

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID



DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL
STENT FARMACOACTIVO DE ZOTAROLIMUS
SEGÚN SUS INDICACIONES DE USO
(APROBADAS VERSUS NO APROBADAS)**

Memoria presentada por la Licenciada en Medicina y Cirugía
Dña. Paula Tejedor Viñuela para optar al grado de
Doctora por la Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

Impreso 2T

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 21 del R.D. 1393/2007 de 29 de octubre y Art. 4 c) de la Normativa para la defensa de la Tesis Doctoral)

D. José Alberto San Román Calvar, con D.N.I. nº00801412T, profesor del departamento de Medicina, Toxicología y Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, como Director de la Tesis Doctoral titulada "*Resultados a largo plazo del stent farmacoactivo de zotarolimus según sus indicaciones de (aprobadas versus no aprobadas)*" presentada por D^a Paula Tejedor Viñuela, alumna del programa de doctorado impartido por el departamento de Medicina, Toxicología y Dermatología, autoriza la presentación de la misma, considerando que reúne las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina.

Valladolid, 9 de Enero de 2014

El Director de la Tesis,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'J. Alberto San Román Calvar', written over a horizontal line.

Fdo.: Dr. J. Alberto San Román Calvar

ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO



Universidad de Valladolid

Impreso 2T

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 21 del R.D. 1393/2007 de 29 de octubre y Art. 4 c) de la Normativa para la defensa de la Tesis Doctoral)

D. Javier Botas Rodríguez, con D.N.I. nº05364875X, profesor del departamento de la Universidad Juan Carlos de Madrid, como Director de la Tesis Doctoral titulada "Resultados a largo plazo del *stent* farmacológico de zotarolimus según sus indicaciones de (aprobadas versus no aprobadas)" presentada por D^a Paula Tejedor Viñuela, alumna del programa de doctorado impartido por el departamento de Medicina, Toxicología y Dermatología, autoriza la presentación de la misma, considerando que reúne las condiciones de originalidad requeridas para optar al grado de Doctor en Medicina.

Valladolid, 9 de Enero de 2014

El Director de la Tesis,

Fdo.:

ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta tesis, el Dr. J. Alberto San Román, y el Dr. Javier Botas, por confiar en mi y en este proyecto y haberme dado la oportunidad de llevarlo adelante, con enorme generosidad e ilusión.

Al Dr. Juan Manuel Durán, a quien le debo mi dedicación al mundo de la cardiología intervencionista y de quien tanto he aprendido... y sigo aprendiendo.

A mi compañero en la Unidad de Hemodinámica del Hospital Universitario de Burgos, el Dr. Jesús Herrero Garibi, por su incansable ayuda con temas informáticos, sin los cuales mi vida hubiera sido mucho más complicada.

A los miembros de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario de Burgos, y en especial a la Dra. Coma, por su entusiasmo contagioso e inagotable.

A mis amigos de “Melrose Place”, gracias por soportar todos mis malos momentos y por ser mi salvavidas en Burgos. Y a María, mi AMIGA, tu ejemplo de valentía y optimismo es una lección de vida.

A las personas que más ilusión les hace esta tesis, a mis padres, Miguel y Rory, por ser mi referente en la vida y a quienes debo todo lo que soy. Y a mi hermana Elena, por estar siempre a mi lado. No puedo imaginar tener mejor familia.

A Juanma, por tu apoyo incondicional y ser un estímulo constante en mi formación profesional, aunque eso suponga muchas tardes de frío en el patio del colegio...

A mis hijas Claudia y Paula, porque lo sois todo para mi

**RESULTADOS A LARGO PLAZO
DEL *STENT* FARMACOACTIVO
DE ZOTAROLIMUS SEGÚN
SUS INDICACIONES DE USO
(APROBADAS VERSUS NO APROBADAS)**

Doctorando: Paula Tejedor Viñuela

RESUMEN

ANTECEDENTES DEL TEMA:

La incidencia acumulada de trombosis del *stent* y fallo del dispositivo a los 3 años de seguimiento del *stent* liberador de zotarolimus (SLZ) en las indicaciones de uso aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) (indicaciones “*on-label*”) son 1,1% y 12,4% respectivamente. Existen pocos datos en la literatura sobre el comportamiento de este *stent* en indicaciones de uso “*off-label*” y no estudiadas por la FDA.

HIPÓTESIS:

La utilización de los de los SLZ en indicaciones de uso no aprobadas por la FDA (lo que se conoce como indicaciones de uso “*off-label*”) es tan eficaz y tan segura como su utilización según las indicaciones de uso aprobadas por la FDA (indicaciones “*on-label*”).

OBJETIVOS:

Los objetivos de esta tesis serán evaluar los resultados del SLZ *Endeavor*® en el medio-largo plazo en una cohorte de pacientes no seleccionados en función de su indicación de uso: “*on-label*”, “*off-label*”, o no estudiada:

- en términos de seguridad: se valorará la incidencia de trombosis del *stent* y del fallo del dispositivo
- en términos de eficacia: se valorarán los eventos cardíacos mayores adversos, entre los que se incluyen muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularización del vaso tratado.

METODOLOGÍA:

Se ha realizado un estudio observacional utilizando la regresión logística multivariante y un marcador de propensión para comparar los resultados de los objetivos primarios trombosis del *stent* y fallo del dispositivo en 303 pacientes no aleatorizados a los que se implantó un SLZ como único *stent* liberador de fármacos. Los sujetos del estudio fueron clasificados en 3 grupos de acuerdo a la indicación de uso del SLZ: “*on-label*”, “*off-label*”, y no estudiadas). Se realizó un análisis de no-inferioridad para la incidencia de trombosis del *stent* (de acuerdo a las definiciones del *Academic Research Consortium*), fallo del dispositivo (definido como muerte cardíaca, infarto de miocardio en el territorio del vaso tratado y revascularización de la lesión diana) y otros eventos cardíacos mayores (muerte, infarto de miocardio y revascularización).

RESULTADOS:

Las indicaciones de uso “*on-label*” del SLZ en los 303 sujetos del estudio representaron el 34,3%, 54,7% fueron “*off-label*”, y no estudiadas el 10,8%. Se realizó un seguimiento medio de $19,5 \pm 5,5$ meses. La incidencia de trombosis del *stent* fue 0,96% en el grupo de indicaciones “*on-label*”, 1,2% en el grupo de indicaciones “*off-label*” y 3% en el grupo de indicaciones no estudiadas (“*on-label*” vs “*off-label*” y no estudiadas; Índice de riesgo ajustado [IR]= 1,252, 90% IC (0,28-5,43)p=0,59.) No se encontraron diferencias en la incidencia de fallo del dispositivo (7,7% en el grupo “*on-label*” versus 10,8% en el grupo “*off-label*” y 3% en el grupo de indicaciones no estudiadas; IR ajustado = 1,068, 90% IC (0,51-2,23), p=0,34).

CONCLUSIONES:

En nuestro trabajo el SLZ se implantó en indicaciones de uso “*off-label*” en más de la mitad de los casos. Las complicaciones cardíacas y no cardíacas fueron numéricamente más altas en la indicación de uso “*off-label*”, lo cual sugiere que la utilización del SLZ en indicaciones de uso “*off-label*” y no aprobadas aumenta el riesgo de eventos adversos respecto a la utilización de los SLZ en indicaciones aprobadas. Sin embargo, no se ha podido demostrar diferencias significativas entre los distintos grupos de indicaciones de uso. En nuestra población a estudio, el implante de SLZ en escenarios complejos fue factible y se acompañó de una tasa de eventos adversos razonablemente baja.

ÍNDICE

27	1. INTRODUCCIÓN
29	1.1. STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS
31	1.1.1. Antecedentes históricos de la angioplastia coronaria
31	1.1.2. Desarrollo de los <i>stents</i> coronarios
34	1.1.3. Desarrollo de los <i>stents</i> liberadores de fármacos
34	1.1.4. Estructura de los <i>stents</i> liberadores de fármacos
34	1.1.4.1. Plataforma
35	1.1.4.2. Recubrimiento
36	1.1.4.3. Fármaco antiproliferativo
37	1.1.5. SLF de primera generación
37	1.1.5.1. SLF de sirolimus
41	1.1.5.2. SLF de paclitaxel
43	1.1.5.2.1 <i>Stent</i> Taxus Liberte versus <i>Stent</i> Taxus Express
43	1.1.5.3. <i>Stent</i> Cypher versus <i>Stent</i> Taxus
44	1.1.6. SLF de segunda generación
44	1.1.6.1. <i>Stent</i> liberador de everolimus
46	1.1.6.2. <i>Stent</i> liberador de zotarolimus
47	1.1.6.2.1. Plataforma
48	1.1.6.2.2. Polímero
49	1.1.6.2.3. Fármaco
52	1.1.7. Medidas angiográficas de efectividad de los SLF
53	1.1.8. Beneficio de los SLF. Efectividad de los SLF comparados con los <i>stents</i> convencionales: comparación en distintos subgrupos
53	1.1.8.1. Diabetes mellitus
53	1.1.8.1.1. SLF de 1ª generación vs SC en pacientes diabéticos
54	1.1.8.1.2. SLS vs SLP
54	1.1.8.1.3. SLF de 1ª generación versus SLF de 2ª generación
55	1.1.8.1.4. SLF versus cirugía de revascularización miocárdica
55	1.1.8.2. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
56	1.1.8.2.1. SC vs SLF de 1ª generación en pacientes con IAMCEST
57	1.1.8.2.2. SC vs SLF de 2ª generación en pacientes con IAMCEST
58	1.1.8.3. Enfermedad coronaria multivaso
58	1.1.8.3.1. SC vs SLF
59	1.1.8.3.2. SLF vs cirugía de revascularización miocárdica
60	1.1.8.4. Enfermedad de tronco coronario izquierdo no protegido
61	1.1.8.4.1. SC vs SLF
61	1.1.8.4.2. SLS vs SLP
61	1.1.8.4.3. IPC vs cirugía de revascularización miocárdica
63	1.1.8.5. Oclusión crónica total
63	1.1.8.5.1. SLF versus SC
64	1.1.8.6. Injertos de vena safena
64	1.1.8.6.1. SC versus SLF
65	1.1.8.7. Reestenosis intrastent
65	1.1.8.7.1. Reestenosis intrastent de SC
66	1.1.8.7.2. Reestenosis intrastent de los SLF
67	1.1.9. Complicaciones derivadas de la utilización de los SLF
67	1.1.9.1. Trombosis del SLF
68	1.1.9.1.1. Definiciones
69	1.1.9.1.2. Factores predictores de TS
72	1.1.9.1.2.1. Factores específicos de los SLF
72	1.1.9.1.2.1.1. Retraso en la endotelización por los fármacos antiproliferativos
73	1.1.9.1.2.1.2. Polímero

73	1.1.9.1.2.2 Duración del tratamiento antiplaquetario
76	1.1.9.1.3. Incidencia de TS
76	1.1.9.1.4. Comparación entre SC y SLF
77	1.1.9.2. Fractura de los SLF
78	1.1.9.3. Aneurismas en arterias coronarias
79	1.1.9.4. Mortalidad
81	1.2. INDICACIONES DE USO DE LOS STENTS (“ON-LABEL”, “OFF-LABEL”, NO ESTUDIADAS)
83	1.2.1. Definición de indicaciones de uso “on-label”, “off-label” y no estudiadas
83	1.2.1.1. Responsabilidad regulatoria de la FDA
84	1.2.1.2. Proceso regulador en la Comunidad Europea. Obtención del marcado CE
86	1.2.1.3. Desarrollo de un producto sanitario
88	1.2.1.3.1 Requisitos para incrementar las indicaciones clínicas
88	1.2.1.4. Conflicto entre las indicaciones de uso y la toma de decisiones clínicas
91	1.2.2. Porcentaje de utilización de los SLF en indicaciones de uso “off-label”
92	1.2.3. Comparación del uso “off-label” entre SLF y <i>stents</i> convencionales
93	1.2.4. Utilización “off-label” y trombosis del <i>stent</i>
95	2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS
99	3. MATERIALES Y MÉTODOS
101	3.1. Diseño del estudio
101	3.2. Población del estudio
102	3.3. Definiciones de los objetivos del estudio
105	3.4. Análisis estadístico
109	4. RESULTADOS
111	4.1. Descripción de la población
112	4.2. Características clínicas y del procedimiento en función de la indicación de uso del SLZ
115	4.3. Resultados en el seguimiento
115	4.3.1. Duración y cumplimiento de la DTA
117	4.3.2. Objetivos primarios: trombosis del <i>stent</i> y fallo del dispositivo
117	4.3.2.1. Incidencia de TS
118	4.3.2.2. Relación entre TS y el tratamiento antiagregante
118	4.3.2.3. Comparación de la variable TS en las 3 subpoblaciones
119	4.3.3. Incidencia de FD
119	4.3.3.1. Comparativa de la variable FD en las 3 subpoblaciones
121	4.3.4. Objetivos secundarios
121	4.3.4.1. Incidencia de ECMA
122	4.3.4.2. Comparación de la variable ECMA en las 3 subpoblaciones
123	4.4. Descriptiva de la supervivencia
124	4.5. Otros hallazgos
125	5. DISCUSIÓN
127	5.1. Frecuencia de la utilización “off-label” y no estudiadas del SLZ
128	5.2. Seguridad y eficacia de la utilización “off-label” y no estudiadas del SLZ
129	5.3. Datos clínicos del SLZ
135	5.4. Nueva generación del SLZ
137	6. CONCLUSIONES
141	7. REFERENCIAS

ABREVIATURAS

ICP: intervencionismo coronario percutáneo
DTA: doble terapia antiagregante
RIS: restenosis intrastent
SLF: *stent* liberador de fármacos
SC: *stent* convencional
APEV: acetato de polietileno-co-vinilo
AMPB: acetato de metacrilato poli-butilo
EIBS: estireno- b-isobutileno-b -estireno
FC: fosforil-colina
PVDF-HFP: polivinilideno fluorido-co- hexafluoropropileno
FDA: Food and Drug Administration
RVD: revascularización vaso diana
ECMA: eventos cardiacos mayores adversos
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
OCT: oclusión crónica total
SLS: *stent* liberador de sirolimus
IM: infarto de miocardio
TCINP: tronco coronario izquierdo no protegido
SLP: *stent* liberador de paclitaxel
RVT: revascularización vaso tratado
RLT: revascularización lesión tratada
ACV: accidente cerebro vascular
SLE: *stent* liberador de everolimus
TS: trombosis del *stent*
FVT: fallo del vaso tratado
TCO: tomografía de coherencia óptica
OR: odds ratio
IC: intervalo de confianza
DM: diabetes mellitus
CRM: cirugía de revascularización miocárdica
SCA: síndrome coronario agudo
ECMV: enfermedad coronaria multivaso
TCO: tomografía de coherencia óptica
FD: fallo del dispositivo
DE: desviación estándar
PP: puntuación de propensión
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HTA: hipertensión arterial
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
SCAEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
BCIAo: balón de contrapulsación intraórtico

1. INTRODUCCIÓN

1.1. *STENTS* LIBERADORES DE FÁRMACOS

1.1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA ANGIOPLASTIA CORONARIA

En septiembre de 1977 Andreas Grüntzig realizó por primera vez una angioplastia coronaria trasluminal percutánea en un paciente varón de 38 años que presentaba una estenosis severa sintomática en el segmento proximal de la arteria descendente anterior en Zúrich¹. Había nacido así un tratamiento revolucionario que condujo al desarrollo de una nueva especialidad médica, la cardiología intervencionista.

La posterior expansión de la angioplastia coronaria fue favorecida por los extraordinarios cursos de demostración en directo iniciados por A. Grüntzig en Zúrich en 1978 y continuados por él mismo y por sus colaboradores. En 1979 el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (*National Heart, Lung and Blood Institute*, NHLBI) creó un registro para incluir datos de los procedimientos realizados en diversos lugares del mundo. Este registro fue fundamental para que la angioplastia coronaria fuera asumida como una opción viable y segura para pacientes con enfermedad arterial coronaria. Durante los años siguientes, hubo una mejora significativa de la técnica y de sus resultados. Así, en sus comienzos, se describía una tasa de éxito del 65-70% y hacia 1982, la tasa de éxito aumentó hasta un 80-85%, como consecuencia del aumento de experiencia y de un refinamiento del material disponible para la realización de angioplastias coronarias².

Desde este primer procedimiento, ha habido numerosos avances y un enorme desarrollo de la técnica que han llevado a la angioplastia coronaria a convertirse en uno de los procedimientos médicos invasivos más comúnmente realizados en la práctica clínica diaria.

1.1.2. DESARROLLO DE LOS STENTS CORONARIOS

No existe ninguna duda de que la angioplastia coronaria con balón fue un tratamiento pionero; sin embargo, su éxito se vio empañado por dos complicaciones asociadas a la técnica: el riesgo de oclusión aguda del vaso tratado, lo que sucedía ente un 4% y 8% de los casos y por la aparición de reestenosis, lo cual tenía lugar en los primeros 6 meses en un 30 a 60% de los pacientes tratados con éxito mediante angioplastia con balón³. A pesar de que no están claros los diferentes mecanismos que conducen a la reestenosis, el consenso general es que la fisiopatología de la reestenosis tras la angioplastia con balón incluye 3 fenómenos :

- 1) retroceso elástico agudo, responsable de la reducción inicial de la ganancia.
- 2) remodelado crónico negativo, por el que disminuye el área total del vaso por estrechamiento

3) proliferación neointimal: la exposición a la luz del vaso de material subintimal conlleva la formación de trombo por adhesión y agregación plaquetaria, y a una reacción inflamatoria. Las plaquetas y las células inflamatorias producen factores de crecimiento y citoquinas que estimulan la migración y la proliferación de células musculares lisas y la producción de matriz extracelular.

Tratar de resolver el problema de la reestenosis ha sido objeto de una enorme investigación básica y clínica. Distintos tipos de aterectomía fueron utilizados, pero demostraron no ser efectivos.

Estos problemas llevaron al desarrollo de un tratamiento revolucionario, el *stent* coronario, que fue implantado por primera vez por Sigwart et al en 1986⁴. Este *stent* desnudo o convencional, autoexpandible, conocido como el *stent* “Wall” fue capaz de proporcionar un andamiaje al vaso que prevenía la oclusión aguda y el retroceso elástico constrictivo tardío. Básicamente, un *stent* es un dispositivo pequeño, tubular, de malla de alambre, que es montado de forma colapsada en un catéter balón, capaz de atravesar la porción más estenótica de la arteria coronaria y que se expande dentro del vaso. Una vez expandido, el *stent* actúa como un andamiaje mecánico, reduciendo el retroceso elástico y manteniendo la permeabilidad del vaso tras el tratamiento.

Aunque estos *stents* iniciales demostraron ser dispositivos eficaces de “rescate” en casos de oclusión o amenaza de oclusión aguda del vaso tratado, y por lo tanto reduciendo la tasa de cirugía de revascularización coronaria urgente⁵, su desarrollo fue obstaculizado por el riesgo de oclusión arterial subaguda trombótica, lo que se observaba hasta en el 18% de los casos en las dos primeras semanas tras el implante del *stent*⁶. Esta novedosa amenaza relacionada específicamente con el uso del *stent* coronario condujo a la introducción de regímenes de anticoagulación complejos que se asociaban a un aumento del sangrado y una hospitalización más prolongada. En términos globales, las tasas de éxito iniciales y las de complicaciones asociadas al uso de estos primeros *stents* no siempre fueron competitivas con las que ofrecía la angioplastia coronaria con balón.

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) con *stent* solamente comenzó a ser una técnica ampliamente aceptada tras la publicación simultánea de los estudios de referencia BENESTENT (*Belgian Netherlands Stent*)⁷ y el STRESS (*Stent Restenosis Study*)⁸, ambos evidenciando que el implante de *stents* coronarios era una estrategia segura en ausencia de terapia anticoagulante con el uso de la doble terapia antiagregante (DTA), asociado a un adecuado posicionamiento del *stent*. Ambos trabajos demostraron que la colocación programada de *stents* reducía significativamente la incidencia de reestenosis angiográfica en pacientes con lesiones *de novo* y únicas en vasos diana de gran calibre. Paradójicamente, los clínicos

aceptaron los estudios *BENESTENT* y *STRESS* como positivos globalmente, a pesar de una tasa de oclusión subaguda del 3,7%, que era más alta que la de la angioplastia con balón aislada, así como tiempos de hospitalización más largos y más complicaciones vasculares y hemorrágicas.

Las razones para la implantación clínica sistemática de *stents* coronarios incluyen:

1. los *stents* proporcionan unos resultados angiográficos favorables y predecibles
2. los *stents* mejoran la seguridad de la angioplastia al tratar satisfactoriamente la oclusión aguda y la amenaza de oclusión
3. los *stents* mejoran los resultados clínicos a largo plazo al reducir la reestenosis
4. el uso de *stents* disminuye a menudo el tiempo total de la intervención
5. los *stents* proporcionan resultados clínicos y angiográficos favorables en la mayoría de las lesiones complejas con un tratamiento deficiente mediante técnicas de angioplastia con balón tradicionales (lesiones en injerto de safenas, lesiones ostiales, lesiones excéntricas y oclusiones totales).

El aumento de la popularidad de los *stents* coronarios como modalidad terapéutica principal y la aplicación de técnicas de *stents* a una variedad cada vez mayor y más complejas de lesiones⁹ ha llevado a la industria a responder con un amplio abanico de diseños innovadores y competitivos. Hacia 1999, se realizaba angioplastia con *stent* en el 84,2% de los procedimientos intervencionistas¹⁰; sin embargo, a pesar de sus obvias ventajas, su uso también se asoció a problemas y preocupaciones. Fundamentalmente, además del riesgo de trombosis subaguda, comentado previamente, apareció un problema iatrogénico, la hiperplasia neointimal intrastent^{9,11,12}. Este crecimiento intrastent de tejido cicatricial, resultado de la proliferación y migración de células vasculares de músculo liso, se asoció directamente al implante del *stent*, describiéndose unas tasas de reestenosis del 20% al 30%¹³, pudiendo incluso llegar al 50% en contextos desfavorables (lesiones complejas y largas, vasos pequeños, pacientes diabéticos, etc.). Este re-estrechamiento de la arteria tratada es debido la reestenosis intrastent (RIS), que se define como un porcentaje de estenosis superior al 50% en el área del vaso tratado con *stent*¹⁴.

