

Tratamiento de lesiones con alto riesgo de reestenosis. Estudio comparativo en 300 pacientes del *stent* liberador de rapamicina, el *stent* con polímero liberador de paclitaxel y el *stent* convencional

José M. de la Torre Hernández, Fermín Sainz Laso, Cristina Ruisánchez, Javier Zueco, Álvaro Figueroa y Thierry Colman

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

Introducción y objetivos. Se ha demostrado que los *stents* con rapamicina y paclitaxel reducen la reestenosis, pero no hay estudios amplios en contextos lesionales de alto riesgo ni estudios que comparen la eficacia de ambos. En este estudio prospectivo nos planteamos comparar su eficacia en lesiones de alto riesgo reestenótico.

Pacientes y método. Se incluyó a pacientes consecutivos con angioplastia sobre lesiones de las cuales alguna 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. Los pacientes fueron tratados de forma distinta, en 3 períodos consecutivos, mediante *stent* convencional, *stent* de rapamicina y *stent* de taxol.

Resultados. Se ha incluido a 300 pacientes, 100 en cada grupo. En el grupo de *stents* de rapamicina, con un seguimiento de $8,5 \pm 2$ meses, se produjeron 2 (2%) trombosis tardías y un (1%) caso de revascularización de la lesión tratada. En el grupo de *stents* de taxol se produjeron 2 (2%) trombosis (aguda y subaguda) en el hospital, y en un seguimiento de $9 \pm 2,5$ meses ocurrió 1 muerte no cardíaca (1%) y 1 paciente (1%) fue revascularizado en la lesión tratada. En el grupo de *stents* convencionales, con un seguimiento de 8 ± 2 meses, hubo 1 trombosis subaguda (1%) y 15 casos de reestenosis clínica con revascularización (15%). Las curvas de supervivencia libre de eventos fueron significativamente mejores con los *stents* recubiertos ($p < 0,01$ en comparación con el convencional).

Conclusión. La utilización de *stents* con rapamicina y paclitaxel en lesiones de alto riesgo para reestenosis fue segura, y la necesidad de una nueva revascularización durante el seguimiento fue comparablemente baja con ambos en relación con la del *stent* convencional.

Palabras clave: Lesión coronaria. Stent. Reestenosis.

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. Cantabria. España.
Correo electrónico: hemodinamica@humv.es

Recibido el 12 de julio de 2004.

Aceptado para su publicación el 14 de diciembre de 2004.

Treatment of Lesions With a High Risk of Stenosis. Comparative Study in 300 Patients of Rapamycin- and Paclitaxel-Eluting Polymer-Based Stents, and Bare Metal Stents

Introduction and objectives. Rapamycin- and taxol-eluting stents have been shown to reduce restenosis, but there are no large-scale studies of their usefulness in lesions with a high risk of restenosis, or of the relative merits of the two devices. This prospective study compared their safety and efficacy in lesions with a high risk of restenosis.

Patients and method. We included consecutive patients with lesions to treat that met at least one of the following criteria: *a)* in-stent restenosis; *b)* diffuse (>20 mm) restenosis; *c)* small vessel ($\leq 2,5$ mm) restenosis; or *d)* total occlusion. Patients received different devices along three consecutive study periods: bare metal (conventional) stents, sirolimus-eluting (rapamycin) stents and paclitaxel-eluting (taxol) stents.

Results. One hundred patients in each group were included, for a total of 300 patients. In the sirolimus group, after 8.5 ± 2 months of follow-up, there were 2 late thromboses (2%) and only 1 patient (1%) required target lesion revascularization. In the paclitaxel group 2 patients (2%) had in-hospital stent thrombosis (1 acute, 1 subacute), and after 9 ± 2.5 months of follow-up only 1 patient (1%) needed target lesion revascularization. In the conventional group, after 8 ± 2 months of follow-up, there was 1 subacute thrombosis (1%) and 15 patients (15%) had clinical restenosis requiring target lesion revascularization. Event-free survival curves were significantly better with drug-eluting stents ($P < .01$ vs conventional stents).

Conclusion. Rapamycin- and taxol-eluting stents were safe for lesions with a high risk of restenosis. These stents were associated with a lower rate of target lesion revascularization during follow-up compared to bare metal stents.

Key words: Coronary lesion. Stent. Restenosis.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.
 CK-MB: isoenzima MB de la creatincinasa.
 SC: *stent* convencional.
 SLR: *stent* liberador de rapamicina.
 SLT: *stent* liberador de paclitaxel.

