fármacos, cuyos excelentes resultados son ya una realidad. No obstante, los amplios estudios realizados hasta el momento con *stents* liberadores de rapamicina y paclitaxel sólo han evaluado lesiones de riesgo reestenótico ligero a moderado, y excluido lesiones > 30 mm, obstrucciones totales, lesiones en los ostios, lesiones que precisen *stents* < 2,5 mm o reestenosis intra-*stent*¹⁸⁻²⁰. En estas lesiones, la eficacia de los *stents* recubiertos no es conocida, aunque se han publicado series reducidas con seguimientos cortos que sugieren buenos resultados, concretamente en la reestenosis intra-*stent*^{21,22}.

Por todo ello, a partir del momento en que comenzamos a disponer del *stent* Cypher® (liberador de rapamicina) iniciamos un estudio con el fin de evaluar la reestenosis clínica en aquellos casos en los que las lesiones a tratar presentaran características más propensas a la reestenosis, concretamente lesiones difusas, en un vaso pequeño, obstrucciones completas y reestenosis intra-*stent*. Algunos de los casos que se han incluido, especialmente algunos de reestenosis intra-*stent* difusa, es probable que en ausencia de estos *stents* hubieran sido remitidos a cirugía de revascularización. Se trata, pues, de un grupo de alto riesgo con una elevada tasa de revascularización multilesional y multivaso, así como de procedimientos previos. El 71% de las lesiones tratadas en estos pacientes cumplía al menos una de las características de inclusión que implicaba un mayor riesgo reestenótico.

La incidencia de trombosis aguda fue nula y tampoco se observaron casos de trombosis subaguda. El primer episodio de trombosis tardía correspondió a un caso con resultado inicial no óptimo (flujo TIMI II, competencia con colateralidad directa) y en el que, tras suspender el clopidogrel (3 meses después del procedimiento), se produjo la oclusión; sin embargo, debido a la excelente colateralidad, se manifestó como angina inestable y no como infarto. El otro caso, descrito como trombosis tardía y que se manifestó como infarto a los 7 meses, alberga ciertas dudas. Este caso

parece corresponder a una trombosis tardía, pero creemos que, dada la imagen angiográfica de la lesión distal al *stent* y el tiempo transcurrido (7 meses), podría explicarse también por una complicación de la lesión distal y la consiguiente trombosis retrógrada a la oclusión que afectaría al *stent*.

Finalmente, el último caso es una clara reestenosis clínica en una paciente diabética tratada con insulina con una enfermedad coronaria difusa, multivaso y severa. Se implantaron inicialmente 92 mm de longitud de *stent*. Basándonos en nuestra experiencia previa, creemos que, dadas las características clínicas y anatómicas del caso, de haberse tratado de *stents* convencionales, la reestenosis habría sido más difusa y severa. No obstante, este caso muestra que la reestenosis puede en algunos casos seguir siendo un problema a pesar de los nuevos avances terapéuticos, eso sí, un problema mucho menos frecuente y más fácilmente abordable (reestenosis focal).

Sin duda, ese 3% de nueva revascularización sobre la lesión tratada en el seguimiento (que incluye los casos de trombosis), con un 2% de pacientes con angina estable clase II al final del seguimiento, es un resultado espectacular en un grupo de pacientes con las características lesionales descritas. Es más, serían buenos resultados incluso para una población con lesiones no seleccionadas.

El grupo con los resultados más llamativos es el de los 26 pacientes con 31 reestenosis intra-*stent* tratadas. Sólo un paciente (3,8%) presentó eventos en el seguimiento (el caso de la trombosis tardía comentado previamente). Basándonos en nuestra experiencia previa, aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con *stent* convencional o balón en lesiones reestenóticas intra-*stent* reingresan con nueva reestenosis clínica. En el estudio RIBS, en el se que aleatorizó a 450 casos de reestenosis intra-*stent* no oclusiva a tratamiento con balón o *stent*, la tasa de revascularización del vaso tratado al año fue del 19,6% en el grupo de *stent* y del 24,3% en el grupo de balón¹⁴.

En relación con el tratamiento antiagregante, el período varía según los estudios: 2 meses en el RAVEL¹⁸, 3 meses en el SIRIUS¹⁹, 2-4 meses en la experiencia del grupo de Rotterdam para reestenosis intra-*stent*²¹ y 3 meses en el síndrome coronario agudo (6 meses si se trataba de casos con más de 3 *stents*, más de 36 mm de *stent*, bifurcaciones o reestenosis intra-*stent*)^{23,24}. En nuestra serie, el tratamiento se realizó durante 3 meses, pero podría ser empíricamente recomendable tratar durante un período de hasta 6 meses en casos con reestenosis intra-*stent*, amplia longitud de *stent*, múltiples *stents*, etc. Los 2 casos descritos de trombosis tardía podrían apoyar esta actitud, que es la nuestra en el momento actual.

Respecto a los inconvenientes de tener que prolongar el tratamiento combinado de ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante períodos de 3 meses o más, en

primer lugar, en lo concerniente a su seguridad, nosotros no hemos observado hemorragias significativas ni reacciones alérgicas o hematológicas; por otra parte, es preciso indicar que más de la mitad de los pacientes revascularizados han presentado previamente cuadros de inestabilización anginosa y sabemos que con o sin revascularización estos pacientes se benefician de un período prolongado (> 3 meses) de antiagregación combinada^{26,27}. Por otra parte, estudios más recientes demuestran que la antiagregación combinada durante un período de hasta un año comporta la reducción de eventos isquémicos en pacientes sometidos a angioplastia con o sin angina inestable como indicación²⁸. Por todo ello, el beneficio aportado por esta combinación terapéutica es doble, sumándose la prevención de la trombosis de *stent* a la reducción de nuevos eventos en lesiones coronarias diferentes.