Por lo tanto, el fenómeno a controlar con el objetivo de reducir la tasa de RIS es la proliferación neointimal. Diferentes agentes farmacológicos administrados de forma sistémica (antiplaquetarios, anticoagulantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, antiinflamatorios, hipolipemiantes, antioxidantes, etc.) han fracasado en el objetivo de reducir la tasa de reestenosis. Debido al paralelismo entre el crecimiento tumoral y el crecimiento neointimal intrastent se decidió utilizar agentes antiproliferativos con el objetivo de reducir la RIS. Algunos agentes administrados tanto por

vía sistémica como por vía local fracasaron inicialmente, probablemente por una escasa eficacia de los fármacos utilizados, dosis insuficientes de los mismos, o formas de liberación inapropiadas. Sin embargo, el convencimiento de que la administración local de estos fármacos es más eficaz que su administración sistémica, al conseguir concentraciones locales mucho mayores del fármaco con efectos sistémicos mínimos o virtualmente nulos, abrió paso al desarrollo de los *stents* liberadores de fármacos (SLF).

1.1.3. DESARROLLO DE LOS *STENTS* LIBERADORES DE FÁRMACOS

Precisamente fueron los intentos para minimizar el fenómeno de la hiperplasia intimal intrastent, y por lo tanto, reducir la tasas de nuevos episodios de revascularización, lo que condujo al desarrollo de otro tratamiento revolucionario: los SLF. Un SLF consiste, genéricamente, en tres componentes:

- 1) una plataforma de un *stent* convencional (SC) o desnudo
- 2) la forma de liberación o materiales para el transporte del fármaco
- 3) el fármaco activo.

1.1.4. ESTRUCTURA DE LOS *STENTS* LIBERADORES DE FÁRMACOS

1.1.4.1. EL *STENT* (PLATAFORMA):

El *stent* es la plataforma metálica sobre la cual se transporta el fármaco antiproliferativo y que permite que éste llegue a la pared del vaso. En la actualidad, la mayoría de los SLF se fabrican de acuerdo a una configuración modular o tubular y se liberan a través de la dilatación con balón. El *stent* es montado en un catéter balón de bajo perfil y es introducido en el sistema cardiovascular a través de una punción en la arteria femoral o radial. Por lo tanto, el *stent* debe tener un bajo perfil de montaje y debe poseer un alto grado de flexibilidad para garantizar su navegación a través del tortuoso sistema cardiovascular. Durante su expansión el *stent* debe experimentar el mínimo acortamiento y en su implante debe adaptarse a la geometría del vaso sin enderezar el vaso de forma anti-natural. El *stent* debe proporcionar una óptima cobertura del vaso y debe tener una elevada fuerza radial de manera que sufra mínimo retroceso elástico radial y consiga un diámetro final en concordancia con el del vaso que aloja al *stent*. Debido a que el *stent* actúa como un conducto para la liberación del fármaco es también importante que su configuración geométrica facilite una distribución homogénea de la droga en el vaso¹⁵.

Típicamente, los *stents* son fabricados de metales inertes como el acero inoxidable. En los últimos años, sin embargo, como consecuencia de estudios que correlacionaban el grosor de los *struts* (patas del *stent*) con el fenómeno de reestenosis intrastent, aleaciones metálicas como el cromo-cobalto y el cromo-platino han reemplazado al acero como material de elección en el diseño de los *stents*¹⁶. Estas aleaciones metálicas han sido desarrolladas con altos niveles de fuerza radial y atenuación de rayos X comparados con el acero inoxidable, permitiendo a los nuevos *stents* ser diseñados con *struts* significativamente más finos, lo cual no repercute en la fuerza, resistencia a la corrosión ni en la radiopacidad del dispositivo.

1.1.4.2. ESTRUCTURA TRANSPORTADORA DEL FÁRMACO

Tan importante como el fármaco que es liberado por el SLF es el mecanismo por el cual el fármaco es liberado. Existen dos formas de liberar el fármaco desde el *stent*: modificando la superficie de éste o utilizando un polímero. La modificación de la superficie del *stent* es un método más barato y menos complejo, mediante el cual se crean reservorios excavados en la estructura del *stent*, pero ofrece una liberación del fármaco menos uniforme y controlada, y durante la expansión del *stent* puede perderse hasta un 40% del fármaco.

Hasta la fecha, el método más exitoso para facilitar la adhesión de la droga y la liberación desde el *stent* ha consistido en el uso de materiales de recubrimiento de polímeros sintéticos permanentes como el acetato de polietileno-co-vinilo (APEV), el metacrilato polin-butilo (AMPB) y el co-polímero tribloque (estireno-b-isobutileno-b-estireno) (EIBS). Al mezclar cuidadosamente las drogas inhibidoras de la reestenosis con estos materiales se forma una matriz de polímero-droga que se aplica a la superficie de la plataforma del *stent*. Durante el implante de *stent*, la liberación de la droga se produce por la difusión desde la matriz y la tasa de esta difusión es condicionada por el tipo, composición y número de polímeros utilizados en la matriz droga-polímero. La utilización de polímero es un sistema más caro, presenta más dificultades técnicas, y puede potencialmente asociarse a reacciones inflamatorias. No obstante, la utilización del polímero permite una dosificación más uniforme y una liberación más sostenida y controlada del fármaco; además, ofrece la posibilidad de incorporar mayores cantidades del fármaco, transportar cantidades fijas de éste y evitar la pérdida tardía durante la liberación del *stent*.

En los últimos años, estos polímeros permanentes han sido relegados por polímeros permanentes bio-absorbibles, tales como la fosforilcolina (FC) y el co-polímero poli (vinilideno fluorido-co-hexafluoropropileno) (PVDF-HFP). Estos polímeros avanzados imitan a los fosfolípidos de la superficie externa de

las células rojas sanguíneas, lo que se traduce en que la plataforma del *stent* induce mínima formación de trombo tras su implante y en que los efectos clínicos adversos sobre la cicatrización tardía de la pared del vaso sean mínimos¹⁷.

1.1.4.3. FÁRMACO ANTIPROLIFERATIVO

Durante el implante del SLF, cualquier daño mecánico que se produce en la pared del vaso conlleva una respuesta de la pared arterial. Esta respuesta de cicatrización se caracteriza inicialmente por la activación de plaquetas en la íntima, lo que lleva a la formación de trombo y al reclutamiento de monocitos, neutrófilos y linfocitos. Estas células producen factores mitogénicos y quimiotácticos que estimulan la activación de las células musculares lisas que sufren una proliferación desenfrenada migrando hacia la capa íntima, lo que se traduce en crecimiento intimal y en RIS^{15,16}.

Por lo tanto, el agente inhibidor de la reestenosis ideal debería tener potentes efectos antiproliferativos, pero preservando la cicatrización vascular. En el momento actual, un gran número de agentes antiproliferativos e inmunosupresores se han investigado para la prevención de la RIS; sin embargo, sólo un pequeño número han demostrado eficacia real en la evaluación clínica.

La rapamicina es un antibiótico macrólido producto natural de la fermentación producida por el *Streptomyces hygroscopicus*. Fue inicialmente utilizado como antifúngico, pero al conocerse sus propiedades inmunosupresoras, antiinflamatorias y antiproliferativas se abandonó su utilización como antibiótico y se propuso su empleo en otras áreas de la medicina, como la prevención de la enfermedad vascular del injerto en trasplantados cardíacos, la disminución de la reestenosis tras angioplastia en estos pacientes y el tratamiento del rechazo agudo del trasplante renal¹⁸.

La rapamicina se une a la proteína intracelular FKBP12, inactiva la proteína TOR (*target of rapamycin*), y así finalmente inhibe el paso de desde la fase G1 a la fase S. A través de estos mecanismos posee un efecto antimigratorio y antiproliferativo sobre las células musculares lisas. Al actuar en una fase tan precoz del ciclo celular la rapamicina bloquea la proliferación celular sin inducir muerte celular, evitándose así posibles secuelas relacionadas y no afectando a la endotelización. Sirolimus, zotarolimus y everolimus, potentes agentes inmunosupresores, inhiben la proliferación en respuesta a la estimulación de citoquina y factor de crecimiento al unirse a la proteína FK citosólica 12 (FKBP12). Esto previene la activación del receptor en mamíferos de rapamicina (mTOR) y lleva a la interrupción del ciclo celular en la fase G1-S. Paclitaxel, un potente agente antiproliferativo, suprime el crecimiento intimal al unirse y formar micro-



FIGURA 1. Ciclo celular y mecanismo de acción del sirolimus, zotarolimus, everolimus y paclitaxel (adaptado de Drug-eluting stents for coronary artery disease: A review. David M. Martin*, Fergal J. Boyle)¹⁷

túbulos. La estabilidad de esos microtúbulos inhibe su desamblaje y los convierte en no-funcionales, lo que conlleva una inhibición del ciclo celular en las fases G0-G1 y G2-M (FIGURA 1)¹⁷.

El desarrollo en este área se centra en la actualidad en la obtención de otros agentes antiproliferativos e inmunosupresores, así como en la evaluación de agentes que inhiban la migración celular, potencien la cicatrización y en el desarrollo de agentes reendotelizadores.

1.1.5. STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS DE PRIMERA GENERACIÓN

1.1.5.1. SLF DE SIROLIMUS

A finales de los años noventa, numerosos estudios preclínicos describieron que el sirolimus (previamente llamado rapamicina), un antibiótico macrólido aprobado como inmunosupresor para prevenir el rechazo de órganos, era capaz de inhibir la proliferación de linfocitos y células musculares lisas mediado por citoquinas y factores de crecimiento, lo que conlleva una disminución de la proliferación neointimal¹⁸. A pesar de lo prometedor de este descubrimiento, persistían los problemas sobre la habilidad de depositar localmente el sirolimus y para conseguir una concentración adecuada y mantenida que lograra inhibir la

<i>Stent</i>	<i>Fármaco (μcm^2)</i>	<i>Mecanismo de acción del fármaco</i>	<i>Polímero</i>	<i>Cinética de liberación 28 días</i>	<i>Metal</i>	<i>Grosor del strut</i>	<i>Perfil (mm)</i>
Cypher	Sirolimus (140)	Inhibe mTOR, citostático	APEV AMPB	80%	Acero inoxidable	140	1,198
Taxus Express	Paclitaxel (100)	Inhibidor de los microtúbulos, detiene el ciclo en las fases de G0 a G1y G2 a M	EIBS	<10%	Acero inoxidable	132	1,245
Taxus Liberte	Paclitaxel (100)	Inhibidor de los microtúbulos, detiene el ciclo en las fases de G0 a G1y G2 a M	EIBS	<10%	Acero inoxidable	97	1,219
Endeavor	Zotarolimus (100)	Inhibe mTOR, citostático	Fosforilcolina	95%	Cromo- cobalto	91	1,130
Xience V	Everolimus (100)	Inhibe mTOR, citostático	PVDF-HFP	80%	Cromo- cobalto	81	1,055

TABLA 1. Especificaciones de los SLF aprobados por la FDA. Adaptado de Garg et al²⁰

proliferación neointimal. Los fallos en la administración oral y en la liberación local mediante balones de liberación llevaron al desarrollo del *stent* coronario con recubrimiento de droga, el SLF. El primer SLF implantado en humanos lo llevó a cabo el Dr. F J. Eduardo Sousa en Sao Paulo en diciembre de 1999, como parte del inicio de 2 estudios *first-in-man* (primero en humanos), en los que se reclutaron un total de 45 pacientes y que constataron una mínima proliferación neointimal a los 12 meses de seguimiento¹⁹. Esta investigación culminó con el desarrollo y lanzamiento comercial del *stent* de acero inoxidable Cypher® (Cordis, Warren, New Jersey), cuya especificación se muestra en la tabla especificaciones de los SLF aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) (TABLA 1).

El *stent* Cypher® consiste en un *stent* convencional Bx-Velocity® (Johnson & Johnson) recubierto de una formulación de sirolimus y dos polímeros permanentes, APEV y AMPB. El *stent* desnudo Bx-Velocity® es un *stent* de celda cerrada, tubular fabricado en acero inoxidable de 316L y está formado por una serie de segmentos sinusoidales unidos en forma de N, formando una serie de segmentos unidos

flexibles. El recubrimiento droga-polímero es aplicado a toda la superficie del *stent* en una concentración estándar de 140 microgramos per cm² de la superficie del área del *stent* y está diseñado para liberar aproximadamente el 80% de la droga en los primeros 30 días tras el implante.

La seguridad y eficacia del *stent* Cypher® (actualmente ya no disponible en Europa y en Estados Unidos), fue demostrada en cinco estudios clínicos: el First in Man (FIM), el estudio RAVEL, y los estudios SIRIUS (SIRIUS, E-SIRIUS y C-SIRIUS).

El estudio RAVEL (*Randomized Study With the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients with the novo native artery lesions*) incluyó 238 pacientes con lesiones relativamente de bajo riesgo que fueron aleatorizados a tratamiento con SC o tratamiento con *stent* Cypher®. En el seguimiento al año, la tasa de reestenosis binaria fue 0,0% y 26,6 % en pacientes tratados con Cypher® y con SC, respectivamente²¹. Estos resultados fueron posteriormente confirmados en estudios mucho más grandes como el SIRIUS (*Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions*), en el que se incluyeron 1.058 pacientes con lesiones más complejas que las incluidas en el estudio RAVEL. Este estudio volvió a demostrar tasas de revascularización del vaso diana (RVD) y de eventos cardiacos mayores adversos (ECMA) significativamente más bajas en los pacientes tratados con Cypher® que los tratados con SC a los 9 meses, y a los 2 y 5 años de seguimiento²²⁻²⁴.

Tras estos resultados iniciales, que llevaron a su aprobación por las entidades reguladoras, el comportamiento del *stent* Cypher® fue valorado en 1) diferentes tipos de pacientes, como por ejemplo en pacientes diabéticos; 2) diferentes escenarios clínicos, incluyendo angioplastia primaria en el infarto agudo con elevación del segmento ST (IAMCEST); y 3) diferentes tipos de lesión incluyendo oclusiones crónicas totales (OCT), injertos de vena safena, vasos coronarios pequeños y lesiones complejas. Los resultados de los estudios aleatorizados más importantes que compararon los SC con el *stent* Cypher® se resumen en la TABLA 2.

Como queda claramente demostrado, cuando se compara con los SC, el uso del *stent* de liberador de sirolimus(SLS) se acompaña de una reducción significativa de la pérdida tardía angiográfica intrastent, de la reestenosis angiográfica intrastent (binaria) y de la necesidad de nuevos episodios de revascularización, tanto en el seguimiento a corto como a largo plazo, con resultados consistentes en numerosos tipos de pacientes y lesiones. Además, resultados de metaanálisis de los datos de pacientes desde los primeros estudios aprobados confirman la sustancial ventaja del *stent* Cypher® respecto a los SC en términos de reducir la revascularización, junto con tasas comparables de muerte e infarto de miocardio (IM) en el seguimiento a largo plazo. (TABLA 3).²⁵⁻³⁰

Estudio	Nº pacientes	Contexto clínico	Seguimiento, meses	TLR	ECAM	TS confirmada/probable
RAVEL ^{21,286}	SLS (n=120) vs SC (n=118)	Lesión única electiva	6*, 12 60	0,0 vs 23,7✓ 10,3 vs 26,0♣	5,6 vs 28,8♣ 25,8 vs 35,2✓	0,0 vs 1,7 1,7 vs 2,5
SIRIUS ^{22,24}	SLS (n=163) vs SC (n=159)	aprobación inicial por la FDA	8*, 12 60	4,9 vs 20,2♣ 9,4 vs 24,2♣	8,3 vs 23,2♣ 20,3 vs 33,5♣	0,4 vs 1,1 1,2 vs 1,8
DIABETES ^{88,285}	SLS (n=80) vs SC (n=80)	Diabetes	9*, 24 48	7,7 vs 35,0♣ 8,1 vs 37,7♣	12,8 vs 41,3♣ ND	3,8 vs 2,5 3,8 vs 3,8
TYPHOON ¹¹³	SLS (n=355) vs SC (n=357)	IAMEST	8*, 12 48	5,6 vs 13,4♣ 7,2 vs 15,2✓	5,9 vs 14,6 ND	2,4 vs 3,6 4,4 vs 4,8
PRISON ^{144,146}	SLS (n=100) vs SC (n=100)	OCT	6*, 12 60	5,0 vs 21,0✓ 12,0 vs 30,0✓	5,0 vs 24,0♣ 12,0 vs 36,0♣	2,0 vs 0,0 8,0 vs 3,0
SCANDSTENT ^{279,280}	SLS (n=163) vs SC (n=159)	Enfermedad coronaria compleja	6*, 7 36	2,5 vs 29,3♣ 4,9 vs 33,8♣	4,3 vs 29,9♣ 12,3 vs 37,6♣	0,6 vs 3,8 1,2 vs 4,4
RRISC ^{162,164}	SLS (n=38) vs SC (n=37)	Injerto de vena safena	6 32	5,3 vs 21,6✓ 23,7 vs 29,7♣	15,8 vs 29,7 57,9 vs 40,5	0,0 vs 0,0 5,0 vs 0,0

TABLA 2. Resumen de los principales estudios aleatorizados que evalúan el SLS frente a los SC. Adaptada de Garg et al.²⁰ Diferencias no significativas salvo indicado. *seguimiento angiográfico; ♣ p<0,001, ✓ p<0,05.

Además de los datos de los estudios aleatorizados, distintos registros han valorado el comportamiento del *stent* Cypher® en escenarios de la práctica clínica real. El primero de estos registros fue el unicéntrico RESEARCH (*Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital*) que incluyó 508 paciente consecutivos tratados con Cypher® independientemente de la complejidad de la lesión³¹. Simultáneamente al registro RESEARCH se desarrolló el registro multicéntrico ARTS-II (*Arterial Revascularization Therapies Study*) que evaluó el comportamiento del *stent* Cypher® en 607 pacientes con enfermedad arterial coronaria de 2 y 3 vasos³². Los resultados de ambos registros a corto y largo plazo, que ahora se extiende a 4 y 5 años de seguimiento respectivamente, son similares a otros registros y a los resultados de estudios aleatorizados y metaanálisis previamente descritos, y demuestran continuamente tasas inferiores de ECMA y RVD con el uso de Cypher® comparados con los datos históricos de los SC^{33,34}.

<i>Primer autor</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Seguimiento, años</i>	<i>Muerte (SLF vs SC)</i>	<i>IM (SLF vs SC)</i>	<i>TLR (SLF vs SC)</i>
SLS vs SC					
Stettler et al²⁵	8.646	4	HR: 1,0	HR: 0,81 ✖	HR: 0,3 ✔
Stone et al²⁸	1.748	4	6,7% vs 5,3%	6,4% vs 6,2%	7,8% vs 23,6% ✔
Kastrati et al²⁹	4.958	5	6,0% vs 5,9%	9,7% vs 10,2%	HR: 0,43 ✔
SLP vs SC					
Stettler et al²⁵	8.330	4	HR: 1,03	HR: 1,0	HR: 0,42 ✔
Stone et al²⁸	3.513	4	6,1% vs 6,6%	7,0% vs 6,3%	10,1% vs 20,0% ✔
Otros					
Stettler et al²⁵	8.970	4	HR: 0,96	HR: 0,83 ✖	HR: 0,7 ✖
Kirtane et al, “on-label”³⁰			HR: 1,05	HR: 1,03	HR: 0,54 ✔
Kirtane et al, “off-label”³⁰	9.470	5	HR: 0,83	HR: 0,83	HR: 0,42 ✔

TABLA 3. Tasas de mortalidad, IM y RLT de metaanálisis que comparan SLF con SC. Adaptada de Garg et al.²⁰ Diferencias no significativas salvo indicadas ✖ p<0,05, ✔ p<0,001.

El *stent* Cypher® fue el primer SLF en ser aprobado por la FDA en abril del año 2002 y por la Comunidad Europea en Abril de 2003.

1.1.5.2. SLF DE PACLITAXEL

El *stent* TAXUS® (Boston Scientific, Natick, Massachusetts) se desarrolló casi simultáneamente al SLS, obteniendo su aprobación por las entidades reguladoras 12 meses después (TABLA 3). Su evaluación siguió un modelo similar al del *stent* Cypher®, y en su primera evaluación, el estudio aleatorizado TAXUS I, se describió una ausencia de reestenosis binaria a los 6 meses de seguimiento³⁵. Estudios aleatorizados posteriores, los más importantes resumidos en la TABLA 4, han demostrado una tasa significativamente más baja de pérdida tardía, reestenosis binaria angiográfica y necesidad de nuevos episodios de revascularización del *stent* Taxus® comparado con los SC, de manera consistente en diferentes grupos de pa-

cientes, incluyendo aquellos con lesiones únicas, IAMCEST, lesiones en tronco coronario izquierdo no protegido(TCINP) y lesiones complejas³⁶. Además, metaanálisis de los estudios iniciales más importantes del *stent* liberador de paclitaxel (SLP) han confirmado una seguridad comparable y una eficacia superior del *stent* Taxus® respecto a los SC al menos hasta 4 años de seguimiento(TABLA 3)^{25,26}.

De manera similar al SLS, el *stent* Taxus® ha sido evaluado en registros unicéntricos que utilizaron el *stent* Taxus® como único *stent* para todas sus angioplastias coronarias en 576 pacientes del “mundo-real”. Resultados a los 2 años del registro T-SEARCH (*Taxus Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital*) demostraron una eficacia similar en términos de inhibición del crecimiento neointimal y una reducción de la reestenosis comparados con datos históricos de pacientes controles tratados con SC^{37,38}.

Estudio	Nº pacientes	Contexto clínico	Seguimiento, meses	TLR	ECAM	TS confirmada o probable
TAXUS-I ³⁵	SLP (n=31) vs SC (n=30)	Lesión única	6*, 12	0,0 vs 23,7✓ 10,3 vs 26,0♣	3,3 vs 10,0	0,0 vs 0,0
TAXUS-II ^{277,278}	SLP(n=135) vs SC (n=134)	Lesión única	6*, 12 60	4,9 vs 20,2♣ 9,4 vs 24,2♣	9,9 vs 21,4✓ 15,1 vs 27,✓	0,7 vs 0,0 1,7 vs 0,8
TAXUS-IV ^{248,276}	SLP (n=662) vs SC (n=652)	Aprobación inicial por la FDA	9 60	7,7 vs 35,0♣ 8,1 vs 37,7♣	8,5 vs 15,0 24,0 vs 32,0	0,8 vs 1,1 2,1 vs 2,3
TAXUS V ^{274,275}	SLP (n=557) vs SC (n=559)	Lesiones complejas	9 60	5,6 vs 13,4♣ 7,2 vs 15,2✓	15,0 vs 21,2✓ ND	0,7 vs 0,7 2,4 vs 1,5
HORIZONS-AMI ^{261,284}	SLP(n=2257) vs SC (n=749)	IAMEST	13*, 12 24	5,0 vs 21,0✓ 12,0 vs 30,0✓	8,0 vs 7,9 11,0 vs 11,2	3,1 vs 3,3 4,1 vs 4,1
PASEO ³⁶	SLP (n=90) vs SC (n=90)	IAMEST	12 48	2,5 vs 29,3♣ 4,9 vs 33,8♣	11, vs 24,4✓ 21,1 vs 36,7✓	1,1 vs 1,1 1,1 vs 2,2
PASSION ¹¹⁵	SLS (n=310) vs SC (n=309)	IAMEST	12 60	5,3 vs 21,6✓ 23,7 vs 29,7♣	8,8 vs 12,8 18,3 vs 22,0	1,4 vs 2,3 3,9 vs 3,4

TABLA 4. Resumen de los principales estudios randomizados que comparan el SLP con los SC. Adaptado de Garg et al.²⁰.(*) seguimiento angiográfico; diferencias no significativas salvo indicado ♣ p<0,001, ✓ p<0,05.