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales retos del intervencionismo coronario es la tasa de reestenosis y la consiguiente necesidad de revascularización en el seguimiento. Cuando se compara la revascularización percutánea multivaso con la cirugía, la necesidad de nuevas revascularizaciones causa la mayor parte de la diferencia en la tasa de eventos en el seguimiento entre ambas estrategias¹. Los ensayos realizados hasta el momento con *stents* recubiertos de fármacos (paclitaxel y rapamicina) muestran una notable reducción de la reestenosis y de la consiguiente necesidad de una nueva revascularización en la lesión previamente tratada²⁻⁷. No obstante, en estos grandes estudios no se incluyó a los casos que precisamente presentan mayor riesgo de reestenosis con *stents* convencionales (SC), como las oclusiones totales, las reestenosis intra-*stent*, las lesiones muy largas (> 30 mm) o las localizadas en vasos de $\leq 2,5$ mm. En relación con estos tipos de lesiones, se han publicado series reducidas retrospectivas en las que se ha empleado uno u otro modelo de *stent* recubierto y en las que se han obtenido unos resultados muy esperanzadores⁸⁻¹⁶.

Tampoco hay estudios en los que se comparen la eficacia y la seguridad de ambos *stents*. Si hubiera diferencias entre ambos tipos de *stent* en algún aspecto, éstas se podrían detectar con más facilidad en los contextos lesionales más complejos. Por ello, hemos desarrollado el presente estudio, en el que comparamos la evolución clínica de 2 grupos de pacientes con un perfil lesional similar y complejo tratados con *stent* liberador de paclitaxel (SLT) o de rapamicina (SLR). Incluimos como control a un tercer grupo comparable pero tratado con SC (extraído de la experiencia inmediatamente previa a la introducción de *stents* recubiertos).

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyó a los pacientes remitidos a nuestra unidad con la indicación clínica de coronariografía que fueran candidatos para revascularización percutánea y cuyas lesiones (todas o alguna) cumplieran al menos 1 de los siguientes criterios:

1. Reestenosis intra-*stent*.
2. Obstrucción total de cualquier antigüedad.

3. Lesión difusa (> 20 mm).
4. Lesión en un vaso pequeño ($\leq 2,5$ mm).

Períodos de tratamiento:

1. De octubre de 2001 a mayo de 2002 los pacientes fueron tratados con SC.
2. De junio a diciembre de 2002 se trató con SLR, Cypher[®], al 72% de las lesiones que cumplían algún criterio de los expuestos con anterioridad. Las restantes lesiones se trataron con SC, bien por disponibilidad de medidas o por tratarse de lesiones con un perfil más favorable (lesiones focales en vasos de 2,5 mm o lesiones difusas de 20-25 mm en vasos ≥ 3 mm). Todas las oclusiones totales y las reestenosis intra-*stent* fueron tratadas con SLR.
3. De abril a diciembre de 2003 se trató con SLT, Taxus[®], al 70% de las lesiones que cumplían algún criterio. Las restantes fueron tratadas con SC (de manera muy puntual) o con SLR debido a la disponibilidad de medidas o al uso más frecuente de SLR por parte de 1 de los miembros del equipo (por razones puramente logísticas).

En cada período se incluyó a los primeros 100 casos consecutivos tratados con el correspondiente tipo de *stent*. Los resultados aislados de la serie de pacientes tratados con SLR ya han sido previamente publicados en esta Revista¹⁶.

Se excluyeron los casos de angioplastia primaria y los que se encontraban en situación de shock cardiogénico. En cuanto a las oclusiones, sólo se incluyeron aquellas en las que se logró implantar el *stent*. El modo de implantación del *stent*, directo o no, se dejó a criterio del operador, aunque la implantación directa no se intentó en ninguno de los casos con obstrucción completa, necesidad de un *stent* largo (> 23-24 mm) y vasos con una calcificación evidente o una marcada angulación o tortuosidad. La evaluación angiográfica fue cuantitativa digital posprocedimiento.

El procedimiento se realizó por vía femoral y en todos los casos se emplearon dispositivos de cierre vascular. La utilización de inhibidores de la gluco-proteína IIb/IIIa se dejó a criterio del cirujano. El éxito angiográfico se definió como la obtención de una estenosis residual < 25% con un flujo TIMI III. La determinación seriada de enzimas no se realizó de manera sistemática sino sólo en los casos con sospecha clínica o electrocardiográfica de necrosis posterior a la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) (complicación en el procedimiento, isquemia y/o síntomas post-ACTP). Todos los pacientes recibieron una carga oral de clopidogrel de 300 mg inmediatamente después del procedimiento, y con posterioridad se les administró una combinación de 100 mg de aspirina y 75 mg de clopidogrel durante 3 meses en caso de *stent* Cypher y de 6 meses en caso de *stent* Taxus.