Limitaciones

Se trata de un estudio observacional que describe los resultados obtenidos en un serie seleccionada, consecutiva pero no aleatorizada de pacientes y, por tanto, carece de grupo control. Igualmente, no se ha realizado seguimiento angiográfico. Todo esto resta valor informativo al estudio, pero hay que reseñar que el estudio se enmarca dentro de la práctica asistencial y, como tal, lo que nos interesaba era conocer el impacto de la utilización de estos *stents* y lo concerniente a su seguridad (incidencia de trombosis) y a la reducción de la necesidad de nuevas reintervenciones, así como al estado clínico de los pacientes al final de un seguimiento clínico razonable.

Lo notable e inédito de los resultados contrasta necesariamente con toda la experiencia previa publicada con *stents* convencionales en lesiones similares³⁻¹⁴, así como con la experiencia propia, y permite extraer conclusiones muy positivas.

Se podría argumentar que haber utilizado como objetivo final de valoración la necesidad de nueva revascularización introduce subjetividad en el resultado, pero la evaluación directa e independiente del estado clínico de los pacientes al final del seguimiento confirma que ésta se ajustó plenamente a la realidad, ya que solamente 2 pacientes presentaban angina estable de clase II al final del seguimiento.

CONCLUSIONES

La utilización de *stents* liberadores de rapamicina en lesiones con alto riesgo de reestenosis (difusas, vaso ≤ 2,5 mm, obstrucciones totales y reestenosis intra-*stent*) parece ser segura y muy eficaz. Habida cuenta de las limitaciones indicadas de este estudio, son necesarias series más amplias y con comparación aleatorizada con *stents* convencionales para asentar con mayor certeza estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernández JM, Goicolea J, Durán JM, Augé JM. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XI informe oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (años 1990-2001). *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1173-84.
- Alonso JJ, Durán JM, Gimeno F, Ramos B, Serrador A, Fernández-Aviles F. Angioplastia coronaria en el paciente diabético. Situación actual y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:185-200.
- Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schomig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 1999;83:1617-22.
- Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Finci L, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:651-9.
- Doucet S, Schalig MJ, Vrolix MCM, Hilton D, Chenu P, De Bruyne B, et al. Stent placement to prevent restenosis after angioplasty in small coronary arteries. *Circulation* 2001;104:2029-33.
- Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, Mehilli J, Dotzer F, Von Welsch N, et al. A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:2593-8.
- Koning R, Eltchaninoff H, Commeau P, Khalife K, Gilard M, Lipiecki J, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for small coronary arteries: in hospital and 6-month clinical and angiographic results. *Circulation* 2001;104:1604-8.
- Moer R, Myreng Y, Moldstad P, Albertsson P, Gunnes P, Lindvall B, et al. Stenting in small coronary arteries (SISCA) trial. A randomized comparison between balloon angioplasty and the heparin-coated beStent. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1598-603.
- García E, Gómez-Reco M, Moreno R, Pasalodos J, Bethancourt A, Zueco J, et al. Stent reduces restenosis in small vessels. Results of the RAP study [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(Suppl A):32-4.
- Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, Giachero C, Zimarino M, Fontanelli A, et al. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol* 32;1998:90-6.
- Buller CE, Dzavik V, Carere RG, Mancini GBJ, Barbeau G, Lazzam C, et al for the TOSCA investigators. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries. The total occlusion study of Canada (TOSCA). *Circulation* 1999;100:236-42.
- Sievert H, Rohde S, Utech A, Schulze R, Scherer D, Merle H, et al. Stent or angioplasty after recanalization of chronic coronary occlusions? The SARECCO trial. *Am J Cardiol* 1999;84:386-90.
- Lotan C, Rozenman Y, Hendler A, Turgeman Y, Ayzenberg O, Beyar R, et al. Stents in total occlusion for restenosis prevention. The multicentre randomized STOP study. *Eur Heart J* 2000;21: 1960-6.
- Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, López-Minguez JR, et al for the RIBS study. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:796-805.
- Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-6.
- Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS, et al. Randomized trial of ⁹⁰Sr/⁹⁰Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in stent restenosis. *Circulation* 2002;106:1090-6.
- Fuster V. La rapamicina: del laboratorio al tratamiento de las arterias en los pacientes. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(Supl 1):2-6.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al for the RAVEL study group. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.

19. Moses J, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al, for the SIRIUS investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
20. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I. Six and twelve month results from a randomized, double blind trial on a slow release paclitaxel eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38-42.
21. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Smits PC, Van der Giessen WJ, Carlier SG, et al. Sirolimus eluting stent for treatment of complex in stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:184-9.
22. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, Van der Giessen WJ, et al. TAXUS III. In stent restenosis treated with stent based delivery of paclitaxel incorporated in a slow release polymer formulation. *Circulation* 2003;107:559-64.
23. Lemos PA, Lee C, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis CA, et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes. Insights from the Rapamycin Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2093-9.
24. Saia F, Lemos PA, Lee C, Arampatzis CA, Hoyer A, Degertekin M, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction. A clinical and angiographic study. *Circulation* 2003;108:1927-9.
25. Holmes DR, Savage M Jr, LaBlanche JM, Grip L, Serruys PW, Fitzgerald P, et al. Results of prevention of restenosis with tranilast and its outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2002;106:1243-50.
26. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Budaj A, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966-72.
27. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
28. Steinhilbl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.