1.1.5.2.1. STENT TAXUS LIBERTE® VERSUS STENT TAXUS EXPRESS®

El SLP aprobado por la FDA fue el *stent* Taxus Express®. Este *stent* fue reemplazado con posterioridad por el TAXUS Liberté®, con un diseño que mejoraba la navegabilidad, más conformable para proporcionar una liberación de la droga más homogénea³⁹. Ambos *stents* tienen el mismo polímero y la misma dosis de paclitaxel; sin embargo, el *stent* Liberté® tiene una geometría de las celdas más uniforme³⁹, lo que permite una liberación de la droga más potente y uniforme, un menor perfil de cruce, *struts* más finos (97 micras vs. 132 micras), y diferente diseño de estructura del *stent* en función del tamaño. Los *stents* con un diámetro de 2,25 a 2,5 mm tienen un diseño de dos celdas, mientras que los *stents* con diámetro superior a 2,75 mm tienen un diseño de 3 celdas.

La superioridad del *stent* Liberté® fue confirmada a partir del estudio clínico de no-inferioridad TAXUS ATLAS (*TAXUS Liberté-SR Stent for the Treatment of De Novo Coronary Artery Lesion*), que incluyó a 871 pacientes tratados con el *stent* TAXUS Liberté®, y que fueron comparados con una población histórica de pacientes tratados con el *stent* TAXUS Express-SR® incluidos en los estudios TAXUS IV y V³⁹. A pesar de criterios de inclusión similares, los pacientes que fueron tratados con el *stent* Liberté® tenían lesiones basales significativamente más complejas. A pesar de esto, el objetivo primario del estudio a los 9 meses, revascularización del vaso tratado (RVT) tuvo lugar en un 7,0% y 8,0% de los pacientes tratados con el *stent* Express® y con el *stent* Liberté®, respectivamente, alcanzando el criterio pre-especificado de no-inferioridad ($p < 0,049$). No se objetivaron diferencias significativas en otros eventos clínicos.

1.1.5.3. SLF DE SIROLIMUS VERSUS SLF DE PACLITAXEL

Varios estudios aleatorizados han comparado formalmente los resultados de pacientes tratados con SLS con los tratados con SLP en:

- 1) pacientes no seleccionados
- 2) grupos específicos de pacientes con diabéticos o pacientes con IAMCEST
- 3) tipos específicos de lesiones como lesiones de TCINP, lesiones largas o lesiones en vasos pequeños.

Es importante destacar que los datos relativos al seguimiento angiográfico a corto plazo demuestran una superioridad en la reducción de pérdida tardía y reestenosis binaria con el uso de SLS; sin embargo, el seguimiento angiográfico a largo plazo, que se limita al estudio SIRTAX (*Sirolimus Eluting Versus Paclitaxel Eluting Stents for Coronary Revascularization*) muestra un mayor retraso en la pérdida tardía con SLS que a los 5 años se traduce en que no hay diferencias significativas en la pérdida tardía entre ambos tipos

de *stents*⁴⁰. Respecto a los resultados clínicos, un metaanálisis de 16 estudios aleatorizados que comparaban SLS frente al SLP, en el que se incluyeron 8.695 pacientes, describió reducciones significativas de TLR (índice de riesgo [IR]: 0,74, 95% intervalo de confianza [IC]: 0,63 a 0,87, $p < 0,001$) y TS (IR: 0,66, 95% IC: 0,46 a 0,94; $p < 0,02$) con SLS, mientras que no hubo diferencias en muerte (IR: 0,92, 95% IC: 0,74 a 1,13; $p < 0,43$), o IM (IR: 0,84, 95% IC: 0,69 a 1,03; $p < 0,10$) en una mediana de seguimiento de 2 años.⁴¹

1.1.6. SLF DE SEGUNDA GENERACIÓN

Los *stents* coronarios de primera generación estaban compuestos de acero inoxidable de 316L ya que este material es radiopaco y proporciona adecuada fuerza radial para mantener el andamiaje arterial con mínimo retroceso elástico agudo. Una alternativa al acero inoxidable es el cromo-cobalto, que muestra una superior y mejorada radiopacidad, permitiendo tener *struts* más finos que pueden reducir la tasa de reestenosis^{16,42,43}. *Struts* más finos pueden además asociarse a un menor perfil del dispositivo, y por lo tanto, a una mejora de la navegabilidad al implantar el *stent* en la lesión diana. Los SLF de segunda generación que están aprobados en la actualidad en Estados Unidos por la FDA tienen plataforma de cromo-cobalto, un recubrimiento de drogas que son derivados del “limus” con la ayuda de polímeros que son más biocompatibles que los que tenían los SLF de primera generación.

1.1.6.1. STENT LIBERADOR DE EVEROLIMUS

El *stent* Xience V® (Abbott Vascular, Santa Clara, California) consiste en la plataforma del SC de cromo-cobalto Multilink Vision® con un polímero biocompatible no erosionable y 100 microgramos/cm² de everolimus, un derivado sintético del sirolimus (40-O-[2-hidroxiethyl]-rapamicina). El polímero tiene un grosor entre 6 y 8 micras y está compuesto por polímeros acrílicos y fluorados, liberando el 80% de la droga en los primeros 30 días, con casi la totalidad de la droga liberada en los primeros 4 meses. (TABLA 1). Este *stent* es también fabricado por Boston Scientific como el *stent* Promus®.

Los datos clínicos consisten en estudios aleatorizados y registros que incluyen pacientes del “mundo real”, que comparan el SLF de everolimus (SLE) con SC y con SLP y, más recientemente con el SLS. Los resultados han demostrado de forma consistente la seguridad y eficacia de este *stent*, asociado a bajas tasas de TS en el seguimiento a largo plazo (TABLA 5).

De forma resumida, los estudios aleatorizados SPIRIT (*Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System*) II, III, IV y el estudio COMPARE (*Second-Generation Everolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stents in Real-Life Practice*) han comparado el SLE con el SLP. El seguimiento a 2 años del estudio SPIRIT II fue el primero en demostrar la reestenosis “retrasada” del SLE, un fenómeno

<i>Estudio</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Seguimiento, meses</i>	<i>TLR</i>	<i>ECAM</i>	<i>TS confirmada/probable</i>
SPIRIT FIRST ^{282,283}	SLE(n=27) vs SC (n=29)	6 60	3,8 vs 21,4 8,3 vs 28	7,7 vs 21,4 16,7 vs 28,0	0,0 vs 0,0 0,0 vs 0,0
SPIRIT-II ^{272,273}	SLE(n=223) vs SLP (n=77)	6 48	2,7 vs 6,5 5,9 vs 12,7	2,7 vs 6,5 7,7 vs 16,4	0,5 vs 1,3 1,0 vs 3,0
SPIRIT III ²⁴⁹	SLE (n=669) vs SLP (n=333)	8*/1236	3,4 vs 5,6 5,4 vs 8,9	6,0 vs 10,3 9,1 vs 15,7	1,1 vs 0,6 1,3 vs 1,7
SPIRIT IV ⁴⁸	SLE (n=2458) vs SLP(n=1229)	12	2,5 vs 4,6✓	4,2 vs 6,9	0,3 vs 1,1✓
SPIRIT V ²⁸¹	SLE (n=2663)	12 24	1,9 3,0	5,3 7,5	0,65 0,79
COMPARE ⁴⁹	SLE (n=897) vs SLP (n=903)	12	2,0 vs 5,3♣	6,2 vs 9,1	0,7 vs 2,6✓

TABLA 5. Principales estudios aleatorizados y registros del SLE. Adaptada de Garg et al²⁰. (* seguimiento angiográfico; diferencias no significativas salvo indicado ♣ p<0,01, ✓p<0,05)

previamente observado con otros SLE^{44,45}; sin embargo, eso no pareció asociarse a ningún efecto negativo en los resultados clínicos. De hecho, a los 3 años de seguimiento, se observó una mayor diferencia absoluta a favor del SLE en muerte cardiaca, IM, RVT y ECAM que lo observado en el seguimiento realizado a 1 y 2 años⁴⁶. De forma similar, en el estudio SPIRIT III, el beneficio del SLE respecto al SLP aumentó a largo plazo y en el seguimiento a los 3 años, el uso de SLE se asoció a reducciones significativas en el fallo del vaso tratado, fallo de la lesión tratada, y ECAM⁴⁷.

Dos importantes estudios aleatorizados han publicado los resultados a 12 meses del SLE. El estudio SPIRIT IV, en el que se incluyeron 3.690 pacientes representa el mayor estudio aleatorizado en el que se comparan dos SLF; y el estudio COMPARE, en el que se incluyeron 1.800 pacientes, fue el primer estudio aleatorizado de “*all-comers*” de pacientes con SLE^{48,49}. Ambos estudios demostraron superior eficacia y seguridad de forma significativa al comparar SLE respecto al SLP. Además, mientras que los estudios SPIRIT II y III no mostraban tasas significativamente más bajas de TS, los estudios SPIRIT IV y COMPARE fueron los primeros en demostrar una reducción significativa de la TS entre dos SLF. En el seguimiento a 12 meses, las tasas de trombosis definitiva/probable fueron 0,29% para los SLE y 1,06% para los SLP ($p < 0,003$), y 0,7% versus 2,6% ($p < 0,002$) en los estudios SPIRIT IV y COMPARE, respectivamente.

Hasta la publicación del estudio EXCELLENT (*Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher in Reducing Late Loss After Stenting*), la superioridad del SLE sólo había sido demostrada frente al SLP. Dado que el *stent* comercialmente disponible con menor pérdida tardía y con menor tasa de revascularización era el SLS, parecía necesario comparar el SLE con el SLS. En el estudio EXCELLENT fueron aleatorizados 1.400 pacientes a recibir tratamiento con SLE o SLS⁵⁰. El objetivo primario del estudio (pérdida luminal dentro del segmento a los 9 meses) fue $0,11 \pm 0,38$ mm vs $0,06 \pm 0,36$ mm (p no inferioridad = 0,03). Además, la incidencia de eventos clínicos no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos, incluyendo fallo de la lesión tratada (3,75% vs 3,05%; $p=0,53$) y TS (0,37% vs 0,83%, $p=0,38$). En conclusión, el SLE fue no inferior a SLS respecto a pérdida tardía, lo que se tradujo en tasas similares de eventos clínicos en el seguimiento.

El *stent* Xience Prime®, que representa una versión más desarrollada del *stent* Xience V®, obtuvo la aprobación de la FDA en el año 2011. Este *stent* mantiene la plataforma de cromo-cobalto; sin embargo, está montado sobre un nuevo sistema de liberación del *stent* que le permite ser más flexible y navegable. Además, el balón del *stent* tiene presiones de rotura más altas y son más cortos, lo que minimiza el riesgo de disecciones en el borde del *stent*. La aprobación de la FDA fue consecuencia de los resultados todavía no publicados del estudio prospectivo, multicéntrico, de etiqueta abierta SPIRIT PRIME, en el que se incluyeron 500 pacientes tratados con este *stent*. En el seguimiento al año, el objetivo primario, fallo del vaso tratado (FVT, compuesto de muerte cardíaca, IM del vaso tratado o RVT) fue del 6,5%.

1.1.6.2. STENT LIBERADOR DE ZOTAROLIMUS

El primer *stent* de la nueva generación de SLF fue el *stent* liberador de zotarolimus (SLZ) Endeavor® (Medtronic Inc, Santa Rosa, CA, USA), tercer SLF en obtener la aprobación de la FDA. De forma similar

a los SLS y SLP, el SLZ consiste en una estructura de SC, un vehículo para el transporte de la droga y la droga activa antiproliferativa.

1.1.6.2.1. PLATAFORMA

El SLZ *Endeavor*® utiliza como plataforma el SC Medtronic Driver®, un *stent* de cromo-cobalto con un diseño modular único multicorona con *struts* finos (0,09 mm de diámetro) y sin bordes, lo que condiciona un buen perfil de navegabilidad, alta flexibilidad y excelente fuerza radial⁵¹. Los distintos elementos están fusionados por láser, mediante proceso patentado, sobre un patrón helicoidal. Se trata, por lo tanto, del primer SLF con una aleación de cobalto, que al ser más denso que el acero inoxidable, le permite tener mejor fuerza radial. A pesar de tener *struts* más finos y por lo tanto, un perfil de cruce más bajo, no se compromete la radiopacidad del dispositivo, presenta menos fatiga y mayor resistencia a la corrosión que el acero inoxidable; además, se trata de un material no ferromagnético, por lo que es más compatible con la resonancia magnética que el acero inoxidable.

El diseño modular y sin bordes en los *struts* permite que el *stent* se adapte de manera excelente a la curvatura natural del vaso, y esto a su vez favorece una distribución de la droga uniforme y con un andamiaje ideal para un soporte óptimo.

El *stent Endeavor*® incorpora 2 sistemas de seguridad patentados:

- 1.- “*secure technology*”: sistema de fijación al catéter de balón
- 2.- “*discrete technology*”: para delimitar la dilatación del vaso exclusivamente a las zonas afectadas por la lesión.

Su versión mejorada, el *Endeavor Sprint*® se diferencia únicamente respecto al modelo inicial en que va pre-montado sobre un catéter balón de intercambio rápido, semi-distensible, que aporta una punta distal más corta y flexible.



FIGURA 2. Fotografía de la plataforma metálica del *stent Endeavor*® y su diseño modular en función del tamaño del *stent*.

1.1.6.4.2.2. POLÍMERO

La característica clave del polímero del *stent Endeavor*® es que se trata de una fina capa sintética de FC (un constituyente de la bicapa lipídica de la membrana externa de las células), que contiene y controla la liberación de la droga activa. La FC es el fosfolípido predominante en la membrana externa de las células rojas sanguíneas, por lo tanto este polímero trata de imitar la capa externa de los eritrocitos, por lo que se minimiza la respuesta inflamatoria y se inhibe la agregación plaquetaria. En teoría este polímero debería ser más biocompatible que otros polímeros y no atraería proteínas cargadas negativamente. El aumento de la biocompatibilidad debería traducirse en una respuesta menos trombogénica e inducir una menor respuesta inflamatoria que otros polímeros⁵². Varios estudios han demostrado las propiedades antitrombóticas de la FC al resistir la activación plaquetaria y la absorción de fibrinógeno.^{53,54}

La monocapa de FC no aumenta de forma sustancial el grosor de las *struts* de los *stents* ni la rigidez de la plataforma, y por lo tanto la navegabilidad del *stent* no se ve afectada de forma significativa; se permite así una liberación controlada del zotarolimus, que se produce de manera que el 95% de la droga es liberada dentro de los primeros 15 días tras el implante. La elución casi completa en los primeros 14 días permite que no haya exposición de la droga a largo plazo, con una cantidad suficiente del fármaco retenido en el tejido a lo largo de 28 días (ver FIGURA 3). La concentración del ABT-578 en el día 28 en

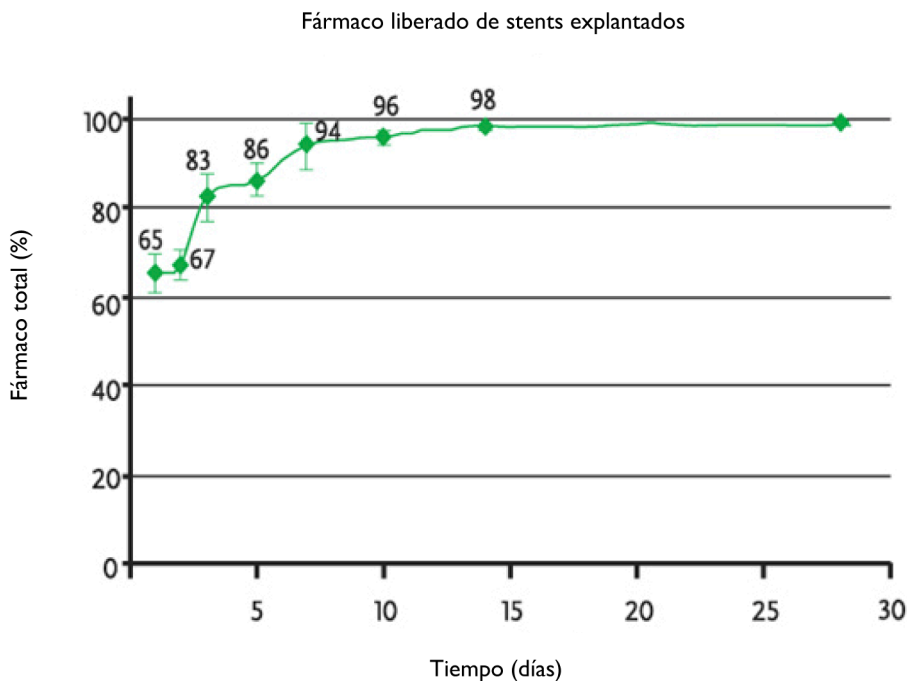


FIGURA 3. Gráfica que muestra el porcentaje del fármaco ABT 578 en tejido en el primer mes. Datos de Medtronic Inc.

tejido es 1,18 $\mu\text{g}/\text{mg}$.

Estudios *in vivo* en modelos animales han demostrado que este polímero se acompaña de una cicatrización casi completa a los 28 días del implante, con leve inflamación y mínimo depósito focal de fibrinoide y hemorragia, sin necrosis de la capa media⁵⁵, tal y como muestra la FIGURA 4:

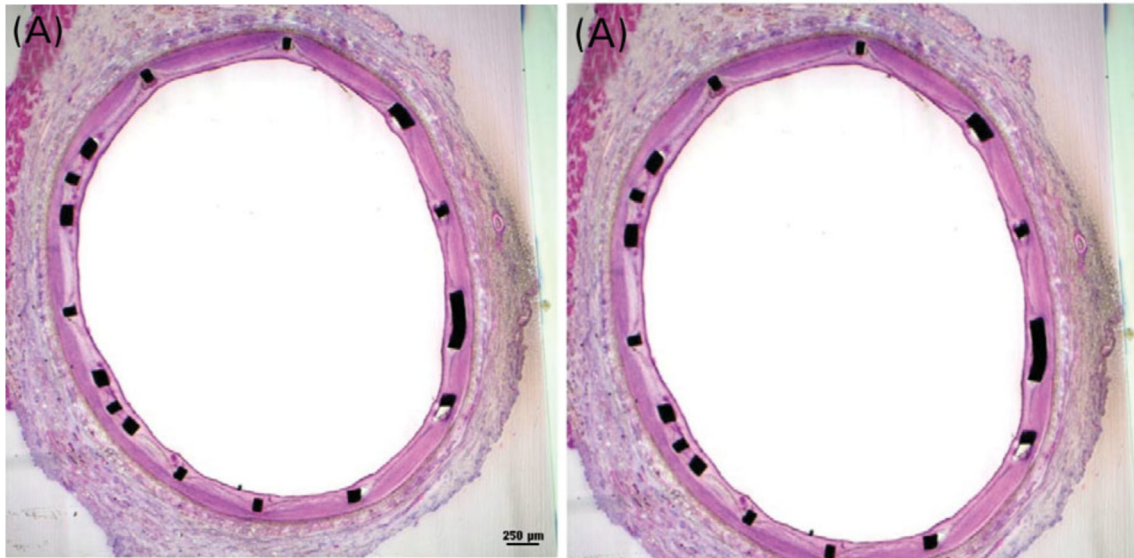


FIGURA 4. Gráfica que muestra el porcentaje del fármaco ABT 578 en tejido en el primer mes. Datos de Medtronic Inc.

1.1.6.2.3. EL FÁRMACO

El zotarolimus (ABT-578, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) es un análogo del sirolimus obtenido al sustituir un anillo de tetrazol por un grupo hidroxilo en la posición 42. Esta sustitución convierte al componente en más lipofílico, lo que favorece que atraviese las membranas celulares y su liberación en las células diana. La propiedad lipofílica también ayuda a prevenir una rápida liberación de la droga a la circulación. El ABT-578 se une a la proteína FKBP-12, este complejo bloquea la señal de transducción de la proteína m-TOR, y de esta manera interrumpe el ciclo celular en el paso de G1 a S, inhibiendo así la proliferación de las células musculares lisas (ver FIGURA 5).

Tanto los estudios con animales como los realizados *in vivo* que utilizan la angioscopia y la tomografía de coherencia óptica (TCO) han demostrado mejor cobertura endotelial de los *struts* con SLZ que los SLS y SLP⁵⁷⁻⁶⁰. La angioscopia ha demostrado niveles de cobertura neointimal con el SLZ que son su-

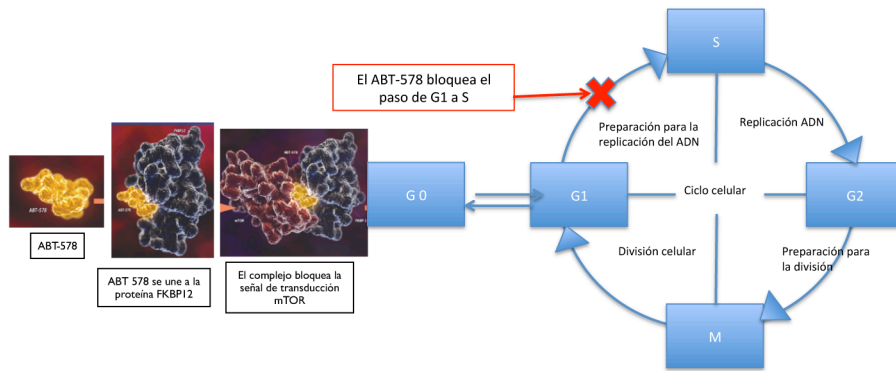


FIGURA 5. Mecanismo de acción del ABT-578. El complejo ABT-578 -proteína FKBP12 bloquea la señal de transducción mTOR, inhibiendo la proliferación de las células musculares lisas.

periores a los del SLS y comparables a lo observado con los SC⁵⁸. De forma similar, el porcentaje medio de cobertura de los *struts* vistos por TCO 3 meses tras el implante del SLZ, del SLS y de los SC que ha sido descrito en diferentes estudios son 99,9%, 85%, y 99,9%, respectivamente^{59,60}.