El seguimiento clínico se ha efectuado mediante una consulta clínica a los 6-12 meses del procedimiento y, además, a través de una llamada telefónica en la que se conversó directamente con el paciente. Para poder comparar la evolución de las 3 series consecutivas, cerramos el seguimiento de cada grupo en el momento en el que el último paciente tuviera 6 meses de evolución. De este modo, los seguimientos tienen una extensión similar en los 3 grupos (media, 8-9 meses; rango, 6-12 meses). Los pacientes fueron controlados por sus respectivos cardiólogos clínicos, quienes indicaron pruebas de isquemia o coronariografía cuando lo consideraron oportuno.

Los eventos se clasificaron en:

1. Muerte (cardíaca o no cardíaca).
2. Infarto de miocardio con onda Q definido por la aparición de nuevas ondas Q en el electrocardiograma (ECG), precedidas o no de cuadro clínico sintomático, o infarto sin onda Q definido como síndrome coronario agudo asociado a elevación enzimática (más del doble del límite superior de la normalidad para la isoenzima MB de la creatinina [CK-MB]) sin la aparición ulterior de ondas Q en el ECG.
3. Trombosis de *stent* definida como la observación angiográfica de una oclusión-suboclusión del *stent* por material de aspecto trombótico precedida de un cuadro clínico agudo que puede cursar con elevación del segmento ST.
4. Revascularización, que se podrá realizar en la lesión tratada (por reestenosis intrasegmento) o en una nueva lesión.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar (DE). Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Las variables continuas se compararon con la prueba de la *t* de Student cuando seguían una distribución normal y con el test de Wilcoxon cuando no la seguían (la valoración del tipo de distribución se realizó con el test de Kolmogorov-Smirnov). Las variables categóricas se compararon con las pruebas de la χ^2 o con test exacto de Fisher, según estuviera indicado. Todas las variables se compararon entre los 2 grupos de *stent* recubierto y entre éstos y el grupo control. Se obtuvieron las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos para cada grupo y se compararon mediante el test de rangos logarítmicos. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Se empleó el paquete estadístico SPSS 11.0.

RESULTADOS

De cada período de tratamiento se incluyeron los primeros 100 casos consecutivos tratados con el modelo

TABLA 1. Características clínicas de los 300 pacientes

	SLR N = 100	SLT N = 100	SC N = 100
Edad (años)	61 \pm 11	62,5 \pm 10	62 \pm 11
Varones	84 (84%)	80 (80%)	77 (77%)
Diabéticos	21 (21%)	28 (28%)	23 (23%)
Hipertensión	53 (53%)	55 (55%)	52 (52%)
Infarto previo	57 (57%)	49 (49%)	47 (47%)
Angioplastia previa	31 (31%)	25 (25%)	27 (27%)
Cirugía previa	11 (11%)	5 (5%)	2 (2%)*
Estatinas preprocedimiento	59 (59%)	68 (68%)	50 (50%)**
Estatinas en seguimiento	82 (82%)	84 (84%)	77 (77%)
Fracción de eyección (%)	51 \pm 9	52 \pm 10	51 \pm 8
Angina inestable	51 (51%)	55 (55%)	49 (49%)
Angina estable	34 (34%)	40 (40%)	42 (42%)

* $p < 0,05$ para la comparación SLR frente a SC; ** $p < 0,05$ para la comparación SLT frente a SC. SC: *stent* convencional; SLR: *stent* liberador de rapamicina; SLT: *stent* liberador de paclitaxel.

de *stent* correspondiente. De octubre de 2001 a mayo de 2002 se trató con SC a 100 pacientes con 170 lesiones, de las cuales 117 (69%) cumplían los criterios expuestos con anterioridad. De junio a diciembre de 2002 se trató con *stents* Cypher a 100 pacientes del grupo SLR con 154 lesiones, de las cuales 109 (71%) cumplían criterios. De abril a diciembre de 2003 se trató con *stent* Taxus a 100 pacientes del grupo SLT con 164 lesiones, de las cuales 118 (72%) cumplían criterios. Es preciso indicar que se logró implantar el *stent* recubierto en todos los casos en los que se intentó.

Las características clínicas de los 3 grupos de pacientes están recogidas en la tabla 1. Sólo encontramos diferencias significativas en la tasa de revascularización quirúrgica previa, más alta en el grupo SLR que en el grupo SC, y en el tratamiento previo con estatinas, que experimenta un lógico crecimiento progresivo con cada período y, por tanto, resulta significativamente más alta en el grupo SLT, cronológicamente más reciente, que en el SC. No obstante, el tratamiento con estatinas durante el seguimiento fue muy similar en los 3 grupos.