Los datos clínicos disponibles del SLZ provienen del registro E-Registry, y de numerosos estudios que van desde el first-in-man ENDEAVOR I a estudios aleatorizados que comparan el SLZ con SC, con SLS y con SLP(TABLA 6)^{61 62-72}.

Los datos del estudio “*all-comers*” E-Registry a los 12 meses de seguimiento, y un subgrupo preespecificado de pacientes en los que el seguimiento se prolonga a los 2 años del estudio E-Five (*Endeavor Stent Registry*), demuestran unos resultados comparables entre los estudios aleatorizados y los registros de pacientes reales^{71,72}.

La superioridad del SLZ comparada con los SC ha sido demostrada en el estudio randomizado ENDEAVOR II, que incluyó 1.197 pacientes, en el que se describió una reducción significativa de la pérdida tardía intrastent y de la reestenosis angiográfica binaria a los 9 meses con el SLZ, junto con una RLT significativamente más baja a los 5 años de seguimiento. La incidencia de muerte, IM y TS permaneció comparable entre ambos tipos de *stents* a lo largo del seguimiento^{63,65}.

En comparación con otros SLE, los datos indican un comportamiento ligeramente peor del SLZ cuando se compara con los SLP y SLS en el seguimiento a corto plazo, como indica una pérdida tardía significativamente superior y numéricamente más alta de RLT^{64,67}. Sin embargo, los resultados a más largo plazo han mostrado que estas diferencias no se mantienen a lo largo del tiempo; así, en el estudio ENDEAVOR III la diferencia absoluta en el RLT del 2,8% entre SLZ y el SLS al año se reduce a un 1,6% a los 5 años^{64,66}, mientras que en el estudio ENDEAVOR IV la diferencia absoluta en RLT entre el SLZ y el SLS fue del 1,3% y del 0,5% al año y 3 años, respectivamente ^{67,68}.

<i>Estudio</i>	<i>Nº pacientes</i>	<i>Seguimiento, meses</i>	<i>TLR</i>	<i>Muerte</i>	<i>TS confirmada/probable</i>
Estudios randomizados					
ENDEAVOR I ^{61,62}	SLZ (n=100)	12 60	2,0 3,1	0,0 4,1	1,0 1,0
ENDEAVOR II ^{63,65}	SLZ (n=598) vs SC (n= 599)	9 60	4,6 vs 11,8 ♣ 7,5 vs 16,3 ♣	1,2 vs 0,5 6,2 vs 7,6	0,5 vs 1,2 0,9 vs 1,7
ENDEAVOR III ^{64,66}	SLZ (n=323) vs SLS (n= 113)	8*/9 60	6,3 vs 3,5 8,1 vs 6,5	0,6 vs 0,0 5,2 vs 13,0	0,0 vs 0,0 0,7 vs 0,9
ENDEAVOR IV ^{67,68}	SLZ (n=773) vs SLP (n=775)	8*/12 36	4,5 vs 3,2 6,5 vs 6,0	1,1 vs 1,1 4,0 vs 4,5	0,9 vs 0,1 1,1 vs 1,6
ZEST ⁶⁹	SLZ (n=880) vs SLS (n=880) vs SLP (n=880)	12	4,9 vs 1,4 vs 7,5 ♣	0,7 vs 0,8 vs 1,1	0,7 vs 0,0 vs 0,8 ✓
SORT OUT ⁷⁰	SLZ (n=1.162) vs SLS (1.170)	9 18	4,0 vs 1,0 ♣ 6,1 vs 1,7 ♣	2,0 vs 2,0 4,4 vs 2,7	1,1 vs 0,2 ✓ 1,1 vs 0,5
Registros					
E-REGISTRY ⁷¹	SLZ (n=7.832)	12	4,5	2,4	1,1
E-FIVE REGISTRY ⁷²	SLZ (n=2.116)	12 24	4,5 5,1	1,7 2,9	0,61 0,7

TABLA 6. Principales estudios aleatorizados del SLZ. Adaptado de Garg et al.²⁰ (*seguimiento angiográfico; diferencias no significativas salvo indicado ♣p<0,01, ✓p<0,05).

Existe un conflicto de resultados en lo concerniente a la TS aguda y tardía entre los SLZ y los SLS y SLP; sin embargo, a pesar de esto, se ha observado un beneficio persistente en términos de una reducción de la TS muy tardía con el SLS. Aunque estos estudios no tienen la potencia suficiente para detectar diferencias en TS, estas inconsistencias con el SLZ sirven para reafirmar la falta de asociación entre la pérdida tardía intrastent y la TS⁷³; es más, esto reitera la compleja fisiopatología que subyace en la TS. El único estudio con la potencia adecuada para comparar la eficacia y seguridad entre el SLZ y el SLS es el estudio PROTECT (*Patient Related Outcomes With Endeavor Versus Cypher Stenting Trial*). Este estudio ha

aleatorizado a 8.800 pacientes “*all-comers*” a recibir tratamiento con SLZ o SLS; a los 3 años de seguimiento, la tasa de TS confirmada y probable no fueron diferentes en ambos grupos de tratamiento (1,4% para los SLZ vs 1,8% para los SLS; [IR] 0,81, 95% IC 0,58–1,14, $p=0,22$)⁷⁴.

Con el objetivo de mejorar la cinética de liberación de la droga y conseguir un mayor grado de inhibición de la hiperplasia intimal, el SLZ se ha rediseñado con un polímero alternativo, denominado Biolynx. El segundo SLZ, el Endeavor Resolute®, ha prolongado la liberación de zotarolimus (el 85% se libera en los primeros 60 días y el resto hasta los 180 días postimplante). La pérdida tardía, como indicador de reestenosis, es más baja que en el *stent* Resolute®. Los estudios realizados en el programa ENDEAVOR han utilizado la primera generación de SLZ, por lo que las comparaciones entre ambas generaciones de *stents* y con otros SLF no se pueden establecer.

1.1.7. MEDIDAS ANGIOGRÁFICAS DE EFECTIVIDAD DE LOS SLF

Las medidas angiográficas para valorar la efectividad clínica de los SLF que se utilizan en los estudios son la pérdida luminal tardía y la reestenosis binaria. De las dos, la estenosis angiográfica binaria parece más favorable ya que requiere una única medición, comparado con la pérdida luminal tardía que precisa al menos dos mediciones separadas por varios meses. Además, la relación entre pérdida tardía y RLT es dependiente del tamaño del vaso, con más pérdida tardía a medida que el vaso es más grande; por el contrario, la estenosis angiográfica binaria es independiente del tamaño del vaso⁷⁵.

La relación entre pérdida tardía y el riesgo de reestenosis binaria se describe como monotónica; en otras palabras, cambios incrementales en pérdida tardía se asocian a un aumento del riesgo predecible de reestenosis binaria⁷⁶. Por el contrario, la relación entre pérdida tardía y RLT es curvilínea, es decir, el aumento del riesgo de RLT no es lineal en todo el rango de pérdida luminal tardía⁷⁷. Utilizando datos del estudio TAXUS IV, Ellis et al. demostraron que el riesgo normalmente bajo de RLT solamente aumenta significativamente una vez la pérdida tardía alcanza un umbral superior 0,5 a 0,6 mm. Esta relación no lineal sirve para explicar por qué diferencias significativas en pérdida tardía en el seguimiento no se traducen invariablemente en diferencias en el seguimiento clínico⁷⁷. Por ejemplo, en el estudio REALITY (*Comparison of the Cypher Sirolimus Eluting and the Taxus Paclitaxel Eluting Stent Systems Trial*), la pérdida tardía significativamente más alta en el SLP (SLP vs. SLS: 0,31 mm vs. 0,09 mm, $p < 0,001$) no se tradujo en ninguna diferencia significativa en la tasa de reestenosis (SLP 11,1% vs. SLS 9,6%, $p < 0,31$) o RLT (SLP 6,1% vs. SLS 6,0%, $p < 0,99$) a 12 meses⁷⁸. Es más, debido a esta

relación, la pérdida tardía se considera que tiene una utilidad limitada cuando se valora de forma aislada para la determinación de la efectividad clínica de diferentes tipos de SLF, sobre todo si los niveles absolutos son bajos.

1.1.8. BENEFICIOS DE LOS SLF

Existe enorme evidencia científica que confirma los beneficios de los SLF en términos de reducción de reestenosis comparados con los SC. Los resultados del metaanálisis donde se incluyen mayor número de pacientes, 18.000 pertenecientes a 38 estudios de SLF, indicaron una reducción de la tasa de RVT del 70% con la utilización de SLS ($p < 0,0001$) y del 58% con el uso del SLP ($p < 0,001$) comparados con el uso de SC a 4 años de seguimiento²⁵ (TABLA 3). Esto se correspondía a un número de pacientes necesarios para tratar para prevenir un único episodio de revascularización de 7 y 8 para SLS y SLP, respectivamente. Los resultados de otros metaanálisis similares se resumen en la TABLA 3²⁶⁻²⁹.

Analizamos a continuación la comparación entre los SLF y los SC en distintos subgrupos de pacientes y lesiones: pacientes con diabetes mellitus, IAMCEST, enfermedad multivazo, enfermedad de TCINP, OCT, injerto de vena safena y reestenosis intrastent.

1.1.8.1 DIABETES MELLITUS

Los pacientes diabéticos son conocidos por tener una forma más agresiva de aterosclerosis y un pronóstico menos favorable a largo plazo tras una angioplastia comparados con pacientes no diabéticos. La diabetes mellitus (DM) se identifica frecuentemente como un predictor independiente de reestenosis intrastent⁷⁹, aunque los mecanismos subyacentes no se comprenden en su totalidad. Factores implicados incluyen el mayor grado de inflamación vascular y disfunción endotelial vista en diabéticos⁸⁰, junto a un mal control de la glucemia⁸¹ y resistencia a la insulina que pueden agravar la reestenosis por el efecto directo de crecimiento de la insulina sobre el músculo vascular liso y las células neointimales⁸². Los datos procedentes de estudios aleatorizados que analicen el comportamiento de los diferentes tipos de *stents* en pacientes diabéticos están limitados por el número relativamente bajo de pacientes incluidos; los resultados de los principales estudios se resumen a continuación:

1.1.8.1.1. SLF DE 1ª GENERACIÓN VERSUS SC EN PACIENTES DIABÉTICOS:

Análisis de subgrupos de pacientes diabéticos de los principales estudios de los SLF de 1ª generación tales como el SIRIUS⁸³, de pequeños estudios multicéntricos, como el SCORPIUS y DIABETES^{84,85}, que

incluyeron únicamente pacientes diabéticos y un análisis de los 5 primeros estudios del stent TAXUS®⁸⁶, en los que 827 de 3.513 pacientes tratados eran diabéticos, han mostrado tasas de RLT significativamente inferiores con SLF comparados con los SC.

1.1.8.1.2. SLS VS SLP

Los primeros estudios y análisis que comparaban ambos tipos de SLF mostraron resultados discordantes, probablemente como consecuencia de su limitado tamaño muestral^{37,89}. Estudios dedicados aleatorizados que incluían únicamente pacientes diabéticos, han demostrado la superioridad del SLS respecto al SLP⁹⁰⁻⁹². En el estudio DES-DIABETES (*Drug-Eluting Stent in patients with DIABETES mellitus*), los SLS se asociaron a una reducción de la reestenosis y de los ECMA hasta los 2 primeros años; sin embargo, en el seguimiento a los 4 años no hubo diferencias entre ambos tipos de SLF⁹¹.

1.1.8.1.3. SLF DE 1ª GENERACIÓN VERSUS SLF DE 2ª GENERACIÓN

No hay estudios aleatorizados dedicados para diabéticos con SLE, y los datos que se conocen proceden de un subgrupo de pacientes diabéticos del estudio SPIRIT IV y del SPIRIT V. En el análisis de un subgrupo preespecificado de pacientes del estudio SPIRIT IV, en el que se aleatorizaron pacientes a tratamiento con SLE o SLP, no hubo diferencias significativas en el objetivo primario de FVT en los pacientes diabéticos (6,4% vs 6.9%, respectivamente)⁹⁴. En el estudio SPIRIT V, el SLE demostró no ser inferior y por lo tanto ser superior al SLP en términos de pérdida tardía intrastent a los 9 meses (0,19 mm vs. 0,39 mm, p no- inferioridad <0,0001, p superioridad <0,0001); mientras que las tasas de nueva revascularización fueron similares para ambos *stents*⁹⁵.

El estudio DiabeDES III es el único estudio aleatorizado en el que se incluyen pacientes tratados con SLZ. Este estudio aleatorizó a 127 pacientes diabéticos a recibir tratamiento con SLZ o SLS y demostró una pérdida tardía significativamente más baja con SLS (0,14 mm vs. 0,74 mm, p < 0,001) a los 10 meses de seguimiento⁹⁷.

La mejor evidencia disponible respecto a la eficacia relativa y a la seguridad de los distintos tipos de SLF o SC en pacientes diabéticos proviene de un metaanálisis que incluye 42 estudios aleatorizados con 22.844 pacientes/años de seguimiento. Las conclusiones de este metaanálisis son que comparados con los SC, los SLS, SLP, SLE y SLZ se asocian a⁹⁸:

- Una reducción significativa de la RVT de todos los SLF respecto a los SC, con una alta probabilidad de que el más efectivo sea el SLE (cabe destacar los datos escasos respecto al uso de SLZ).

- Ausencia de riesgo incrementado en ninguno de los criterios de seguridad (muerte, IM o TS confirmada o definitiva). Para estos tres resultados, el SLE tuvo la mayor probabilidad de ser el mejor SLF.

1.1.8.1.4. SLF VERSUS CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES DIABÉTICOS

El estudio CARDia (*Coronary Artery Revascularization in Diabetes Trial*) es un estudio aleatorizado que compara el tratamiento de pacientes diabéticos con enfermedad multivascular: cirugía de revascularización miocárdica (CRM) versus angioplastia coronaria; sin embargo, debido al escaso reclutamiento de pacientes, la inclusión se interrumpió en los 510 de los deseados 600 pacientes, y por eso la potencia estadística es tan baja. El estudio de no-inferioridad no demostró diferencias significativas en la mortalidad al año (3,2% IPC vs. 3,3% CRM, $p=0,83$) ni en el objetivo compuesto por muerte, infarto no fatal, o ACV no fatal (10,2% para la IPC vs. 11,8% para la CRM); sin embargo, la necesidad de nueva revascularización fue más frecuente en el grupo de pacientes tratados con angioplastia (9,9% vs. 2,0%, $p < 0,001$)⁹⁹. Más reciente es el estudio SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery*), que aunque no es un estudio diseñado para el análisis de pacientes diabéticos, incluyó 452 pacientes (221 sometidos a CRM, 231 angioplastia coronaria). Los resultados de este estudio mostraron una tasa más alta de ECMA y ACV en pacientes tratados con angioplastia, fundamentalmente a expensas mayor incidencia de nuevos episodios de revascularización. De forma global, la presencia de diabetes aumentó la mortalidad en ambos grupos de tratamiento¹⁰⁰. Los resultados del estudio FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients With Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease*) confirman la superioridad de la cirugía respecto a la IPC en pacientes diabéticos con enfermedad multivascular. En este estudio se incluyeron 1.900 pacientes que fueron aleatorizados a tratamiento de revascularización quirúrgica o IPC con SLF. El objetivo primario (compuesto de muerte de cualquier causa, IM no fatal o ACV) fue más frecuente en el grupo de IPC ($p=0,005$), con tasas de 26,6% en el grupo IPC y del 18,7% en el grupo quirúrgico a los 5 años. El beneficio de la cirugía vino condicionado por las diferencias en las cifras tanto de IM ($p < 0,001$) como de muerte¹⁰¹.

1.1.8.2 INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

La terapia invasiva de reperfusión ha mejorado el pronóstico de los pacientes con IAMCEST^{102, 103}, y las últimas recomendaciones del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) así como las de la Sociedad Europea de Cardiología indican que los SLF son una alternativa ra-

zonable a los SC para estos pacientes^{104,105}. Sin embargo, son varias las preocupaciones en relación con el uso de SLF en el contexto de un IAMCEST¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, consecuencia de lo siguiente:

- 1) el atrapamiento de trombo entre los *struts* del *stent* y la pared del vaso y la consiguiente resolución del trombo, lo que puede aumentar el riesgo de mala aposición del *stent*
- 2) la protusión de los *struts* del *stent* en un núcleo necrótico debido a la ruptura de la placa
- 3) un retraso en la curación de la arteria (por ejemplo, más endotelización incompleta de los *struts* del *stent* y depósito persistente de fibrina) que se ha identificado en las zonas culpables de pacientes con IAMCEST comparado con los pacientes tratados por angina estable¹⁰⁹)
- 4) alto riesgo de eventos adversos en pacientes que no cumplen bien la DTA, como han sugerido los resultados del estudio PREMIER (*Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Events and Recovery*), en el que se demostró un aumento significativo de la mortalidad a los 11 meses en el 13,6% de pacientes que interrumpieron la doble antiagregación 30 días después de ser revascularizados por síndrome coronario agudo (SCA) o IAMCEST.¹¹⁰

1.1.8.2.1. SC VS SLF DE 1ª GENERACIÓN EN PACIENTES CON IAMCEST

Los datos clínicos de los resultados de ambos tipos de *stents* en la angioplastia primaria son limitados en el momento actual por la corta duración del seguimiento en la mayoría de los estudios. El mayor estudio aleatorizado de angioplastia primaria hasta la fecha es el HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*). En el seguimiento realizado a los 3 años, el uso de SLP se asoció a reducciones significativas tanto del objetivo primario y secundario de eficacia de RLT guiada por isquemia ($p < 0,001$) y RVT guiado por isquemia ($p < 0,001$). Además, no hubo diferencias significativas entre SLP y SC en el objetivo primario de seguridad, un compuesto de muerte, IM, ACV o TS (SLP 11,0% vs. SC 11,2%, $p=0,90$), o mortalidad de cualquier causa, muerte cardíaca, reinfarto o TS confirmada/ probable¹¹¹.

Los datos de seguimiento a largo plazo (más de 4 años) que están disponibles muestran resultados contradictorios. El estudio aleatorizado TYPHOON, el estudio PASEO (*Paclitaxel or Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare Metal Stent in Primary Angioplasty*) y el estudio STRATEGY (*Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare Metal Stent in Myocardial Infarction*), en los que pacientes con IAMCEST se asignaron de forma aleatoria a tratamiento con SLF o SC han mostrado todos resultados positivos a favor de utilizar SLF en lo referente a cifras reducidas de nuevo episodios de

revascularización, y seguridad comparable a los 4 y 5 años de seguimiento^{36,112,113}. En el lado opuesto de estos resultados se muestran los datos de un gran registro unicéntrico con 1.738 pacientes realizado por Kukreja et al.¹¹⁴, así como los resultados a 5 años de los 610 pacientes del estudio PASSION (*Paclitaxel-Eluting Stent Versus Conventional Stent in Myocardial Infarction With ST-Segment Elevation*)¹¹⁵. Kukreja et al. describieron ausencia global de diferencias entre SLF y SC en mortalidad de cualquier causa (SC 16,4% vs. SLS 11,4% vs. SLP 12,9%) o nueva revascularización (8,0% vs. 7,0% vs. 6,9%, respectivamente) con una mediana de seguimiento de 1.185 días. De manera similar, el estudio PASSION, que tenía muchos menos criterios de exclusión que el estudio TYPHOON e incluyó hasta el 60% de los pacientes monitorizados, evidenció ausencia de diferencias significativas en ECAM global, mortalidad, reinfarto y RLT entre pacientes tratados con SLP o SC hasta los 5 años de seguimiento. Mejor evidencia muestra un metaanálisis en el que se incluían datos individuales de 6.300 pacientes pertenecientes a 11 estudios aleatorizados que comparaba SLP o SLS con SC, con un seguimiento de hasta 6 años, con una media de 3,3 años, cuyas principales conclusiones fueron¹¹⁶:

- No hubo diferencias significativas en mortalidad, que fue el objetivo primario del estudio (8,5 %vs 10,2%; HR 0,85, 95% IC 0,70-1,04).
- La TVR fue más baja con SLF (12,7 %vs 20,1% ; IR 0,57, 95% IC 0,50-0,66).
- No hubo diferencias significativas en la tasa acumulada de TS (5,8% vs 4,3%; IR 1,13, 95% IC 0,86-1,47). Sin embargo, la tasa de TS muy tardía fue más alta en los SLF (IR 2,81, 95% IC 1,28-6,19).
- No hubo diferencias en la tasa acumulada de reinfarto (9,4% vs 5,9%; IR 1,12, 95% IC 0,88-1,41). Sin embargo, después de dos años la tasa aumentó de forma significativa para los SLF (IR 2,06, 95% IC 1,22-3,49).

1.1.8.2.2. SC VS SLF DE 2ª GENERACIÓN EN PACIENTES CON IAMCEST

Recientemente se han publicado los datos del estudio EXAMINATION en el que se aleatorizaron 1.498 pacientes a recibir tratamiento con SLE o con SC¹¹⁷. El objetivo primario combinado de muerte de cualquier causa, IM recurrente y RVT a 1 año fue similar en ambos grupos (11,9 %vs 14,2%, respectivamente). En el seguimiento a los 3 años, las tasas de RVT y de TS confirmada fueron significativamente inferiores en el grupo de pacientes tratados con SLE (3,7%vs 6,8% y 0,5% vs 1,9%, respectivamente).

Estos datos muestran la superioridad de los SLF de 2ª generación respecto a los SC en lo relativo a la RVT, por lo que en espera de estudios con seguimientos más largos que confirmen las bajas cifras de

TS de este estudio, los SLF de 2ª generación parecen una alternativa razonable en pacientes sometidos a angioplastia primaria y que puedan cumplir las recomendaciones actuales de DTA.

1.1.8.3. ENFERMEDAD CORONARIA MULTIVASO

El debate sobre la estrategia óptima de revascularización en pacientes con enfermedad coronaria multivaso (ECMV) persiste desde hace muchos años y continúa en la actualidad. La importancia de este determinado subgrupo de pacientes no puede infraestimarse considerando el aumento en la esperanza de vida y las múltiples comorbilidades de los pacientes con enfermedad coronaria y el correspondiente aumento del número de pacientes con ECMV que requieren revascularización¹¹⁸. Históricamente, la CRM ha sido el tratamiento aceptado en pacientes con ECMV¹¹⁹; sin embargo, los avances en el intervencionismo coronario han convertido a la angioplastia en una alternativa más atractiva para estos pacientes^{120,121}. A pesar de esto, datos observacionales de la práctica en el mundo real indican que en hasta dos tercios de los pacientes con ECMV compleja, la cirugía cardíaca sigue siendo el método preferido de revascularización, hallazgos que han sido confirmados en un reciente estudio prospectivo aleatorizado^{120,122}.

1.1.8.3.1. SC VERSUS SLF

El desarrollo de los SLF ha llevado a reducciones significativas en las tasas de reestenosis y nuevos episodios de revascularización comparado con los SC. Consecuentemente si se decide realizar IPC, hay poco debate sobre si utilizar SLF o SC; de hecho, podría discutirse que en aquellos pacientes con ECMV a los que no se les puede implantar SLF, la alternativa debería ser la cirugía. En la actualidad, no se han llevado a cabo estudios dedicados a comparar SLF y SC específicamente en pacientes con ECMV, y los datos existentes que apoyan el uso de SLF en detrimento de los SC provienen de la extrapolación de datos de registros, estudios no dedicados, y análisis de subgrupos. El estudio ARTS-II reclutó a 607 pacientes con enfermedad de 2 o 3 vasos coronarios tratados con SLF, que fueron comparados con pacientes con enfermedad de 2 o 3 vasos tratados con SC en el estudio ARTS-I. En el seguimiento a 5 años, no hubo diferencias en supervivencia (SLF 94,5% vs. SC 92,0%), sin embargo el uso de SLF se asoció a reducciones significativas de nuevos episodios de revascularización (20,8% vs. 30,9%, $p < 0,001$) y de la tasa global de ECAM (27,5% vs. 41,5%, $p < 0,001$)³⁴.

En contra de estos datos se muestran los resultados ajustados por riesgo de 6.000 pacientes sometidos a IPC o cirugía en el registro cardíaco de New York¹²³. Los resultados sugirieron una supervivencia signifi-

cativamente más alta ajustada al riesgo en los pacientes tratados quirúrgicamente (IR: 0,64, 95% IC: 0,56 a 0,74), con una diferencia más pronunciada en los pacientes con enfermedad de 3 vasos y enfermedad de la descendente anterior proximal.

1.1.8.3.2. SLF VERSUS CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA

Los datos de los resultados que comparan pacientes con ECMV de pacientes tratados con SLF y cirugía proceden inicialmente de añadir una rama de datos de SLF a los datos iniciales de los estudios de SC versus cirugía, para permitir una comparación entre SLF y cohortes históricas de pacientes quirúrgicos. Esto se llevó a cabo en el estudio ARTS-II, en el que a 5 años se demostró ausencia de diferencias significativas en supervivencia entre SLF y cirugía (SLF 94,5% vs. cirugía 92,6%), pero necesidad de nueva revascularización significativamente más alta (20,8% vs. 9,0%, $p < 0,001$) y ECMA (27,5% vs. 21,1%, $p < 0,02$) con el uso de SLF³⁴.

Los únicos datos de pacientes con ECMV que comparen SLF y cirugía que provienen de los estudios aleatorizados son los del estudio previamente comentado CARDia, el SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery*) y el ya comentado estudio FREEDOM. En el estudio CARDIA⁹⁹, el uso de IPC (69% de los procedimientos con SLF) no fue inferior a la cirugía en pacientes diabéticos y enfermedad multivaso, en lo que respecta al evento combinado muerte, IM o ACV a los 5 años de seguimiento.

El estudio SYNTAX fue un estudio amplio, prospectivo, multicéntrico, "all-comers" que mostró los resultados de 1.800 pacientes con enfermedad de tronco coronario izquierdo (705 pacientes: IPC 357, cirugía 348) o enfermedad de 3 vasos (1.095 pacientes: IPC 546, cirugía 549) que fueron asignados de forma aleatoria a tratamiento con IPC (con SLP) o cirugía¹²⁰. El diseño de "all-comers" y el uso del sistema de puntuación SYNTAX (los pacientes fueron clasificados en 3 grupos en base a la complejidad de la enfermedad coronaria según un algoritmo preespecificado que asignaba una puntuación SYNTAX, que iba de 0 a 84, siendo más alta cuanto mayor complejidad de la enfermedad coronaria) permitieron a este estudio reconducir las importantes limitaciones de estudios aleatorizados previos que compararon SLF y cirugía. Estas limitaciones incluían la selección de pacientes; por ejemplo, en los estudios en los que se comparaba SC y cirugía, solamente el 4% de los inicialmente seleccionados fueron eventualmente aleatorizados¹²⁶, con un criterio de exclusión común que era la disfunción ventricular izquierda¹¹⁹. En segundo lugar, todos los pacientes con ECMV no son iguales y los estudios previos no incluían ningún

método para clasificar la extensión de la ECMV o la complejidad de las lesiones que permitiera poner los resultados en contexto y estratificar en función de la severidad de la enfermedad.

Entre los pacientes con enfermedad de 3 vasos, la tasa global de muerte (4,1% vs. 6,5%; $p < 0,07$), muerte cardíaca (2,3% vs. 4,5%; $p < 0,05$), IM (2,8% vs. 6,1%; $p < 0,009$), episodios de revascularización repetidos (7,5% vs. 17,4%; $p < 0,001$), y ECMA (14,4% vs. 23,8%; $p < 0,001$) favorecieron a la cirugía en el seguimiento a los 2 años, sin diferencias en lo relativo a la tasa de ACV. Además, cuando los resultados se estratificaron en función de la severidad de la enfermedad coronaria utilizando el sistema de puntuación, los resultados entre IPC y cirugía solo fueron comparables en los pacientes con una puntuación SYNTAX en el tercil más bajo (< 22)¹²⁷. El seguimiento a los 5 años sugiere que el objetivo primario sigue siendo más alto en pacientes tratados con SLP (37,3% vs. 26,9%, $p < 0,001$)¹²⁸; sin embargo, fue similar para los pacientes de baja complejidad (puntuación SYNTAX ≤ 22 ; 32,1% y 28,6%, respectivamente; $p = 0,43$), mientras que la superioridad de la cirugía se puso de manifiesto en pacientes con complejidad intermedia (puntuación SYNTAX 23 a 32; 36,0% vs. 25,8%; $p = 0,008$) o alta (puntuación SYNTAX ≥ 33 ; 44,0% vs. 26,8%; $p < 0,001$).

1.1.8.4. ENFERMEDAD DE TRONCO CORONARIO IZQUIERDO NO PROTEGIDO

El tratamiento del TCINP con IPC fue catalogado como inapropiado en la guías de actuación de revascularización coronaria del ACC/AHA del año 2009, en la misma línea de las guías tanto de Estados Unidos como de Europa, que otorgaban a la realización de IPC en el TCINP la indicación III en pacientes que podían ser revascularizados quirúrgicamente. Sin embargo, a pesar de estas guías, en 2006, aproximadamente un cuarto de los troncos no protegidos fueron tratados con IPC¹²². En esta misma dirección, la actualización en IPC publicados en 2011 por el ACC/AHA¹²⁹, al igual que las últimas Guías de revascularización miocárdica de la Sociedad Europea de Cardiología¹³⁰, han elevado la indicación de IPC en el tronco no protegido de III a IIa y puede ser considerado apropiados para determinados pacientes, siendo estos:

1. aquellos con una anatomía coronaria que se asocia a bajo riesgo de complicaciones postprocedimiento (por ejemplo, puntuación Syntax < 22), lesiones en el origen o cuerpo del TCI
2. su condición clínica predice un aumento del riesgo de eventos adversos si son sometidos a cirugía cardíaca de revascularización.

1.1.8.4.1. SC VERSUS SLF

En el momento actual existe un único estudio aleatorizado que compare los resultados entre SC y SLF en la angioplastia del tronco no protegido¹³¹. Erglis et al. incluyeron 103 pacientes que fueron aleatorizados a IPC con SC o SLF y describieron, como cabía esperar, que en el seguimiento realizado a los 6 meses la tasa de revascularización fue significativamente inferior con SLF que con SC, sin exponer a los pacientes a un riesgo adicional de muerte, IM, o TS. Otras comparaciones realizadas en estudios no aleatorizados, observacionales con seguimientos que varían desde los 6 meses a los 3 años mostraron conclusiones similares. Estos resultados, sin embargo, deben ser considerados en el contexto de su naturaleza observacional con sus consiguientes limitaciones, tales como la selección de pacientes y la falta de potencia estadística para demostrar diferencias en eventos y TS.

1.1.8.4.2 SLS VERSUS SLP

Tres estudios han valorado los resultados del tratamiento con IPC del tronco no protegido comparando los SLS con SLP. El estudio ISAR-LEFT MAIN (*Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug-Eluting Stents for Unprotected Coronary Left Main Lesions*), con 607 pacientes, representa el único estudio aleatorizado, y al año de seguimiento, no hubo diferencias significativas en el objetivo primario, un compuesto de muerte, IM o RLT entre SLS y SLP (SLP 13,6% vs. SLS 15,8%, $p=0,44$)¹³². Además, la reestenosis angiográfica a los 6-9 meses (SLP 16,0% vs. SLS 19,4%, $p=0,30$), mortalidad (SLP 10,7% vs. SLS 8,7%, $p=0,64$), y la RLT específico del tronco no protegido (SLP 9,2% vs. SLS 10,7%, $p=0,47$) a los 2 años, así como la TS fue comparable para ambos tipos de *stents*. El análisis de un subgrupo del estudio DELFT (*Drug-Eluting Stent for Left Main*) y del registro MAIN-COMPARE (*Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization*) muestra un seguimiento más largo. A los 3 años de seguimiento, ambos estudios demostraron tasa ajustadas similares de muerte, IM, RVT y TS^{133,134}.

1.1.8.4.3. IPC VERSUS CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA

Al igual que en los pacientes con ECMV, los pacientes con enfermedad de TCINP tratados con IPC mostraron resultados similares de seguridad, así como tasas más altas de necesidad de nuevos episodios de revascularización comparados con los pacientes tratados quirúrgicamente. El registro MAIN-COMPARE, en el que se incluyeron 2.240 pacientes (1.138 cirugía y 1.102 tratados con IPC: 318 SC, 784 SLF)

es el estudio con más pacientes que compara IPC y cirugía en el momento actual. En el seguimiento a los 3 años, los resultados en la cohorte de pacientes pareados por un marcador de propensión fueron comparables en términos de muerte, (IR: 1,18 para IPC, 95% IC: 0,77 a 1,80, $p=0,45$) y ECMA (IR: 1,10 para IPC, 95% IC: 0,75 a 1,62, $p=0,61$), mientras que los episodios de nueva revascularización fueron significativamente más altos en el grupo tratado con IPC (IR: 4,76, 95% IC: 2,80 a 8,11, $p<0,001$), con un comportamiento muy superior de los SLF respecto a los SC¹³³. En el seguimiento a los 5 años, los resultados globales no cambiaron¹³⁴. El subgrupo de TCINP del estudio SYNTAX (357 IPC, 348 cirugía) representa la mayor cohorte de pacientes aleatorizados a IPC o cirugía. A los 2 años de seguimiento, el 22,9% y 19,3% de pacientes tratados con IPC o cirugía, respectivamente, alcanzaron el objetivo primario de ECMA ($p=0,27$), un compuesto de mortalidad, (IPC 5,6% vs. cirugía 6,2%, $p=0,77$), IM (5,5% vs. 4,1%, $p=0,45$), ACV (0,9% vs. 3,7%, $p<0,01$), y nueva revascularización (17,3% vs. 10,4%, $p<0,01$).

La estratificación de los resultados de acuerdo al sistema de puntuación Syntax ha demostrado que en aquellos pacientes con una puntuación entre 0 y 32, la IPC con SLP puede ser tan segura y eficaz como la cirugía, mientras que para los pacientes con una puntuación superior a 33, la cirugía ofrece un tratamiento más seguro y eficaz, a pesar de un mayor riesgo de ACV. De la totalidad de la población del estudio SYNTAX, 421 de los 705 pacientes con enfermedad de tronco no protegido tenían una puntuación entre 0 y 32, indicando que aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedad de tronco no protegido pueden ser aceptables candidatos para IPC¹³⁶.

Los resultados del estudio SYNTAX han suscitado el debate sobre el manejo de la enfermedad de TCINP, conduciendo al diseño del primer estudio dedicado, el estudio EXCEL (*Evaluation of Xience Prime Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*), en el que 2.500 pacientes serán aleatorizados a tratamiento con IPC e implante de SLE Xience V® o cirugía¹³⁷.

Los resultados del SLS frente a la cirugía han sido analizados en el estudio aleatorizado PRECOMBAT (*Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease*). El SLS demostró la no-inferioridad respecto a los pacientes con TCINP tratados quirúrgicamente en el objetivo primario de ECMA (muerte de cualquier causa, IM, ACV o RVT), y la diferencia fue atribuible a la esperada mayor tasa de RVT en el grupo tratado con SLS. A los dos años, la tasa del evento primario siguió siendo más alta en el grupo de SLS, pero no estadísticamente diferente (12,2% vs 8,1%)¹³⁸.

1.1.8.5. OCLUSIÓN CRÓNICA TOTAL

Las oclusiones crónicas totales (OCT) se contabilizan en un 15%-30% de los pacientes remitidos para realización de una coronariografía y generalmente siguen siendo uno de los mayores retos desde el punto de vista técnico para los cardiólogos intervencionistas. Las OCT se asocian a baja tasa de éxito del procedimiento, por la incapacidad para cruzar la oclusión con la guía como causa más común del fracaso del procedimiento¹³⁹.

1.1.8.5.1. SLF VERSUS SC

Tras recanalizar con éxito una OCT, los estudios demuestran de forma consistente mejores resultados con el implante de SLF comparado con los SC, debido fundamentalmente a una reducción en la necesidad de nuevos episodios de revascularización¹⁴⁴⁻¹⁴⁷.

Los datos procedentes de estudios aleatorizados se limitan a los estudios PRISON II (*Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II*) y GISSOC II-GISE (*Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Oclusioni Coronariche II-Società Italiana di Cardiologia Invasiva*), en los que se comparan los resultados de pacientes con OCT tratados con SLS o SC. El uso de SLS se asoció a reducción significativa de RVT y RLT, con cifras comparables de muerte, IM y TS a los 6 meses (PRISON II), a los 24 meses (GISSOC II-GISE), y a los 5 años (PRISON II)¹⁴⁴⁻¹⁴⁷.

Numerosos registros han descrito los resultados de subgrupos con OCT, y los resultados muestran de forma consistente una reducción de la RLT y ECMA con el uso de SLF comparado con los SC en el seguimiento a corto plazo y a los 6 y 18 meses.¹⁴⁸⁻¹⁵¹ Con un seguimiento más largo, hasta los 3 años, De Felice et al.¹⁵¹ describieron la persistencia de este beneficio de los SLF respecto a los SC en 283 pacientes tratados con SLS/SLP (n= 124) o SC(n =159). Por el contrario, no se encontraron diferencias en RLT o ECMA entre los 140 pacientes (SLS 76, SC 64) del subgrupo de OCT del registro RE-SEARCH tanto a los 3 como a los 5 años de seguimiento.^{152,153}

Un metaanálisis reciente de todos estos estudios, en el que se incluían más de 4.000 pacientes con OCT tratados con SLF (n = 2.390) o SC (n = 2.004), confirma la superioridad de los SLF en términos de aumento significativo de la eficacia y seguridad comparable a los SC en una mediana de seguimiento de 22 meses¹⁵⁴. Es importante destacar una fuerte tendencia a una tasa más alta de TS en la cohorte tratada con SLF (IR: 2,79, 95% IC: 0,98 a 7,97, p<0,06).

1.1.8.6. INJERTO DE VENA SAFENA

Los injertos de vena safena tienen una durabilidad limitada, sin embargo, todavía se utilizan con frecuencia en las intervenciones de revascularización miocárdica. El fallo del injerto por desarrollo de aterosclerosis es la causa más frecuente de isquemia recurrente en pacientes revascularizados quirúrgicamente. Desafortunadamente, el método óptimo de revascularización de estos pacientes no está claramente establecido. La reintervención quirúrgica expone al paciente a un elevado riesgo de morbilidad y mortalidad comparada con la primera intervención, sin evidencia de mejora del pronóstico.^{155,156} Sin embargo, el intervencionismo percutáneo sobre los injertos de vena safena se asocian a resultados subóptimos debido a la alta tasa de IM periprocedimiento y de reestenosis que requieren RLT¹⁵⁷. La alta incidencia de IM periprocedimiento se cree que puede estar relacionado con el escaso desarrollo de cápsula fibrosa de la placa de ateroma en el injerto de safena lo que aumenta la probabilidad de embolización durante el implante del *stent*. La incidencia de estos IM periprocedimiento se reduce con el uso de sistemas de protección distal¹⁵⁸⁻¹⁶⁰; sin embargo, a pesar de esto, y de su recomendación clase I cuando su utilización es técnicamente factible, un análisis del *ACC National Cardiovascular Data Registry* sugiere que solamente son utilizados en el 22% de las IPC sobre injertos de vena safena.

Al contrario que en el caso de arterias nativas, los claros beneficios de los SLF sobre los SC han tardado en materializarse para el tratamiento de los injertos de safena. En el momento actual, hay pocos datos que comparen ambas estrategias y los datos de los que disponemos provienen de estudios retrospectivos¹⁶¹.

1.1.8.6.1 SC VERSUS SLF

Sólo existen dos pequeños estudios dedicados aleatorizados que comparen SLF y SC para el tratamiento de injertos de safena, que en total incluyen 155 pacientes. En el seguimiento a corto plazo a los 6 y 18 meses, respectivamente, tanto el estudio unicéntrico RRISC (*Reduction of Restenosis in Saphenous Vein Grafts With Cypher Sirolimus-Eluting Stent*) como el multicéntrico SOS (*Stent or Surgery*) describieron, como cabía esperar, reducción significativa en la reestenosis binaria y RLT con el uso de SLF comparado con SC, junto a cifras comparables de muerte e IM.^{162,163} Datos a largo plazo solo están disponibles en el estudio RRISC, con una mediana de 32 meses, y demostraron una tasa de nuevos episodios de revascularización menos diferentes entre ambos tipos de *stents*¹⁶⁴. Incluso se describió un aumento de la mortalidad tardía en los pacientes tratados con SLS comparado con los SC (29% vs. 0%, $p < 0,001$)¹⁶⁴. Debido a su escaso tamaño muestral, ambos estudios carecen de la potencia estadística suficiente para detectar diferencias reales en los eventos clínicos.

Una revisión reciente concluye que en comparación con los SC, los SLF son seguros¹⁶¹, (con la excepción del estudio RRISC), y ofrecen de forma consistente una reducción de la pérdida tardía y de la reestenosis.

1.1.8.7. REESTENOSIS INTRASTENT

La introducción de los SLF se ha acompañado de una reducción significativa de las cifras de reestenosis; sin embargo, no han sido capaces de erradicarla, persistiendo una minoría de pacientes con síntomas recurrentes que varían desde recurrencia gradual de la angina a presentaciones con un SCA. Se han sugerido varios factores como mecanismos subyacentes a la reestenosis intrastent, entre los cuales se incluyen:

- 1) factores biológicos como la resistencia a drogas antiproliferativas y reacciones de hipersensibilidad
- 2) factores mecánicos como la fractura del *stent*, pelado del polímero, y la distribución no uniforme de las patas del *stent* o del depósito de la droga
- 3) factores técnicos, entre los que se incluyen la expansión incompleta del *stent*, la cobertura incompleta de la lesión, y los barotraumas en los segmentos no tratados con *stent*.

1.1.8.7.1. REESTENOSIS INTRASTENT DE SC

Históricamente, numerosos tratamientos se han utilizado para el manejo de la reestenosis tras el implante de un SC, incluyendo la angioplastia con balón, la aterectomía, y el implante de un nuevo *stent*. Aunque todas estas modalidades producían resultados inmediatos satisfactorios, la necesidad de nuevos episodios de revascularización era bastante frecuente. Para intentar solucionar este problema se desarrolló la braquiterapia vascular como tratamiento asociado tras la angioplastia con balón. Estudios aleatorizados confirmaron que esta combinación era muy efectiva en reducir la alta incidencia de reestenosis intrastent de los SC.^{166,167} Sin embargo, el uso de braquiterapia cayó en desgracia debido no sólo a la logística del procedimiento (equipación necesaria cara) sino también por los resultados a largo plazo de la técnica, con preocupación por la TS y con una disminución de la eficacia con el paso del tiempo y nueva reestenosis y RVT como respuesta tardía¹⁶⁸. Quizás el factor más importante para explicar la caída de la braquiterapia fue el desarrollo de los SLF.

Varios estudios han comparado los SLF con la braquiterapia en pacientes con reestenosis intrastent de los SC. Todos los estudios, desde los estudios pilotos no aleatorizados al más extenso de los estudios aleatorizados, el SISR (*Sirolimus-Eluting Stents Versus Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis*) y el

TAXUSV ISR (SLP vs. braquiterapia), que individualmente incluyó más de 400 pacientes, han demostrado un beneficio consistente del tratamiento con SLF (SLS o SLP) comparados con la braquiterapia.¹⁶⁹

Coincidiendo con la comparación entre SLF y braquiterapia, los SLF también han sido comparados con la angioplastia con balón en el tratamiento de la reestenosis intrastent tras el implante de SC. El primero de estos estudios fue el ISAR-DESIRE (*Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug-Eluting Stents for In-Stent Restenosis*) en el que 300 pacientes con reestenosis intrastent de un SC fueron aleatorizados a tratamiento con SLS, SLP o angioplastia con balón.¹⁷¹ En el seguimiento a los 6 meses, el tratamiento con SLF llevó a una significativa reducción de la reestenosis angiográfica intrastent (angioplastia balón 44,6% vs. SLS 14,3% vs. SLP 21,7%, $p < 0,05$ para SLS y SLP vs. angioplastia balón), mientras que a los 12 meses el uso de los SLF llevó a tasas significativamente más bajas de RVT (angioplastia con balón 33% vs. SLS 8% vs. SLP 19%, $p < 0,05$ para SLS y SLP vs. angioplastia balón). Esta ventaja de los SLF respecto a la angioplastia con balón parece mantenerse en el tiempo, como indican los resultados del estudio RIBS-II (*Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting*) en el que se aleatorizó a 150 pacientes con reestenosis intrastent de un SC a SLS o angioplastia con balón. En el seguimiento al año, (12% vs. 31%, $p < 0,005$) y a los 4 años (24% vs. 35%, $p < 0,02$), el tratamiento con SLS llevó a una tasa significativamente inferior de ECMA con tasas comparables de muerte, IM y TS. Importante mencionar que el implante SLS demostró ser un predictor independiente de supervivencia libre de eventos^{172,173}.