Las características angiográficas de las lesiones de cada grupo se describen en la tabla 2. En todos los grupos había una proporción similar de lesiones que cumplían criterios (el 69% en SC, el 71% en SLR y el 72% en SLT). En cuanto a la distribución morfológica de las lesiones, es comparable, aunque se aprecia una tendencia hacia un menor número de reestenosis intra-*stent* tratadas en el grupo SLT. Las características del procedimiento resultan igualmente muy comparables y cabe destacar la tendencia hacia mayores longitudes totales de *stent* por paciente en los grupos de *stent* recubierto en relación con el grupo SC, que resulta significativa cuando se compara el grupo SLT con el SC (tabla 3). El éxito angiográfico fue totalmente comparable en los 3 grupos.

TABLA 2. Características angiográficas de las lesiones tratadas

	SLR N = 154	SLT N = 164	SC N = 170
Oclusiones totales	31 (20%)	28 (17%)	27 (16%)
Reestenosis intra-stent	31 (20%)	20 (12%)	26 (15%)
Oclusivas	7	2	3
Difusas (≥ 10 mm)	12	8	9
Focales (≤ 10 mm)	12	10	14
Difusas (> 20 mm)	52 (34%)	59 (36%)	51 (32%)
Vaso pequeño ($\leq 2,5$ mm)	55 (36%)	60 (36,5%)	64 (40%)
Diámetro de referencia (mm)	2,6 \pm 0,2	2,6 \pm 0,3	2,54 \pm 0,2
Longitud lesional (mm)	19 \pm 8	19 \pm 8	18 \pm 7
Estenosis basal	69 \pm 10%	67 \pm 9%	66 \pm 9%
Estenosis post-stent	6 \pm 3%	6 \pm 3%	6,5 \pm 3%
Descendente anterior	84 (54,5%)	88 (53,6%)	90 (53%)
Coronaria derecha	39 (25%)	41 (25%)	39 (23%)
Circunfleja	22 (14,3%)	32 (19,5%)	39 (23%)
Tronco	5 (3,2%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Safena	2 (1,3%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Mamaria	2 (1,3%)	0	0

SC: stent convencional; SLR: stent liberador de rapamicina; SLT: stent liberador de paclitaxel.

TABLA 3. Características del procedimiento

	SLR	SLT	SC
Lesiones tratadas/paciente	1,54 \pm 0,7	1,64 \pm 0,8	1,7 \pm 0,7
Longitud stent (mm)	21 \pm 8,5	21,5 \pm 8	19,5 \pm 8
Diámetro stent (mm)	2,74 \pm 0,26	2,78 \pm 0,4	2,66 \pm 0,4
Longitud total stents /paciente (mm)	33 \pm 16	34 \pm 16	29 \pm 17*
Stent directo	34%	27%	33%
Abciximab	16%	14%	25%
Revascularización completa**	67%	66%	62%
Éxito del procedimiento	98%	98%	98%

*p < 0,05 para la comparación de SLT con SC. **Anatómica (lesiones > 50% en vasos ≥ 2 mm). SC: stent convencional; SLR: stent liberador de rapamicina; SLT: stent liberador de paclitaxel.

Complicaciones en el procedimiento y la hospitalización

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

En el grupo SLT se produjo un infarto sin onda Q por ausencia de reflujo tras el implante del stent. Se produjeron 2 trombosis de stent que se presentaron como infarto con elevación del segmento ST, 1 a las

TABLA 4. Eventos clínicos en el seguimiento

	SLR N = 100	SLT N = 100	SC N = 100
Hospitalización			
Trombosis aguda-subaguda	0	2 (2%)*	0
Infarto no Q	2 (2%)	1 (1%)	2 (2%)
Accidente isquémico transitorio	1 (1%)	0	0
Seguimiento clínico tras alta			
Muerte	0	1 (1%)**	0
Infarto no fatal	1 (1%) ^b	2 (2%)	2 (2%)
Trombosis subaguda	0	0	1 (1%)
Trombosis tardía	2 (2%)	0	0
Reestenosis-re-ACTP	1 (1%)	1 (1%)	15 (15%)
Revascularización de otra lesión	1 (1%)	2 (2%)	3 (3%)
Ictus	1 (1%)	0	0

*Cursaron como infartos con elevación del ST. **Muerte no cardíaca (accidente doméstico). ^bCorrespondió a una de las trombosis tardías. ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; SC: stent convencional; SLR: stent liberador de rapamicina; SLT: stent liberador de paclitaxel.

TABLA 5. Revascularización por reestenosis según el tipo lesional

	SLR	SLT	SC
Vaso $\leq 2,5$ mm	1/55 (1,8%)	0/60 (0%)	12/64 (18,7%)*
Difusa	2/52 (3,8%)	1/59 (1,7%)	10/51 (19,6%)**
Oclusiones	0/31 (0%)	0/28 (0%)	4/27 (14,8%)
Reestenosis intra-stent	0/31 (0%)	0/20 (0%)	4/26 (15,4%)

*p < 0,01 comparando SLR y SLT con SC. **p < 0,05 comparando SLR y SLT con SC. SC: stent convencional; SLR: stent liberador de rapamicina; SLT: stent liberador de paclitaxel.