1.1.8.7.2. REESTENOSIS INTRASTENT DE SLF

La reestenosis intrastent de los SLF se está convirtiendo en un creciente problema, considerando la expansión en la utilización de este tipo de *stents* en la práctica contemporánea. En la actualidad, se estima que existen más de 200.000 casos anuales de reestenosis de SLF, solamente en Estados Unidos¹⁷⁴. A pesar de esto, sin embargo, la estrategia óptima de tratamiento sigue sin estar clara. Las lecciones aprendidas de la reestenosis intrastent de los SC sugieren que el tratamiento más apropiado se basa en un nuevo implante de *stent*, más que en la braquiterapia y la angioplastia con balón, y esto es reforzado por la naturaleza más focal de la reestenosis de los SLF, la cual muestra de alguna manera un patrón morfológico más sencillo de manejar que la reestenosis de los SC¹⁷⁵. Otros tratamientos, además del implante de otro *stent* incluyen la revascularización quirúrgica para casos extremos y el uso de nuevos tratamientos como la angioplastia con balón de drogas.

Si se decide implantar otro *stent*, la pregunta reside en si utilizar un SLF con el mismo o distinto tipo de fármaco antiproliferativo. Esto se ha investigado en el estudio ISAR- DESIRE II, en el que se aleatorizaron 450 pacientes con reestenosis de un SLS a tratamiento con SLS o SLP¹⁷⁶. En el seguimiento angiográfico realizado a los 6 meses, no hubo diferencias significativas en la pérdida tardía (SLS 0,40 mm vs. SLP 0,38 mm, $p = 0,85$) o reestenosis binaria (19,6% vs. 20,6%, $p = 0,69$). De forma similar, en el seguimiento a los 12 meses, las cifras de muerte, IM y TS fueron comparables entre ambas estrategias de tratamiento. Por lo tanto, los pacientes con reestenosis de un SLS pueden ser tratados de forma igualmente efectiva con un nuevo implante de otro SLS o bien un SLP; sin embargo, no se sabe si estas mismas conclusiones pueden ser aplicables a la reestenosis de los SLF de segunda generación. Es importante destacar que la pérdida tardía observada en este estudio fue significativamente superior a la descrita en otros estudios, lo que sugiere que los pacientes que experimentan una reestenosis intrastent de un SLS pueden tener una menor respuesta al efecto antiproliferativo del fármaco.

1.1.9. COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA UTILIZACIÓN DE LOS SLF

1.1.9.1. TROMBOSIS DEL STENT (TS)

La TS es una complicación rara pero muy grave, ya que sus consecuencias son casi siempre la muerte del paciente o un IM extenso, generalmente con elevación del segmento ST. Se estima que menos del 10% de las muertes cardiacas tras el implante de un *stent* coronario son atribuibles a la TS, mientras que la causa más frecuente es la progresión de la enfermedad coronaria²⁸. Desde el comienzo del uso de los SC, la TS ha sido una preocupación debido a la alta morbimortalidad asociada a esta complicación. El tratamiento con aspirina y tienopiridinas, así como la mejora de las técnicas de intervencionismo coronario, han disminuido el riesgo de trombosis hasta niveles aceptables, aunque la incidencia de TS permanece alta cuando los *stents* se implantan en lesiones y pacientes de alta complejidad. Las consecuencias clínicas dependen en gran medida del área de miocardio en riesgo, del grado de circulación colateral, y de la velocidad de instauración de la terapia de reperfusión. El pronóstico global de la TS es malo: 10% a 30% de pacientes con TS confirmada morirán, además de una proporción de pacientes que sufrirán una muerte extra-hospitalaria.

Desde su introducción en el año 2003, los resultados favorables de los SLF en la reducción de la reestenosis condicionaron una expansión de su utilización más allá de las indicaciones de uso aprobadas, principalmente en aquellos subgrupos de pacientes que más se podrían beneficiar de su utilización, como

son los pacientes diabéticos, vasos pequeños, OCT, bifurcaciones, TCI, lesiones en injertos, reestenosis. En general, cuanto más complejo es el caso, más son las probabilidades de que ocurran eventos adversos, lo cual se materializó en un aumento de la incidencia de TS muy tardía, relacionada con el retraso en la endotelización de los *struts* y las características potencialmente protrombóticas propias de los SLF.

La alarma de la comunidad científica ante la posibilidad de que esta complicación fuera más frecuente con el uso de los SLF que con los SC, especialmente las TS muy tardías, alcanzó su pico a finales del año 2006 tras la presentación en el Congreso Europeo de Cardiología de metaanálisis de estudios aleatorizados de SLF que mostraban una tasa más alta de muerte o IAM no Q en pacientes tratados con SLS que con SC en el seguimiento a largo plazo. Sin embargo, estos análisis podrían no ser correctos en su totalidad debido a la falta de datos y a los métodos de análisis. A pesar de ello, el revuelo mediático y la confusión del colectivo médico se tradujo en una reducción del uso de los SLF un 42% en los siguientes 6 meses.

Con el objetivo de aclarar estas dudas, la FDA convocó un Panel Revisor de Dispositivos del Sistema Circulatorio el 7 de Diciembre de 2006, para caracterizar de forma exhaustiva el riesgo de TS de los SLF.¹⁷⁷ Este panel concluyó que, comparados con los SC, los SLS y SLP se asociaban a un pequeño incremento del riesgo de TS que aumenta un año tras el implante. Sin embargo, eso no se asoció a un aumento del riesgo de muerte e IM (posiblemente debido a números insuficientes o como consecuencia de la reducción de eventos por la prevención de reestenosis y la necesidad de nuevos episodios de revascularización). Por lo tanto, se concluyó que la preocupación sobre la TS no debe infravalorar los beneficios de los SLF cuando éstos se implantan de acuerdo a las indicaciones aprobadas.

El panel de la FDA también observó que el uso de los SLF se produce en indicaciones no aprobadas al menos en el 60% de los casos y que se asociaba a un incremento de los eventos adversos.

1.1.9.1.1. DEFINICIONES DE TS

La TS se puede clasificar de acuerdo al momento de presentación y a la certeza del evento. En lo que respecta al momento de presentación, la TS puede ser precoz (<30 días tras el implante), tardía (entre 30 días y 1 año) y muy tardía (>1 año tras la IPC). La TS precoz puede además subdividirse en aguda (primeras 24 horas tras la IPC) o subaguda (del día 1 al 30).

Desde el punto de vista clínico, la TS suele presentarse de forma catastrófica, como un IM o con la muerte del paciente. Ya que no en todas las muertes por IM existe confirmación angiográfica, la incidencia de TS puede estar infraestimada. Por este motivo, algunos estudios que evaluaban la incidencia y

predictores de TS, la muerte súbita o IM sin evidencia angiográfica de TS se consideraban como tal. Con el objetivo de controlar esta variabilidad en la definición y garantizar más uniformidad en el estudio de la TS, un panel de investigadores clínicos y representantes de la FDA y los principales fabricantes de *stents* se reunieron en Dublín en julio de 2006. Este panel, codirigido por el Dr. Patrick Serruys y el Dr. Don Cutlip y denominado el *Academic Research Consortium* (ARC) desarrolló unas definiciones de consenso que delineaban tres tipos de TS¹⁷⁸:

- **confirmada:** se define como la presencia de confirmación angiográfica de TS (presencia de un trombo que se origina en el interior del *stent* o en los 5 mm proximal y distal al *stent*) y que se asocia a la presencia de al menos uno de los siguientes criterios en un periodo ventana de 48 horas: desarrollo agudo de síntomas de isquemia en reposo, nuevos cambios electrocardiográficos sugerentes de isquemia aguda o curva de elevación y descenso típico de marcadores de necrosis miocárdica; o en presencia de confirmación patológica de TS (evidencia de trombo reciente dentro del *stent* en la autopsia o por el examen de tejido tras la trombectomía). El hallazgo accidental de la oclusión de un *stent* en ausencia de signos clínicos o síntomas no se considera TS confirmada (oclusión silente).

- **probable:** se define como aquella muerte de causa inexplicable en los primeros 30 días tras una IPC o en presencia de cualquier IM e isquemia aguda relacionada en el territorio del *stent* implantado sin confirmación angiográfica de TS en ausencia de otra causa obvia, independientemente del tiempo tras el procedimiento índice.

- **posible:** se define como muerte de causa inexplicable a partir del día 30 postimplante del *stent*.

Estas definiciones fueron aceptadas por la FDA como una manera razonable para presentar datos sobre la TS de manera consistente.

1.1.9.1.2. FACTORES PREDICTORES DE TS

La patogénesis de la TS es multifactorial. Se han descrito factores asociados al paciente, factores asociados a la lesión y factores asociados al procedimiento; además de factores relacionados con la terapia antiplaquetaria. Cada uno de los factores predispone al paciente a la TS, la cual se caracteriza por la activación y agregación plaquetaria, por uno o más de los siguientes mecanismos:

- a. flujo lento persistente (local o arterial) como ocurre en la disección o hipoperfusión
- b. exposición de la sangre a sustancias protrombóticas subendoteliales, como el factor tisular, o al propio *stent* antes de la reendotelización

c. fallo en la supresión de la adhesión y agregación plaquetarias en el momento del riesgo protrombótico, como ocurre en la interrupción prematura de la DTA o en la resistencia a estos fármacos.

Respecto a los factores relacionados con el paciente, el IAMCEST, la diabetes mellitus insulín-dependiente y la insuficiencia renal antes del procedimiento han sido identificados como los predictores más fuertes de TS.^{25,179,180} Todas estas condiciones se han asociado a altos niveles de activación plaquetaria.^{181,182}

En cuanto a los factores relacionados con la lesión, la extensión de la enfermedad coronaria determina de forma independiente el riesgo de TS.¹⁸² El análisis detallado del registro de trombosis holandés, en el que se incluyeron 21.009 pacientes consecutivos tratados con SC o SLF demostró claramente que la enfermedad multivascular, las lesiones largas y las lesiones múltiples (total de segmento tratado con *stent*) eran predictores independientes de trombosis.¹⁸² Los resultados de un análisis sistemático realizado con ecografía intravascular en una población no seleccionada de pacientes a los que se realizó un implante de *stent* en lesiones de novo identificó que la oclusión subaguda ocurre predominantemente en placas con alto contenido lipídico¹⁸³.

Estudios de necropsias y de ecografía intravascular ayudaron a identificar que el resultado subóptimo del procedimiento (expansión insuficiente del *stent*, malaposición del *stent*, disección) como un predictor independiente de TS precoz.

- Expansión subóptima del *stent*: Una de las causas más frecuentes de la expansión subóptima de un *stent* es la elección de un *stent* de tamaño menor al indicado, lo cual se agrava al realizar implante directo del *stent*, y confiar únicamente en la angiografía coronaria para escoger el tamaño del *stent* junto a la infrautilización de la ecografía intravascular. Estudios previos han demostrado que el diámetro del vaso de referencia varía de forma significativa dependiendo del método de medida utilizado. Por ejemplo, Briguori et al. describieron diferencias entre la ecografía intracoronaria y la angiografía superiores a 1,0 mm en 71% y 49% de casos con diámetro de los vasos inferiores a 2,75 mm y superiores a 2,75 mm, respectivamente.¹⁸⁴

- Aposición incompleta del *stent* (AIS): también denominada mala aposición, se define como la ausencia de contacto de los *struts* del *stent* con la pared del vaso (no recubriendo la salida de una rama). Este fenómeno, que se identifica con la ecografía intravascular o con TCO, puede detectarse de forma aguda en el momento del procedimiento, o en el seguimiento a largo plazo. Algunos estudios, pero no todos, han sugerido que la AIS se asocia a un aumento del riesgo de TS. Un metaanálisis reciente ha demostrado que el riesgo de AIS tardía adquirida es significativamente más alta en SLF que en SC

(IR: 4,36, 95% IC: 1,74 a 10,94), mientras que el riesgo de TS tardía/muy tardía es significativamente más alto en pacientes con AIS comparado con pacientes que no tienen AIS (IR: 6,51, 95% IC: 1,34 a 34,91)¹⁸⁵.

Esta diferencia en la incidencia de AIS entre SLF y SC puede deberse al efecto de la droga antiproliferativa en la pared del vaso, que origina un remodelado positivo, o como resultado de la disminución del volumen de placa detrás de los *struts* del *stent*.¹⁸⁶ Todavía no está claro el mecanismo exacto por el que la AIS desemboca en TS. Puede ser el resultado de inflamación crónica y retraso en la cicatrización, lo que produce necrosis tisular y erosión alrededor del *stent*¹⁸⁸.

Por lo tanto, la TS es un proceso multifactorial en el que la reserva vaso-protectora (flujo coronario laminar, endotelio funcional e intacto y una actividad plaquetaria normal o disminuida), es anulada por factores protrombóticos, como el flujo coronario lento o turbulento, la endotelización incompleta o la presencia de un estrato no funcional del endotelio y plaquetas activadas. En todos los casos, la TS ocurre en presencia de un obstáculo local estructural y un estado de hipercoagulabilidad, como la inflamación. La evidencia acumulada hasta ahora demuestra que en función del patrón temporal de la aparición de la TS, los desencadenantes son diferentes. Datos de registros importantes demostraron que los predictores multivariantes de TS cambian durante el seguimiento.

El periodo precoz tras el implante del *stent* es un estado protrombótico *per se* debido a la acumulación de factores de riesgo inherentes al procedimiento, como la ausencia completa de endotelización de los *struts* del *stent* y la presencia de inflamación local provocada por la angioplastia. Por lo tanto, cualquier desencadenante adicional, como un flujo lento debido a la presencia de trombo, disección, hematoma o embolización distal, una fracción de eyección deprimida, un estado procoagulante o la incompleta inhibición plaquetaria permitirá la formación de un trombo. La TS precoz representa hasta el 60% de las TS y se asocia de manera consistente con factores clínicos y relacionados con la intervención, tales como un flujo coronario alterado, un resultado subóptimo postprocedimiento (presencia de disección, trombo, calcificación severa, múltiples *stents*, longitud del segmento tratado con *stent*), y con estados procoagulantes (cese de las tienopiridinas, la insuficiencia cardíaca congestiva y el SCA).¹⁹¹

La TS tardía representa menos de un tercio de las TS y ocurre en pacientes con factores protrombóticos menos importantes que los descritos para la TS precoz. Se asocia a factores biológicos relacionados con el paciente y con una inhibición plaquetaria insuficiente. Por ejemplo, en un estado metabólico de pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal los factores protrombóticos pueden ser suficientes

para producir la TS de un *stent* expandido de forma incompleta.

La TS muy tardía es una entidad diferente asociada al uso de los SLF de primera generación. Estudios necrópsicos y con ecografía intravascular de pacientes con TS muy tardía sugieren que es causada por una vasculitis extensa del segmento tratado con *stent*. Se han descrito diferentes patrones inflamatorios, lo que sugiere diferentes tipos de reacciones de hipersensibilidad retrasada lo cual altera el proceso normal de endotelización, produce un remodelado exagerado del vaso y genera un ambiente protrombótico.^{56,189} Por lo tanto, aquellos factores biológicos que afectan a la endotelización y al remodelado coronario, como braquiterapia previa, enfermedad en injertos de safena o insuficiencia renal predisponen a la aparición de TS muy tardía. Finalmente, un episodio previo de TS es un factor de riesgo para un segundo evento (4% anual).

Dos de las mayores preocupaciones relacionadas con el propio dispositivo de los SLF merecen especial consideración adicional: su capacidad para retrasar la endotelización y de inducir reacciones de hipersensibilidad en relación al polímero portador del fármaco.

1.1.9.1.2.1. FACTORES ESPECÍFICOS DE LOS SLF

1.1.9.1.2.1.1. RETRASO EN LA ENDOTELIZACIÓN POR LOS FÁRMACOS ANTIPROLIFERATIVOS

Las propiedades antiproliferativas de los SLF alteran y/o retrasan la endotelización de manera que la sangre se expone a los trombogénicos struts de los *stents*, lo que potencialmente puede precipitar TS¹⁸⁸. Estudios animales con tomografía de microscopía electrónica han demostrado una mayor área de exposición de los *struts* con SLF (SLS 3,08 mm², SLP 3,54 mm²) comparado con los SC (0,12 mm²)⁵⁷. Más recientemente, estudios humanos que utilizaron TCO han demostrado también diferencias entre los distintos tipos de SLF, objetivando que los SLF de segunda generación como los SLZ mostraban una menor tasa de *struts* no endotelizados comparado con los SLS tanto en zonas de solapamiento (0,06% vs. 5,4%) como en zonas de no solapamiento (0,03% vs. 8,7%)¹⁹². Resultados similares han sido publicados por Kim et al.¹⁹³, mientras que Barlis et al.¹⁹⁴ demostraron una tasa cercana a la totalidad de cobertura de los *struts* con un *stent* con polímero biodegradable(>95%) comparado con un *stent* con polímero perdurable (SLS 89,3% vs. 63,3%, p<0,03). La cobertura incompleta de los *struts* puede ser demostrado también por angioscopia, y se ha podido ver hasta 2 años después del implante de un SLS¹⁹⁵. La restitución de un recubrimiento intimal saludable y no hiperproliferativo sigue siendo un reto de la investigación actualmente en marcha.

1.1.9.1.2.1.2. POLÍMERO

De forma convencional, los SLF están cubiertos por polímeros permanentes que facilitan la liberación del fármaco y permanecen largo tiempo tras la elución completa del fármaco. Estos polímeros permanentes puede producir retraso en la cicatrización, alterar el recubrimiento endotelial de los *struts* y reacciones de hipersensibilidad, lo que puede culminar en TS. Estudios histopatológicos indican también que estos polímeros permanentes pueden precipitar TS al inducir inflamación vascular localizada, hiperesosinifilia, reacciones trombogénicas y apoptosis de las células musculares lisas.⁵⁶ Así, el SLS Cypher® está recubierto de un polímero permanente (acetato de co-vinilo etileno) y metacrilato n-butilo que ha demostrado inducir reacciones granulomatosas y de hipersensibilidad en modelos animales y humanos¹⁸⁹. De manera similar, la primera generación del SLP TAXUS® tiene un polímero permanente (estireno-isobutileno-estireno) que se asocia a necrosis de la media, remodelado positivo y depósito excesivo de fibrina, lo cual probablemente contribuye a cambios patológicos deletéreos que pueden ser vistos con el *stent* Taxus®.¹⁹⁶

El potencial de la primera generación de SLF para producir TS debido a la presencia de un polímero permanente ha llevado a una intensa labor de investigación en el desarrollo de nuevos polímeros. Esto ha derivado en el desarrollo de la segunda generación de SLF que tienen polímeros permanentes más biocompatibles, lo que se traduce en mejor endotelización comparado con los SLF de primera generación en estudios animales. La investigación se centra ahora en el desarrollo de nuevos SLF con polímeros biodegradables, nuevos recubrimientos o *stents* completamente libres de polímero.

1.1.9.1.2.2. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO

Aunque el valor clínico y la efectividad del coste del tratamiento prolongado con clopidogrel (hasta 12 meses) en pacientes tratados con SC tras un síndrome coronario agudo está bien establecido¹⁹⁷, la duración óptima del tratamiento doble antiagregante tras el implante de un SLF sigue siendo objeto de debate. El origen de esta discusión fueron estudios que demostraron que la interrupción prematura de la DTA (antes de 1 año) es el predictor independiente más significativo de TS¹⁹⁸. Las razones más frecuentemente citadas para el cese de tratamiento fueron un mal cumplimiento del tratamiento, someterse a cirugía, las complicaciones hemorrágicas, mala educación del paciente, alergia al clopidogrel y el coste del tratamiento. Esta asociación entre la interrupción “precoz” del tratamiento y TS llevó a las autoridades redactoras de las guías de actuación y al panel de revisión de la FDA norteamericana a realizar las

siguientes recomendaciones¹⁹⁹:

1. mantener 12 meses de DTA tras el implante de un SLF en todos los pacientes, salvo contraindicaciones y alto riesgo de sangrado.
2. retrasar los procedimientos quirúrgicos durante 1 año
3. mantener el tratamiento con 81 mg de aspirina diario si el tratamiento con tienopiridinas era interrumpido
4. plantear al paciente la necesidad de la DTA antes del procedimiento
5. educar a los pacientes y al personal sanitario sobre el cumplimiento de la DTA
6. consultar con el cardiólogo antes de someterse a intervenciones quirúrgicas.

Sin embargo, estas recomendaciones se hicieron en ausencia de estudios prospectivos aleatorizados que evaluaran si el tratamiento prolongado realmente reducía la incidencia de TS y se basan exclusivamente en estudios observacionales.

Esta asociación entre el cese de la DTA y la TS se complica en estudios que demostraron que la interrupción del clopidogrel sólo es un predictor independiente mayor de TS en los primeros 6 meses tras la angioplastia, pero no después. El intervalo medio de tiempo entre un evento de TS y la interrupción de clopidogrel se ha descrito de 9 días (intervalo del intercuartil 5,5 a 22,5) en los 6 primeros meses tras la angioplastia, comparado con 104,3 días (intervalo del intercuartil 7,4 a 294,8) en el periodo posterior²⁰⁰. Esto se complica además por la falta de estudios aleatorizados y porque estas conclusiones se basan en datos observacionales, algunos de los cuales indican que la interrupción del clopidogrel a los 6 meses no aumenta el riesgo de TS²⁰¹, mientras que otros demuestran que el tratamiento con doble antiagregación prolongada se puede asociar con reducción de muerte e IM²⁰². Otros hechos importantes a considerar es que menos del 1% de los pacientes que suspenden la doble antiagregación sufren una TS²⁰³, mientras que los eventos de TS ocurren habitualmente en pacientes que todavía están tomando la doble antiagregación. Por ejemplo, en el estudio Rotterdam-Bern, el 87% de los pacientes con TS aguda y el 23 % de los pacientes con trombosis tardía todavía mantenían la DTA en el momento del evento²⁰⁴. Otra posible explicación es un fenómeno hipertrombótico de rebote tras la retirada del clopidogrel. Esto lo han sugerido entre otros Ho et al.²⁰⁵, quienes observaron una agrupación de eventos en los primeros 90 días tras el cese del clopidogrel en pacientes con SCA que fueron tratados médicamente o con angioplastia.

Los datos de registros actuales que recogen largos períodos de doble antiagregación muestran resultados contradictorios. Park et al.²⁰⁶ describieron ausencia de beneficio en términos de reducción de eventos

clínicos o TS en 2.851 pacientes tratados con SLF que recibieron tratamiento con DTA durante más de 12 meses. Sin embargo, más recientemente, el registro TYCOON (*Two-Year Clopidogrel Need Study*) de menor tamaño muestral, describió peores resultados en 443 pacientes que recibieron 12 meses de DTA (n=173) que en los que lo tomaron 24 meses (n=274). A los 4 años de seguimiento, no hubo diferencias en los resultados clínicos; sin embargo, hubo una tasa significativamente menor de TS muy tardía (2% vs. 0%, $p < 0,03$) y TS global (3% vs. 0,4%, $p < 0,02$) en el grupo de pacientes que recibió un tratamiento más prolongado. La mayor limitación de este estudio fue la incapacidad para demostrar potenciales efectos adversos de la DTA prolongada²⁰⁷.

Se espera que varios estudios aleatorizados actualmente en marcha proporcionen información adicional que ayuden a establecer la duración óptima del tratamiento con DTA. El estudio ISAR-SAFE (*Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug Eluting Stenting*)²⁰⁸ y el OPTIMIZE (*Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent (ZES) in the "Real-World"*)²⁰⁹ son estudios aleatorizados en pacientes tratados con SLF que han recibido o el tratamiento estándar con 12 meses de doble terapia o periodos más cortos que van desde 3 meses (OPTIMIZE) a 6 meses (ISAR-SAFE). Por el contrario, el estudio DAPT (*Dual Anti-Platelet Therapy Trial*) comparará los resultados de más de 20.000 pacientes tratados con SC y SLF que son aleatorizados a recibir tratamiento con DTA durante 12 o 30 meses²¹⁰.

Estas preocupaciones pueden pasar a ser de menor relevancia si se confirman los prometedores resultados iniciales de los nuevos agentes antiplaquetarios descritos en estudios aleatorizados controlados. El prasugrel es un nuevo agente antiplaquetario que inhibe de forma más eficaz el receptor plaquetario de la adenosina difosfato P2Y₁₂, comparado tanto con la ticlopidina como con el clopidogrel. Esto resulta en una actividad antiplaquetaria pico tras administración oral a los 60 minutos, comparada con las 2 a 6 horas del clopidogrel²¹¹. El reciente estudio TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*) aleatorizó más 13.000 pacientes con un SCA. El uso de prasugrel se asoció a una reducción significativa del objetivo primario (compuesto de muerte cardíaca, IM no fatal, ACV no fatal), y tasas de IM, RVD y TS ($p < 0,001$ para todos), comparado con el tratamiento estándar con clopidogrel. Ticagrelor es una triazolopirimidina ciclopentilo que funciona como un potente inhibidor reversible por vía oral del receptor plaquetario de adenosin fosfato P2Y₁₂. En el estudio PLATO (*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) el uso de ticagrelor comparado con clopidogrel en 18.624 pacientes con SCA resultó en una reducción

del 16% del objetivo primario, compuesto de muerte de origen vascular, IM o ACV. (9,8% vs. 11,7%, IR: 0,84; 95% IC: 0,77 a 0,92; $p < 0,001$).

1.1.9.1.3. INCIDENCIA DE TS

En términos generales, la incidencia descrita en los ensayos clínicos (o en los metaanálisis de estos ensayos) es más baja que en los registros, ya que normalmente los ensayos incluyen pacientes de menor complejidad. Los mejores datos disponibles sobre la incidencia de TS provienen de registros que incluyen pacientes de diferente nivel de riesgo:

- En el registro Bern-Rotterdam se describen los datos de 8.146 pacientes tratados con SLS o SLP. A los 3 años de seguimiento, la incidencia acumulada de TS angiográfica fue del 2,9%, el 60% de ellas fueron precoces (agudas o subagudas) y tardías en el 40%. Después de un año, la incidencia de TS fue del 0,6%. Cuando se utilizaron las definiciones de TS de la ARC, la incidencia a los 4 años de TS muy tardía confirmada o probable fue del 1,6% para los SLS, 2,4% para los SLP y 0,6% para los SLE²⁰⁴.
- En el registro SCAAR¹⁸⁰ (*Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry*), se analizó la incidencia de TS en 42.150 pacientes tratados con SC o SLF. En un seguimiento medio de 661 días, la tasa de TS confirmada fue del 1,2%, el 50% de ellas fueron agudas o subagudas. La tasa después de un año permaneció constante (0,3%-0,4% anual) hasta los 3 años. En una publicación del 2012, la tasa acumulada de TS confirmada a los 2 años de los *stents* de 1° y 2° generación (SLS, SLP, y el SLZ Endeavor® [ZES]) y los SLF más nuevos (SLS y el SLZ Resolute®) fue del 1,3% y 0,6%, respectivamente.
- En el registro holandés de TS se incluyeron más de 20.000 pacientes tratados con SC o SLF¹⁸². Con un seguimiento medio de 31 meses, la incidencia de TS confirmada fue del 2,1% de los cuales el 32% fueron agudas, el 41% subaguda, el 13% tardía y el 14% muy tardía.

1.1.9.1.4. COMPARACIÓN ENTRE SC Y SLF

La TS de los SC ocurre normalmente en las primeras 24-48 horas (aguda) tras el implante del *stent* y es mucho menos frecuente en el primer mes (subaguda). En un análisis de datos de los principales registros, la TS ocurrió en el 0,95% en los primeros 30 días y de ellas el 80% ocurrió en las primeras 48 horas²²². Los eventos tromboticos son infrecuentes tras 30 días debido a la DTA¹⁸². Esta observación es consistente con estudios angioscópicos que mostraron una completa re-endotelización de los 3 a los 6 meses postimplante¹⁹⁵. Tanto los datos de estudios aleatorizados como los registros observacionales han

demostrado que la incidencia acumulada de TS es similar para los SC y para los SLF de 1ª generación (SLS y SLP) hasta los 5 años de seguimiento^{24,182}. Los resultados son similares para ambos *stents* respecto a la TS precoz; existe una ligera superioridad en la incidencia de TS tardía en los SC y para los SLF en la TS muy tardía. No existen estudios aleatorizados que comparen los SC con los SLF de 2ª generación que tengan la potencia estadística suficiente para establecer diferencias entre SC y los SLE o SLZ.

1. TS tardía y acumulada hasta el primer año: el riesgo global de TS hasta el primer año postimplante es bajo para ambos tipos de *stents*, siempre que el paciente siga en tratamiento con la DTA¹⁷⁹. Estudios que compararon los SC con con SLF sugirieron que el riesgo de TS era comparable²²⁴. Un metaanálisis publicado en 2012 mostró que la tasa de TS confirmada de SLS, SLP y SLZ eran comparables a la de los SC; sin embargo, la tasa de los SLE era significativamente más baja comparada con los SC (IR 0,27)¹⁹¹. Debido a que sólo existen dos estudios en este metaanálisis que comparen directamente el SLE con los SC, este hallazgo no debería considerarse algo definitivo. Cambios en el diseño de los SC a lo largo del tiempo y otros factores no evaluados han podido influir en la comparación indirecta entre SLE y SC más que para los demás tipos de SLF. En un metaanálisis más amplio también publicado en 2012 se describieron resultados similares, incluyendo una reducción de la incidencia de TS para los SLE respecto a los SC del 56%²²⁵.

2. TS muy tardía y acumulada a largo plazo: Metaanálisis que utilizan las definiciones de TS de la ARC de TS confirmada o probable han concluido que no hay diferencias significativas en la incidencia acumulada de TS (a 2 o más años de seguimiento) entre los SLF de 1ª generación y los SC. Los dos metaanálisis previamente citados han evaluado la incidencia de TS a los 2 años y ambos concluyen que el SLE mostraba una incidencia significativamente inferior que los SC (IR 0,35, 95% IC 0,17-0,69)¹⁹¹. El metaanálisis de Bangalore llegó a una conclusión similar.²²⁵

1.1.9.2. FRACTURA DEL STENT

La fractura del *stent* es una complicación tardía infrecuente tras el implante de un SLF, aunque su incidencia real en la primera generación de SLF sigue siendo desconocida; sin embargo, tasas del 1% al 2%, 1% al 7,7%, y tan altas como del 29% se han descrito en estudios aleatorizados, observacionales y en estudios de autopsias, respectivamente^{226,227}. Hay un número de causas que se sospecha contribuyen a la fractura del *stent*, que incluyen factores mecánicos y factores de la lesión.

1. Factores mecánicos. La fractura del *stent* puede ser consecuencia de un estrés mecánico de la pared

del vaso excesivo lo que ocurre por una contracción extrema repetida y por la flexión del vaso. Sin embargo, esto puede ser realmente un mecanismo protector para liberar la tensión en la pared del vaso.

2. Factores de la lesión. Estos incluyen localización en la arteria coronaria derecha y/o lesiones en vasos severamente tortuosos o calcificados. Otros factores adicionales que aumentan el riesgo de fractura incluyen el implante de *stents* largos o el solapamiento de *stents*, enfermedad difusa, injertos venosos de safena, y el tratamiento de OCT. En un estudio de autopsia reciente, la mayor longitud del *stent*, el uso del *stent* Cypher® y la antigüedad del *stent* se han identificado como predictores independientes de fractura del *stent*²²⁸.

Los pacientes con fractura del *stent* pueden permanecer asintomáticos; sin embargo pueden presentar SCA, TS o angina recurrente debido a reestenosis del *stent*; de forma global, 70% a 80% de pacientes con fractura de *stent* presentarán reestenosis intrastent, o TS²²⁹. No hay datos suficientes para establecer el tratamiento definitivo de esta complicación; sin embargo la estrategia más sugerida de realizar una nueva angioplastia parece acompañarse de rápida mejora de los síntomas²³⁰. Otros grupos sugieren utilizar un *stent* más corto, junto a mantener el tratamiento con DTA más de 12 meses²³¹.

1.1.9.3. ANEURISMAS EN ARTERIAS CORONARIAS

Los aneurismas de las arterias coronarias son una complicación rara tras el implante de un *stent*, cuya verdadera incidencia, curso clínico y tratamiento siguen siendo bastante desconocidos. A pesar de esto, los estudios describen una incidencia entre el 0,3% y el 6,0% tras el implante de SLF y SC²³². Se han postulado una serie de causas que originan los aneurismas coronarios, algunas de las cuales son específicas de los SLF. En general, causas mecánicas que incluyen la sobredimensión de balones o *stents*, el inflado de balones a alta presión, y la aterectomía- todos ellos producen disección residual y profundo daño en la pared del vaso que eventualmente puede derivar en la formación de aneurismas. Tiene especial relevancia en los SLF la elución de la droga antiproliferativa y/o la presencia del polímero, que pueden retrasar la re- endotelización, e inducir cambios inflamatorios en la capa media, AIS y reacciones de hipersensibilidad, todo ello favoreciendo la formación de aneurismas en las arterias coronarias²³².

En el momento actual no hay datos definitivos para establecer el mejor tratamiento de los pacientes con aneurismas coronarios, que resulta complicado ya que mientras que algún aneurisma se resuelve espontáneamente, otros se acompañan de consecuencias clínicas fatales. Además de la DTA prolongada, otras opciones terapéuticas son el empleo de *coils* (dispositivos de cierre) o la cirugía cardiaca.

1.1.9.4. MORTALIDAD

La preocupación sobre si los SLF aumentaban la mortalidad surgió a partir de la presentación y publicación de 4 estudios:

- 1) Un metaanálisis llevado a cabo por Nordmann et al.²³⁷ utilizando datos agregados de 17 estudios aleatorizados de pacientes tratados con SLS, SLP y SC, que demostró un aumento estadísticamente significativo en la mortalidad no cardiaca entre 2 y 3 años tras el implante de SLS.
- 2) El estudio unicéntrico BASKET-LATE (*Basel Stent Kosten Effektivitats Trial*), que aleatorizó 746 pacientes no seleccionados a tratamiento con SLS o SC, y en el que se describió una tasa más alta de muerte e IM entre 7 y 18 meses tras la angioplastia en pacientes tratados con SLS comparados con los SC (IR ajustado: 2,2, $p < 0,03$). No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de TS o eventos relacionados con trombosis entre los dos grupos; sin embargo, el estudio no tenía la potencia suficiente para detectar diferencias en eventos trombóticos, y se dispuso de escasa evidencia angiográfica para confirmar que los eventos realmente se debieron a TS ²³⁸.
- 3) Análisis derivados de los datos publicados de los estudios del SLS Cypher RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS (*European-Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions*), y C-SIRIUS (*Canadian-Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions*) por Camenzind et al.⁷⁴, que mostraron un aumento del riesgo estadísticamente significativo del 2,4% de muerte e infarto no Q con el uso de SLS comparado con SC (6,3% vs. 3,9%, $p < 0,03$). Se ha criticado mucho la utilización de este único objetivo de muerte e infarto no Q y el uso de datos agregados de diferentes estudios. Un análisis posterior de los mismos estudios realizado por Spaulding et al.²⁶ a partir de datos de los mismos pacientes indicó que no hubo diferencias en muerte/ IM entre los grupos (11,4% SLS vs. 10,1% SC, $p = 0,4$).
- 4) Los resultados a 3 años del estudio SCAAR (*Swedish Angiography and Angioplasty Registry*), en el que se describían los resultados de más de 20.000 pacientes tratados con SC o SLF entre 2003 y 2004, demostraron un riesgo global de más alto de muerte en pacientes tratados con SLF (IR: 1,18; 95% IC: 1,04 a 1,35)¹⁷⁹. Sin embargo, una extensión de este mismo análisis que incorporaba datos de hasta el año 2005, demostró una reducción de eventos del 31% durante los primeros 6 meses tras el implante de SLF, sin existir diferencias entre SLF y SC en el seguimiento a largo plazo. Eso pudo deberse a que el aumento de la utilización de SLF entre 2003 y 2005, junto a la curva de aprendizaje para la utilización de los SLF de los operadores, se tradujo en una mejor selección de los pacientes y de las lesiones de manera más adecuada, además de ser más meticulosos en el implante correcto del *stent* y

en el cumplimiento del tratamiento antiagregante. Más recientemente, datos de este registro, que incorporaba además nuevos pacientes tratados en el 2006 (un total de casi 48.000 pacientes), demostró una incidencia similar de muerte o IM entre SLF y SC. Además, los SLF mostraron una disminución de la tasa de reestenosis incluso en los pacientes de alto riesgo²³⁹.

Como consecuencia de estos estudios, que generaron una importante preocupación a nivel mundial, se llevaron a cabo diversos metaanálisis que reafirmaron que los resultados de los SLF y SC eran comparables en lo que respecta a mortalidad, tanto a corto como a largo plazo. El más amplio de estos estudios llevado a cabo por Stettler et al.²⁵, demostró un riesgo similar de muerte en pacientes tratados con SLS, SLP o SC, y aunque comparable entre SLP y SC ($p=0,99$), fue significativamente más bajo con SLS que con SC ($p<0,03$). Metaanálisis adicionales simultáneos realizados por Stone et al.²⁸, Spaulding et al.²⁶, Kastrati et al.²⁹, y Mauri et al.²⁷, reiteraron la seguridad de los SLF al demostrar la ausencia de un riesgo aumentado de muerte y/o IM de los SLF respecto a los SC.

Además de los datos de estudios aleatorizados controlados, datos observacionales comparando SLF y SC han sido publicados en numerosos registros, los cuales incluyen hasta 400.000 pacientes. El mayor registro unicéntrico publicado incluye 262.700 pacientes del registro Medicare y demuestra cifras más bajas de muerte, IM y RVT ajustada y no ajustada tras el tratamiento con SLF comparado con los SC en el seguimiento hasta 30 meses. A favor de los SLF también son los resultados del estudio realizado por Kirtane et al.³⁰, un metaanálisis de más de 30 registros, en los que se incluyen más de 180.000 pacientes seguidos de 12 a 18 meses. Los datos de este estudio recogen algunas de las diferencias inherentes entre los estudios aleatorizados y los observacionales, que proporcionan un reflejo más real de lo que sucede en la práctica clínica habitual y, que dado el alto número de pacientes reclutados pueden detectar diferencias en eventos poco frecuentes. Por el contrario, pueden verse afectados por sesgos de selección y/o por el ajuste de riesgo incompleto debido a diferencias basales de la población incluida, factores que pueden ser los responsables de la reducción de la mortalidad e IM previamente descrita.

1.2. INDICACIONES DE USO DE LOS *STENTS*

1.2.1. DEFINICIÓN DE INDICACIONES “ON-LABEL” Y “OFF-LABEL”

1.2.1.1. RESPONSABILIDAD REGULATORIA DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

La responsabilidad fundamental de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos es proteger la salud pública. En particular, el Centro para Dispositivos y Salud Radiológica (CDRH) establece una garantía razonable de seguridad y efectividad de los dispositivos médicos y regula su aprobación, comercialización y marcaje de las etiquetas de los productos. Se define dispositivo médico aquel instrumento cuya intención es el diagnóstico, la cura, el tratamiento o la prevención de un enfermedad y que no alcanza ninguno de estos objetivos a través de acciones químicas en o sobre el cuerpo. Esta definición establece una diferencia entre dispositivo médico y fármacos²⁴⁰. Aquellos productos que son una combinación de fármacos y dispositivos médicos, como es el caso de los SLF, son regulados generalmente en base a su principal mecanismo de acción, determinado por la FDA. En el caso de los SLF, son regulados como dispositivos médicos.

Un componente clave del etiquetado del producto son las “indicaciones de uso”, en las que se identifica la población diana en una proporción significativa para la que existe suficiente evidencia científica válida que haya demostrado que ese producto tal y como esta etiquetado va a proporcionar resultados clínicamente significativos y al mismo tiempo no presenta un riesgo inasumible de enfermedad o daño asociado al uso del dispositivo²⁴¹. Además, la FDA puede revisar los datos científicos disponibles y de los registros que se realizan tras su comercialización y valorar cambios en el etiquetado del dispositivo, así como establecer la necesidad de realizar estudios clínicos adicionales por parte de la empresa fabricante para garantizar que un dispositivo aprobado es seguro en la práctica clínica real, esto es, en situaciones fuera de los estrictos criterios de inclusión de los ensayos clínicos esenciales que llevaron a la aprobación inicial del dispositivo.

El uso de un dispositivo médico fuera de las indicaciones aprobadas en su etiquetado se denomina comúnmente indicación “*off-label*”, un término que abarca un espectro muy amplio. Las agencias reguladoras como la FDA advierten que “la buena práctica médica y los mejores intereses para el paciente requieren la utilización legal de drogas, agentes biológicos y dispositivos de acuerdo al mejor conocimiento y juicio de los médicos”^{242,243}. Es más que conocido que el uso “*off-label*” de los dispositivos médicos forma parte de la práctica clínica habitual; sin embargo, su incidencia, razones y resultados de estos tratamientos están generalmente escasamente documentados²⁴⁴.

1.2.1.2. PROCESO REGULADOR EN LA COMUNIDAD EUROPEA. OBTENCIÓN DEL MARCADO CE.

El mercado «CE» es el proceso mediante el cual el fabricante/importador informa a los usuarios y autoridades competentes de que el producto comercializado cumple con la legislación obligatoria en materia de requisitos esenciales e indica la conformidad de un producto con las obligaciones de la Unión Europea que incumben al fabricante. En nuestro país, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios exige el siguiente proceso de evaluación para la obtención del marcado “CE” de los *stents* coronarios (clasificados como productos sanitarios implantables no activos):²⁴⁵

1. Sistema completo de garantía de calidad o calidad total: El fabricante deberá tener implantado un sistema de calidad que garantice la conformidad de los productos con las disposiciones aplicables de la Directiva en todas las fases: diseño, fabricación y control final. El procedimiento requiere la declaración por parte del fabricante de dicho cumplimiento y la intervención de un Organismo Notificado, que evaluará si el sistema de calidad implantado por el fabricante asegura el cumplimiento de los requisitos esenciales aplicables al producto, para lo cual evaluará también los expedientes de diseño de los productos. El Organismo Notificado realizará una evaluación de la documentación técnica de diseño del producto, que deberá adjuntarse a la solicitud de evaluación de conformidad y que debe incluir todos los aspectos siguientes:

- Datos del diseño del producto: descripción del producto y sus variantes, especificaciones, componentes, planos y la documentación que evidencie que el procedimiento de control y verificación de diseño ha sido aplicado.
- Justificación del cumplimiento de los requisitos esenciales y normas aplicables .
- Análisis y gestión de riesgos con documentos relevantes que justifiquen la reducción de riesgos y estudios de seguridad llevados a cabo.
- Una declaración que indique si el producto contiene, como parte integrante, una sustancia que de utilizarse por separado puede ser medicamento y que pudiera tener una acción accesoria en el cuerpo humano, así como los datos relativos a las pruebas realizadas al respecto para evaluar la seguridad, calidad y utilidad de la sustancia, teniendo en cuenta la finalidad prevista del producto.
- Descripción de las fases de producción, incluyendo los controles en proceso.
- Procedimientos e informes de validación de salas de fabricación y procesos de esterilización.
- Especificaciones de los materiales de partida, de los productos intermedios y del producto final, incluyendo ensayos, métodos de análisis para cada uno y límites de aceptación.

- Estudios de estabilidad que justifiquen el periodo de validez propuesto, cuando proceda.
- Boletines de análisis o ensayo de lotes o series de producto que justifiquen la consistencia en la producción y el cumplimiento de los requisitos esenciales requeridos.
- Estudios preclínicos y clínicos, cuando proceda, que justifiquen las prestaciones del producto y la ausencia de riesgos (podrán presentarse resultados de investigaciones clínicas, datos bibliográficos o combinación de ambos, relativos al propio producto o a productos cuya equivalencia quede demostrada).
- Estudios de evaluación de funcionamiento que justifiquen la eficacia del producto, cuando proceda.
- Etiquetado e instrucciones de uso.

2. Examen CE de tipo Verificación CE: Supone la comprobación de una muestra representativa de la producción para verificar el cumplimiento de las disposiciones de la Directiva correspondiente, para lo cual, el Organismo Notificado realizará, por sí mismo, o a través de laboratorios autorizados al efecto, los ensayos y controles que estime convenientes. Los análisis de las muestras se llevarán a cabo, una vez que la evaluación de la documentación técnica del producto haya sido conforme y se hayan establecido como tal las especificaciones del producto.

3. Sistema de garantía de calidad de la producción: Es el procedimiento por el cual el fabricante o su representante autorizado declaran que los productos sometidos al procedimiento son conformes al tipo descrito en el examen CE de tipo o en la documentación técnica, según proceda. El procedimiento requiere que el Organismo Notificado compruebe, mediante ensayo, que los productos cumplen los requisitos exigidos por la Directiva aplicable y que responden al tipo descrito en el certificado o en la documentación técnica. Pueden seguirse dos pautas diferentes a opción del fabricante o del representante autorizado, cuando proceda, o dependiendo de las características de los productos:

- a) examen y ensayo individual de cada producto, o
- b) verificación estadística de la producción: la comprobación se hará tomando una muestra al azar de cada lote homogéneo y realizando sobre la misma los ensayos adecuados.