3 h de un procedimiento en el que se implantó un stent de 2,5/8 mm intra-stent por reestenosis en la descendente anterior distal, y 1 a las 24 h en un stent de 2,75/32 mm implantado en la descendente anterior media. En ningún caso se había empleado abciximab en el procedimiento. En estos casos, el lecho distal era escaso o presentaba enfermedad difusa. Se realizó reintervención percutánea con abciximab (aspiración de trombo y dilatación con balón), con buen resultado.

En el grupo SC se produjeron 2 infartos sin onda Q relacionados con la oclusión no resuelta de 2 pequeñas ramas diagonales (≤ 2 mm) al tratar las lesiones bifurcadas.

Seguimiento clínico

Se obtuvo un seguimiento completo en el 100% de los pacientes de los grupos SLR y SLT y en el 99% de los del grupo SC.

En el grupo SLR, durante un seguimiento de 8,5 \pm 2 meses (rango, 6-12 meses) no se registró ningún fallecimiento y hubo 2 (2%) trombosis tardías, una de las cuales ocasionó un infarto con onda Q (tabla 4). En 1 caso la trombosis ocurrió a los 3,5 meses en 1 paciente con un stent de 2,75/33 mm implantado sobre una re-

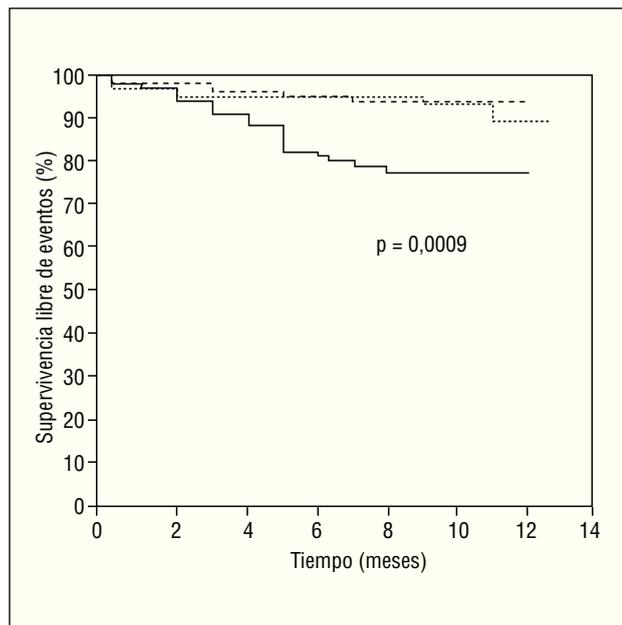


Fig. 1. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos (muerte total, infarto o revascularización) para los 3 grupos: SC (línea continua), SLT (línea de puntos) y SLR (línea quebrada). Con $p = 0,002$ para la comparación de SLR con SC y con $p = 0,004$ para la comparación de SLT con SC.

estenosis intra-*stent* oclusiva y difusa en la descendente anterior proximal, con un lecho distal difusamente enfermo y una amplia colateralidad «boca-boca» desde la coronaria derecha que generaba una competencia de flujo incluso tras implantar el *stent*. En este caso, la trombosis cursó como una angina inestable sin elevación enzimática debido al flujo colateral descrito. El segundo caso aconteció 7 meses después del implante de un *stent* de 3/33 mm sobre una lesión *de novo* en la descendente anterior proximal, con una lesión bifurcacional del 50% a la salida. En relación con el caso de reestenosis clínica que precisó re-ACTP, se trataba de 1 paciente diabética tipo 1 con enfermedad coronaria difusa, multivaso y severa en la que se implantaron inicialmente 92 mm de *stent* en los 3 vasos. La coronariografía realizada 5 meses después por la recurrencia de los síntomas mostró 2 lesiones reestenóticas intra-*stent* no marginales, severas y focales (< 5 mm) en la descendente anterior y la circunfleja. Durante el seguimiento se efectuaron 3 (3%) procedimientos de revascularización sobre la lesión tratada, 2 de los cuales correspondieron a las trombosis tardías (tabla 4). En un caso adicional se efectuó angioplastia de 1 lesión nueva. Al final del seguimiento, sólo 2 pacientes (2%) presentaban síntomas compatibles con angina estable de clase II que no fueron remitidos para un nuevo estudio por el buen control médico de sus síntomas.

En el grupo SLT, con un seguimiento de $9 \pm 2,5$ meses (rango, 6-14 meses), se produjo 1 muerte no cardíaca (accidente con precipitación), no hubo nuevas trombosis de *stent* y 2 pacientes presentaron infarto sin onda

Q (2%). Un paciente presentó reestenosis clínica que precisó revascularización percutánea (1%) y en 2 pacientes (los que habían presentado infartos sin onda Q) se realizó la revascularización de las lesiones nuevas. En uno de estos últimos casos se apreció una reestenosis de SLT en el límite de la significación angiográfica (50%). La lesión fue evaluada con una guía de presión y se obtuvo un FFR de 0,85, por lo que se procedió a tratar otras lesiones severas en otro vaso relacionadas con el cuadro clínico. Al final del seguimiento, 3 pacientes (3%) presentaron angina estable de clase II controlada con tratamiento médico y otros 3 han presentado durante todo el período 1-2 episodios de dolor torácico breves y autolimitados. El único caso de revascularización de la lesión tratada correspondió a 1 paciente en el que se implantó un *stent* de 3/24 mm en la descendente anterior proximal sin cubrir el ostium, que no estaba afectado. A los 11 meses, se le realizó un nuevo cateterismo por angina inestable y se observó una lesión muy severa en el ostium de la descendente anterior (dentro de los 5 mm proximales al límite del *stent*).

En el grupo SC, con un seguimiento de 8 ± 2 meses (rango, 6-12 meses), no se registraron muertes y se produjo 1 trombosis subaguda (1%), pero ninguna tardía. Se produjeron 2 infartos (2%) uno con onda Q y otro sin onda Q. En 15 casos (15%) se efectuó revascularización de la lesión tratada por reestenosis clínica. En 3 casos (3%) se realizó revascularización de lesiones nuevas, en un caso con cirugía. Al final del seguimiento, 6 pacientes (6%) presentaban angina estable en clase II.

Las curvas de supervivencia libre de eventos (muerte de cualquier causa, infarto y toda revascularización) se muestran en la figura 1. Los grupos SLR y SLT mostraron una evolución comparable y significativamente mejor que el grupo SC. En la tabla 5 se refleja la tasa de reintervención por reestenosis según el tipo lesional. Dado que había diferencia entre los grupos en la tasa de tratamiento con estatinas previa al procedimiento, menos frecuente en el grupo SC, se analizó la influencia del tratamiento basal en la incidencia de revascularización sobre la lesión tratada en este grupo, sin que se observaran diferencias significativas (16% sin estatinas y 14% con estatinas).

DISCUSIÓN

Los grandes estudios realizados hasta hoy con SLR y SLP sólo han evaluado lesiones de riesgo reestenótico ligero o moderado excluyendo lesiones > 30 mm, obstrucciones totales, lesiones ostiales, lesiones que precisen *stents* < 2,5 mm o reestenosis intra-*stent*. En este tipo de lesiones la eficacia de los *stents* recubiertos no es del todo bien conocida aunque se han publicado algunas series que sugieren buenos resultados⁸⁻¹⁶.

Es precisamente en estos tipos de lesiones donde más interesante resulta la aplicación de los *stents* recu-

biertos puesto que la reestenosis clínica con los *stents* metálicos no recubiertos en estas lesiones es alta (10-30%)¹⁷⁻²⁸. Por otra parte, no existen todavía estudios que comparen la eficacia y seguridad de ambos modelos de *stent* recubierto. De existir diferencias en su comportamiento que tuvieran relevancia clínica, éstas serían más fácilmente evidenciables en el contexto de lesiones de alto riesgo.

Por todo ello hemos realizado este trabajo en el que comparamos 3 tipos de tratamiento para un mismo perfil de lesiones (lesiones difusas, en vaso pequeño, obstrucciones completas y reestenosis intra-*stent*). Los grupos son consecutivos en el tiempo ya que la introducción de los SLR y SLT no ha sido simultánea. Las características clínicas son muy similares y las características angiográficas son igualmente parecidas, destacando únicamente una menor presencia de reestenosis intra-*stent* en el grupo SLT debido a la introducción en el período previo de los SLR que han reducido notablemente la incidencia de este problema. La menor presencia de reestenosis en el grupo SC en relación al SLR se justificaría por una mayor tendencia a remitir estos casos a cirugía cuando no existían *stents* recubiertos o a tratamientos con sólo balón, entonces más frecuentes. Se trata, pues, de grupos de alto riesgo con elevada tasa de revascularización multilesional y multivaso así como de procedimientos previos.

Trombosis de *stents*

En cuanto a la seguridad, la tasa de trombosis de *stent* fue similar aunque con distinta distribución temporal. La incidencia de trombosis con los *stents* recubiertos (2%) está dentro de los rangos de aceptabilidad asumiendo que no es una serie general sino una serie seleccionada de casos con lesiones complejas. En un caso de trombosis aguda de SLT y en otro de tardía con SLR se observó un aspecto común, como fue la existencia de un lecho distal enfermo con flujo no del todo óptimo, además ambos casos fueron procedimientos de *stent* recubierto intra-*stent*. En el caso agudo no se empleó abciximab y en el tardío la trombosis aconteció 3 días después de suspender clopidogrel 3 meses tras el procedimiento. Este último caso sugiere la recomendación de una terapia combinada aspirina-clopidogrel por períodos superiores a 3 o incluso a 6 meses en casos de más riesgo (*stents* muy largos o múltiples, reestenosis intra-*stent*...).

Necesidad de nueva revascularización

Sin duda la tasa de nueva revascularización sobre la lesión tratada en seguimiento en ambos grupos de *stents* recubiertos, así como la escasa prevalencia de síntomas de angina estable en los pacientes sin eventos, constituyen resultados espectaculares en un grupo

de pacientes con las características lesionales descritas. Es más, serían buenos resultados incluso para una población con lesiones no seleccionadas. Los resultados en estos grupos contrastan con lo observado en el grupo SC, donde la necesidad de nueva reintervención fue significativamente mayor.

Podría discutirse que los resultados son demasiado buenos reflejando tasas de revascularización inferiores incluso a las reportadas en los estudios aleatorizados o en la experiencia de otros centros²⁻¹⁴. En primer lugar podría considerarse que las lesiones seleccionadas para tratamiento con *stents* recubiertos pudieran haber sido menos complejas pero la realidad es totalmente la contraria, existió ciertamente un sesgo selectivo que afectó negativamente al grupo de los *stents* recubiertos, ya que éstos se destinaron a las lesiones de más riesgo reestenótico y sólo se desviaron a SC algunas de las lesiones que sólo cumplían 1 criterio de riesgo (difusa o vaso pequeño pero no ambas) y en ningún caso oclusión o reestenosis intra-*stent*. Por todo ello el perfil lesional podría haber sido en todo caso más adverso en los grupos de *stent* recubierto.

En segundo lugar, podría suponerse una sesgada tendencia a recateterizar menos los grupos SLR y SLT pero la tasa de reintervención en el grupo SC es igualmente menor que la reportada en series de *stents* convencionales¹⁷⁻²⁸. 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 en el grupo SLR y 3 en el grupo SLT presentaban angina estable clase II al final del seguimiento. Las razones reales para una menor reintervención en los 3 grupos en relación a ensayos y series de otros centros son las siguientes:

- En los estudios aleatorizados se ha demostrado que la realización de seguimiento angiográfico modifica al alza la tasa de revascularización respecto a un seguimiento sólo clínico²⁹. En este sentido, los seguimientos angiográficos no reflejan el impacto clínico, pues se puede detectar reestenosis o bien silentes clínicamente o que ocasionan angina estable de fácil control médico, y estos hallazgos pueden condicionar revascularizaciones que nunca se hubieran efectuado en la práctica. Estas observaciones son también aplicables a los ensayos con *stents* recubiertos donde se ha observado la coincidencia temporal de muchos eventos de revascularización con el momento de la angiografía de control³⁰.

- En cuanto a las experiencias de otros centros, la cardiología clínica de nuestro entorno no es tan propensa a la intervención como la de otros países (especialmente EE.UU. y Europa occidental)³¹. Algo que sabemos en primer lugar por el significativo menor número de coronariografías por millón de habitantes y segundo por la notable menor presencia de angina es-

table o angor poscirugía entre las indicaciones de coronariografía en nuestro medio. Esto explicaría una menor tendencia en nuestro entorno a la recateterización de aquellos pacientes que sólo muestran angina estable clase I o II y que son controlados con medicación³¹.

Tratamiento antiagregante

En relación con el tratamiento antiagregante, el período de tiempo varía según los estudios y el *stent* empleado; es de 6 meses en los estudios con SLT⁵⁻⁷ y de 2-3 meses en los estudios con SLR²⁻⁴. En nuestra serie se trataron por 3 meses los casos con SLR y por 6 los de SLT, tal y como se recomienda. Es probable que un período de hasta 6 meses o más pudiera ser recomendable para ambos (esto empíricamente) en casos con reestenosis intra-*stent*, amplia longitud de *stent*, múltiples *stents*, etc. Los dos casos descritos de trombosis tardía en el grupo SLR pudieran apoyar esta actitud que es la nuestra en el momento actual.

Limitaciones

Se trata de un estudio observacional que describe los resultados obtenidos en unas series seleccionadas, consecutivas, pero no aleatorizadas de pacientes. 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 y comparar el impacto que sobre la misma va a tener la utilización de estos *stents* y que concernía 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. La evaluación directa e independiente del estado clínico de los pacientes al final del seguimiento confirma que la necesidad de nueva revascularización se ajustó a la realidad, ya que solamente 2 pacientes en el grupo SLR y 3 en el grupo SLT presentaban angina estable clase II al final del seguimiento.

Una última limitación fue la no determinación seriada de enzimas tras el procedimiento en todos los casos (sólo se realizó en los complicados), lo que impide conocer la incidencia de necrosis posprocedimiento en los casos no complicados. En relación con este aspecto, nuestro grupo ha evaluado recientemente la incidencia de elevación de la troponina I en series consecutivas de pacientes tratados con SC (200 pacientes) y SLR (100 pacientes) en procedimientos no complicados no encontrando diferencias significativas (el 15 frente al 19%, respectivamente), aun con un perfil lesional más adverso en el grupo tratado con SLR³².

CONCLUSIONES

La utilización de SLR y SLP en lesiones con alto riesgo de reestenosis (difusas, vaso $\leq 2,5$ mm, obstrucciones totales y reestenosis intra-*stent*) parece ser comparablemente segura y muy eficaz en relación con los *stents* convencionales. Teniendo en consideración las limitaciones indicadas para este estudio, son necesarias series más amplias y con comparación aleatorizada para asentar con mayor certeza estos hallazgos.

No obstante, habida cuenta de la relativa dificultad para elaborar modelos predictivos de reestenosis³³, será difícil evitar que la única contraindicación para la generalización de su empleo sea la siempre discutida y variable cuestión económica, al menos en los tiempos presentes³⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serruys PW, Unger F, Sousa E, Jatene A, Bonnier HJRM, Schonberger JPAM, et al, for the ARTS study group. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1117-24.
2. 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.
3. 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.
4. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting *stents* for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362:1093-9.
5. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. Six and twelve month results from a randomized, double blind trial on a slow release paclitaxel eluting stent for de novo coronary lesions (TAXUS I). *Circulation*. 2003;107:38-42.
6. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221-31.
7. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004;109:1942-7.
8. 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.
9. 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.
10. Radke PW, Kobella S, Kaiser A, Franke A, Schubert D, Grube E, et al. Treatment of in-stent restenosis using a paclitaxel-eluting stent: acute results and long-term follow-up of a matched-pair comparison with intracoronary beta-radiation therapy. *Eur Heart J*. 2004;25:920-5.

11. Li SS, So YC, Wong CH, Yiu SF, Chan KT. Treatment of long, diffuse in-stent restenosis with sirolimus eluting stents. *J Invasive Cardiol.* 2004;16:81-3.
12. Hoye A, Tanabe K, Lemos PA, Aoki J, Saia F, Arampatzis C, et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1954-8.
13. Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K, et al. Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry). *Am J Cardiol.* 2004;93:633-6.
14. Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus eluting stents compared with conventional bare metal stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation.* 2004;109:190-5.
15. Ruiz-Nodar JM, Frutos A, Carrillo P, Morillas P, Valero R, Rodríguez JA, et al. Utilización del *stent* recubierto de rapamicina en la revascularización de lesiones complejas: estudio con seguimiento clínico y angiográfico. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:123-9.
16. De la Torre Hernández JM, Burgos V, González-Enríquez S, Cobo M, Zueco J, Figueroa A, et al. *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. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:116-22.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. García E, Gómez-Recio 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;37:32-4.
24. 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.* 1998;32:90-6.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, López-Mínguez 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.
29. Ruygrok PN, Melkert R, Morel MA, Ormiston JA, Bär FW, Fernández-Avilés F, et al. Does angiography six months after coronary intervention influence management and outcome? *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1507-11.
30. Hill RA, Dunder Y, Bakhai A, Dickson R, Walley T. Drug-eluting *stents*: an early systematic review to inform policy. *Eur Heart J.* 2004;25:902-19.
31. López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vázquez 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 (1990-2003). *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1076-89.
32. De la Torre Hernández JM, Burgos V, Pérez T, Sainz-Laso F, Figueroa A, Zueco J, et al. Respuesta inflamatoria tras implante de *stents* convencionales y *stents* de rapamicina: implicaciones pronósticas [abstract]. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57 Supl 2:166.
33. Singh M, Gersh BJ, McClelland RL, Ho KKL, Willerson JT, Penny WF, et al. Clinical and Angiographic Predictors of Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) Trial. *Circulation.* 2004;109:2727-31.
34. Colombo A, Iakovou I. Drug-eluting *stents*: the new gold standard for percutaneous coronary revascularisation. *Eur Heart J.* 2004;25:895-7.