4. Sistema de garantía de calidad del producto: El fabricante debe tener implantado un sistema de calidad que asegure la producción y los controles finales. El procedimiento, en todo caso, requiere la intervención de un Organismo Notificado, que evaluará, si el sistema de calidad implantado por el fabricante, permite asegurar el cumplimiento de los requisitos esenciales aplicables al producto, y requiere, también, la declaración por parte del fabricante, de dicho cumplimiento.

5. Declaración CE de conformidad: Es el procedimiento mediante el cual el fabricante o su representante autorizado en la Unión Europea, asegura y declara que, los productos de que se trate, cumplen con las disposiciones de la Directiva que les resulte de aplicación.

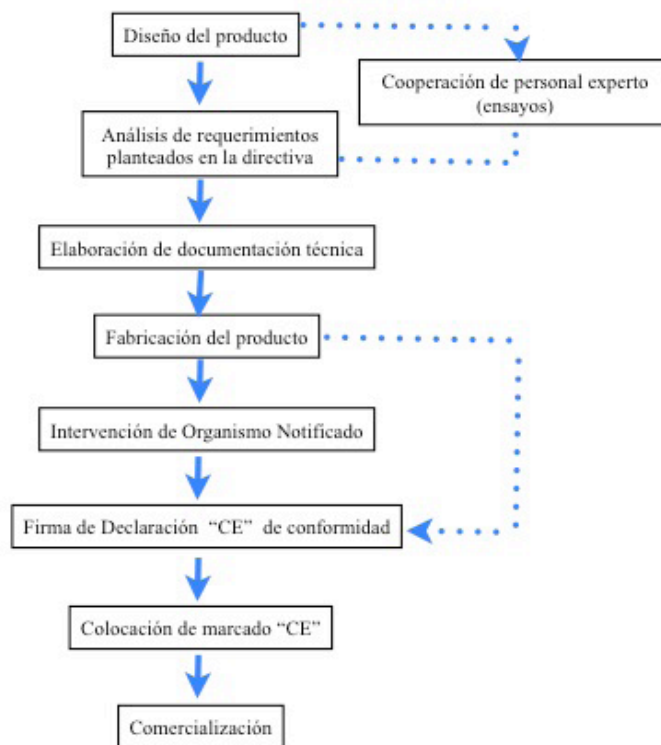


FIGURA 6. Esquema del procedimiento necesario para la comercialización de un producto con el marcado CE.

1.2.1.3. DESARROLLO DE UN PRODUCTO SANITARIO

El desarrollo de un producto en la industria de los dispositivos médicos comienza con el desarrollo de una idea de producto para cubrir una necesidad no resuelta. Estas ideas proceden del análisis del comportamiento de un producto, informes aislados de tratamientos exitosos, o del desarrollo formal de un concepto a partir de la colaboración entre médicos y científicos. Una vez se define la idea, se prueba un prototipo del dispositivo de forma preclínica. Algunos dispositivos médicos (dependiendo de su complejidad y riesgo) se someten a una evaluación clínica antes de su comercialización. Estas evaluaciones

pueden incorporar cualquier combinación de estudios Fase I para explorar la seguridad y factibilidad del producto inicial y estudios clínicos Fase II o Fase III diseñados para mejorar el diseño del producto, optimizar la dosis en pequeños grupos de pacientes previos a los estudios esenciales y para estudiar la eficacia inicial. Tras la obtención de resultados satisfactorios en estudios preliminares, frecuentemente se llevan a cabo estudios Fase III esenciales, aleatorizados para obtener la aprobación para su comercialización. Una vez que el producto está en el mercado, comienza su uso “*off-label*” y la posibilidad de incrementar las indicaciones de uso en el etiquetado del producto²⁴⁶.

En un contexto ideal, la expansión de las indicaciones de un producto incluiría un proceso progresivo, paso a paso, antes de la adopción global de una nueva indicación. Este ciclo comenzaría relacionando un producto con una necesidad médica no cubierta, seguida de una evaluación para optimizar la aplicación a una nueva indicación, y entonces recoger datos clínicos a partir de ensayos controlados formales evaluando riesgos y beneficios. Por último, este proceso lleva a una solicitud comercial remitida a la FDA u otro organismo regulador para su aprobación comercial inicial. Tras ser revisado y aprobado por el organismo regulador, el producto llega al mercado y es adoptado para su uso por los médicos. Este ciclo puede ser, teóricamente, repetido tantas veces como potenciales nuevas aplicaciones pudieran haber. Sin embargo, esto se ve limitado por la duración de cada ciclo, los costes prohibitivos de los ensayos clínicos y la falta de interés por parte de los médicos en aumentar las indicaciones de un determinado producto porque exista otra opción ya aprobada disponible. Por lo tanto, el aumentar las indicaciones de un producto puede ser una alternativa pesada, que puede llevar tantos o más recursos, tiempo y financiación que la aprobación inicial .

De manera alternativa, a medida que aumenta el uso “*off-label*”, datos clínicos adicionales pueden recogerse para documentar cambios en los patrones prácticos a través de registros post-aprobación o a través de ensayos clínicos aleatorizados. Una vez analizados, estos datos adicionales pueden ser usados para apoyar la consiguiente comercialización del producto en esas indicaciones añadidas y proporcionar importante información a cerca de los riesgos que benefician el perfil del dispositivo respecto a ese uso.

Dispositivos médicos como los SLF no se ajustan a la dinámica de expansión de las indicaciones descritas en el párrafo anterior debido a que sus ciclos de desarrollo son más caros y costosos. El desarrollo completo de un programa puede durar entre 4 y 8 años y costar cerca de 250 millones de dólares²⁴⁶. Estos dispositivos requieren una investigación a largo plazo, intensa y el desarrollo de esfuerzos que incluyen pruebas iniciales muy exhaustivas y estudios preclínicos. Una vez completada la investigación inicial y el

programa de desarrollo, se sigue generalmente de un programa de desarrollo por etapas que consiste en estudios clínicos Fase I, II, III a partir de los cuales se establecen los perfiles de seguridad y de eficacia. La finalización con éxito de un estudio esencial Fase III inicia la solicitud de aprobación pre-mercado a la FDA u otro organismo regulador, normalmente con un panel de revisión. Una vez se obtiene la aprobación reguladora, el producto es lanzado al mercado y adoptado por los médicos para su uso clínico. A través de la utilización de programas de encuestas o evaluación del producto, los fabricantes pueden recoger valiosa información sobre la difusión del nuevo producto, incluyendo datos de su utilización “*off-label*”. A través del análisis de estos datos, la empresa fabricante puede identificar una o más indicaciones expandidas para las que merezcan la pena realizar una aprobación reguladora separada. Establecer indicaciones de uso adicionales generalmente requiere estudios clínicos formales, los cuales llevan a la subsiguiente clasificación reguladora.

1.2.1.3.1. REQUISITOS PARA INCREMENTAR LAS INDICACIONES CLÍNICAS.

Los requisitos para implementar las indicaciones de un producto nuevo son arduos, costosos y llevan mucho tiempo a la empresa fabricante. La solicitud al *Investigational Device Exemption* (IDE) para que se autorice estudiar un dispositivo de uso investigacional es compleja, requiere asesoramiento por expertos y puede llevar meses. Una vez la solicitud es remitida a la FDA para revisión, se producen habitualmente varias rondas de revisión que requieren la respuesta a cuestiones sobre la solicitud. Tras la aprobación formal de la solicitud a la IDE por la FDA, el ensayo clínico puede llevarse a cabo. Un ensayo clínico riguroso puede durar entre 2,5 -3 años desde su diseño al análisis de los objetivos primarios de un determinado dispositivo. Tras la conclusión del ensayo clínico, se crea una solicitud para su comercialización, en un proceso que suele acarrear entre 6 y 9 meses de intenso trabajo. La solicitud completa es entonces remitida y revisada por la FDA; si es necesaria una reunión con el Panel Asesor, este paso del proceso requiere entre 6 y 12 meses. Por lo tanto, la totalidad del proceso puede alargarse más de 4 años desde el inicio del proceso antes de la comercialización hasta que el producto está disponible para su uso por parte de los profesionales médicos o hasta que se incrementen las indicaciones de uso de un determinado producto. Debido al tiempo y esfuerzo que representa, las industrias fabricantes deben reconsiderar cuidadosamente si solicitan una expansión de las indicaciones “*on-label*” de su producto.

1.2.1.4. CONFLICTO ENTRE LAS INDICACIONES DE USO Y LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

En el nivel más básico, la decisión clínica para usar una determinada droga o dispositivo médico en el laboratorio de Hemodinámica depende totalmente de la revisión de las agencias reguladoras, ya que sin

su aprobación ese artículo o fármaco no estaría disponible para el médico. La lista de indicaciones aprobadas de un dispositivo médico se enumeran en las instrucciones de uso que se incluyen en el etiquetado del producto. Si el médico utiliza el dispositivo de manera consistente con las indicaciones aprobadas, puede confiar en que la FDA ha realizado un escrutinio estricto para determinar que el dispositivo es seguro. Esto, sin embargo, es diferente a la cuestión de si ese uso es apropiado. Por ejemplo, la aterectomía rotacional está indicada para el tratamiento de una oclusión corta en una arteria coronaria nativa, pero su uso fuera de lesiones calcificadas es inapropiado ya que aumenta el riesgo relativo de ECAM, incluyendo perforación, comparado con otros tratamientos no ablativos. Un uso particular fuera de las indicaciones aprobadas de un dispositivo (lo que se denomina “*off-label*”) puede producirse por una enorme variedad de razones. Frecuentemente responde a que el fabricante no ha remitido para su aprobación esa indicación determinada, y por lo tanto, no puede comercializar el producto para ese uso específico.

Por este motivo, es importante remarcar que la denominación “*off-label*” puede no tener nada que ver con que ese uso sea clínicamente inapropiado. Es más, “*off-label*” no significa necesariamente que ese uso particular sea investigacional o no haya sido bien estudiado. En otros casos, una indicación concreta puede ser “*off-label*” al no ser aprobada en la solicitud del fabricante por falta de datos o por evidencia de daño.

Para entender el conflicto que puede existir entre los procesos reguladores y la responsabilidad clínica del médico que utiliza un determinado dispositivo médico, es conveniente examinar los factores que determinan las indicaciones aprobadas de los dispositivos médicos. Los intereses económicos de las empresas fabricantes influyen de forma considerable, sino total, en el espectro de las indicaciones “*on-label*” (por ejemplo, el tipo de lesión o el subgrupo de pacientes). Los fabricantes de *stents* generalmente diseñan los estudios esenciales iniciales para maximizar la posibilidad de demostrar eficacia, al mismo tiempo que se minimizan los riesgos de muerte o de complicaciones en relación al procedimiento, para aumentar la posibilidad de su aprobación inicial. Esta estrategia se ilustra en el diseño estándar de los estudios patrocinados por la industria de los SLF, que se inician con lesiones extremadamente sencillas enfocados a un objetivo subrogado (pérdida tardía), y van progresando a lesiones ligeramente más complejas pero todavía bastante sencillas y pacientes clínicamente muy estables²⁴⁷. Valen como ejemplos los estudios, TAXUS I²⁴⁸ y IV³⁵, RAVEL²² y SIRIUS²¹, SPIRIT FIRST y SPIRIT IV²⁴⁹, y ENDEAVOR I y ENDEAVOR II²⁵⁰. Este proceso necesariamente conservador resulta en un etiquetado inicial de los SLF que se reduce a pacientes de muy bajo riesgo o lesiones sencillas (TABLA 7).

	Endeavor®	Cypher®	Taxus®
Características			
Tipo de lesión	De novo	De novo	De novo
Tipo de vaso	Nativo	Nativo	Nativo
Longitud de la lesión	≤ 27 mm	≤ 30 mm	≤ 28 mm
Diámetro de vaso de referencia	≥2,5 mm a ≤ 3,5 mm	≥2,5 mm a ≤ 3,5 mm	≥2,5 mm a ≤ 2,75 mm
Características de los pacientes	enfermedad coronaria isquémica	isquemia sintomática	No disponible

TABLA 7. Indicaciones de uso de los SLF Endeavor, Cypher y Taxus. Adaptada de Price et al.²⁴⁷

Como resultado, este sesgo inherente de selección en el diseño de los estudios hace evidente que el uso de los SLF fuera de las indicaciones aprobadas iniciales se asocia a un mayor riesgo, tal y como demuestran ensayos clínicos y registros observacionales que incluyen una población de pacientes y lesiones de mayor complejidad^{251,252}. Es importante destacar que estos estudios no iniciales no son dirigidos directamente por las empresas fabricantes, quienes correrían un importante riesgo económico si incluyeran estos estudios como parte del proceso regulador. Por lo tanto, por un lado el término “*off-label*” puede ayudar para categorizar pacientes y lesiones en los que un dispositivo médico puede tener peor comportamiento, pero esta categoría tan ambigua puede ignorar el espectro de riesgo/beneficio que puede ser observado debido a las diferentes fisiopatologías que subyacen en los distintos tipos de lesiones y pacientes, tales como la reestenosis intrastent, las lesiones en bifurcación, los injertos de vena safena, las lesiones de TCI no protegido, el IAMEST, etc. precisamente los escenarios en los que los SLF han demostrado mayor beneficio respecto a los SC.

Dado que más del 50% de los implantes de SLF se realizan en indicaciones “*off-label*”²⁵³ esta clasificación es demasiado básica para escoger un determinado tratamiento. Una mejor aproximación para determinar si el uso de SLF en indicaciones “*off-label*” es adecuado sería comparar la seguridad y resultados

con terapias alternativas. Las indicaciones de uso “*off-label*” se asocian a tasas equivalentes o inferiores de muerte o IM no fatal que pacientes similares tratados con SC y se acompañan de reducciones significativas de la necesidad de nuevos episodios de revascularización.

Como ya se ha comentado con anterioridad, la expansión de las indicaciones de uso de un dispositivo médico ya aprobado está todavía más influenciado por el mercado, ya que los procedimientos reguladores son largos y caros. Así, en el caso de los SLF, el tratamiento de reestenosis o el TCI no protegido nunca será una indicación “*on-label*”, debido a que el mercado no es lo suficientemente amplio como para incentivar a la industria el desarrollo de estudios clínicos que cumplan los procesos reguladores. En el peor de los casos, el etiquetado puede parecer un truco de marketing: una determinada empresa puede intentar aumentar su cota de mercado intentando expandir sus indicaciones de uso en un determinado subgrupo de pacientes o lesiones y anunciarse como el único con indicación “*on-label*” en ese subgrupo, a pesar de que otro dispositivo de otro fabricante pueda tener el mismo perfil de seguridad y eficacia particular (diabéticos, IM previo...) pero que eligió invertir su capital de manera diferente. Por lo tanto, la estrategia de toma de decisiones que se limita estrictamente a las indicaciones “*on-label*” puede privar a pacientes del beneficio de un tratamiento, no porque el uso “*off-label*” sea inapropiado, sino porque esa indicación no se ajustaba al plan de negocio de una determinada compañía o fabricante de dispositivos.

1.2.2. PORCENTAJE DE UTILIZACIÓN DE LOS SLF EN INDICACIONES DE USO “OFF-LABEL”

Basado en la presunción de que el beneficio de los SLF se extendería a pacientes y lesiones más complejas, el uso “*off-label*” de los SLF se ha desviado sustancialmente de las indicaciones inicialmente aprobadas en la práctica clínica actual, con una frecuencia de uso que se ha estimado superior al 60% en diversas series. Se trata de pacientes de alto riesgo con numerosas comorbilidades, lesiones de morfología no favorable y presentaciones clínicas inestables. De forma similar a lo que ocurre con los SC que se implantan en indicaciones de uso “*off-label*”, los resultados esperables de los SLF en este contexto son generalmente menos favorables que en pacientes tratados de acuerdo a las indicaciones “*on-label*”.

Los resultados de las series publicadas que incluyen pacientes con SLF implantadas en indicaciones “*off-label*” dependen de los criterios clínicos y angiográficos utilizados en cada uno de ellos para definir la cohorte “*off-label*”.

En el registro estadounidense NCDR²⁵⁴, primer artículo que abordó este tema, el uso no aprobado supuso el 24% (49.757 de 206.733 procedimientos). En este trabajo, los criterios considerados “*off-label*” incluían úni-

camente el IAMCEST, la reestenosis del *stent*, las lesiones en injertos quirúrgicos y las OCT. En este registro las tasas de eventos intrahospitalarios fueron más bajas de lo esperado en un modelo validado

Dos registros multicéntricos, de diseño observacional y prospectivo publicados posteriormente, describieron unas tasas de utilización “*off-label*” cercanas al 50%, y en ambos trabajos los criterios clínicos y angiográficos utilizados para definir la indicación “*off-label*” fueron más amplios (intervencionismo múltiple, lesiones en bifurcación, las lesiones en injertos quirúrgicos, IAM, OCT, el diámetro > 4 mm, TCINP y la FEVI < 25%).

El registro DEScover²⁵² (derivado del acrónimo inglés DES: *stents* liberadores de fármaco), incluyó 5.541 pacientes tratados con SLF, de los cuales el 47% fueron en indicaciones “*off-label*” o no probadas. Tras excluir los eventos precoces, el uso no aprobado de los SLF no se asoció con un mayor riesgo de un compuesto de muerte, IM y TS a 1 año de seguimiento (IR= 1,1; intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,79-1,54) tras ajustar por edad, sexo, región geográfica, prioridad del procedimiento, antecedente de IAM, ICP previo, insuficiencia cardiaca, arteriopatía periférica, insuficiencia renal, diabetes, neumopatía, tabaquismo, número de vasos enfermos y lesiones «intentadas», uso de bloqueadores beta, clopidogrel o ticlopidina y complicaciones.

En el estudio EVENT²⁵¹ (*Evaluation of drug eluting stents and ischemic events*), el uso no aprobado (55% de los 3.323 pacientes con SLF tenían al menos una indicación de uso “*off-label*”) se relacionó con un mayor riesgo de un combinado de muerte, IM y RVT en comparación con el uso aceptado (IR = 2,16; IC del 95%, 1,74-2,67), tras ajustar por edad, sexo, peso, diabetes, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal y síndrome coronario agudo; la mortalidad global fue similar. Sin embargo, la información pronóstica proporcionada por ambos estudios se ve limitada por el corto período de seguimiento (hasta 1 año después del implante del *stent*).

Sin duda, las definiciones utilizadas por los diferentes estudios explican las diferencias encontradas en la frecuencia del uso no aprobado de los SLF. Estos datos sugieren, para casos seleccionados, el uso de SLF en indicaciones “*off-label*” puede ser una opción segura y apropiada.

1.2.3. COMPARACIÓN DEL USO “OFF-LABEL” ENTRE SLF Y SC

Cuando se compararon los resultados de los SLF en indicaciones “*off-label*” con los SC, la tasa de mortalidad fue más bajas en los pacientes tratados con SLF. Así, en el estudio observacional unicéntrico dirigido por Applegate et al²⁵⁵ el 75% de las indicaciones de uso de los pacientes incluidos con SC eran “*off-label*” y el 80% para los SLF. Como cabe esperar, para ambos tipos de *stents*, los resultados del uso “*off-label*” fueron peores que para las indicaciones aprobadas a los dos años de seguimiento; sin embargo, los resultados en pacientes de alta complejidad tratados con SLF fueron superiores en reducir mortalidad

(IR 0,72) y el evento combinado muerte o IM no fatal (IR 0,78) comparados con los SC.

En el trabajo de Austin et al²⁵⁶ también se compararon los resultados a largo plazo del implante en indicaciones “*off-label*” entre SC y SLF. A diferencia del estudio de Applegate, la cohorte de pacientes con SC no era un grupo de control histórico, sino pacientes contemporáneos a los SLF. Al emparejar a los pacientes de acuerdo a un marcador de propensión, la mortalidad por cualquier causa fue más frecuente en los SC que en los SLF, sin detectarse diferencias en IM. LA RVT fue más baja que en los pacientes tratados con SLF, con una reducción del riesgo absoluto del 3,2%.

El metaanálisis realizado por Stettler et al.²⁵ en el que se incluyeron 38 estudios prospectivos que aleatorizaron más de 18.000 tratados con SLF (entre los que se incluían pacientes tratados mediante angioplastia primaria e indicaciones de uso “*off-label*”), mostró que en el seguimiento a 4 años, la mortalidad y el riesgo de TS fue similar entre los pacientes tratados con SC y los pacientes tratados con SLF. Es interesante resaltar que los SLS se asociaron a una reducción significativa del riesgo de IM (IR 0,81, 95% IC 0,66 a 0,97; $p < 0,03$) comparado con los SC, con una reducción significativa de la RLT (IR 0,70, 95% IC 0,56 a 0,84; $p < 0,0021$).

1.2.4. UTILIZACIÓN “OFF-LABEL” Y TROMBOSIS DEL STENT

Debido a que las indicaciones “*off-label*” representan escenarios clínicos y angiográficos más desfavorables, parece razonable pensar que la incidencia de TS sea más alta en este tipo de indicaciones de uso de los SLF, tal y como demuestran advirtió el panel regulador de la FDA en 2006²⁵⁷. Sin embargo, en esta publicación, no quedaba claro si el riesgo venía condicionado por el uso de los SLF o por la propia situación compleja “*off-label*”. Desde entonces, varios registros han puesto de manifiesto que el uso “*off-label*” multiplica por 2 o 3 veces el riesgo de eventos adversos, incluyendo la TS, comparado con el uso aprobado. Por ejemplo, la incidencia acumulada de TS al año alcanzó el 1,6% del grupo del uso “*off-label*” y el 0,9% del grupo “*on-label*” en el estudio de Win et al²⁵¹. El estudio de Flores et al²⁵⁸, con un seguimiento más largo de pacientes con SLP utilizados en indicaciones no aprobadas, describió una incidencia llamativamente alta, el 5% del total, fundamentalmente a expensas de la trombosis tardía y muy tardía demostrada, con una incidencia del 3,7%.

Sin embargo, otros trabajos señalan, que a pesar de que la incidencia de TS sea más alta fuera del uso aprobado, se trata de un porcentaje aceptable que no compromete la seguridad de los SLF²⁵⁴. Así, los

registros ARRIVE I y II, promovidos por la FDA y en los que se evaluó el comportamiento del SLP en una población no seleccionada de pacientes (con un 65% de indicaciones de uso “*off-label*”) describieron una incidencia acumulada de TS confirmada del 2,6%²⁵⁹. Esto es claramente más alto que la incidencia de TS en pacientes estables a los que se le realiza IPC (0% to 1,5%). Sin embargo, la incidencia se sitúa en el rango encontrado en otros estudios de “*all-comers*” (1,5% to 3,3%)^{120,255} y se corresponde con el 2,5 % de incidencia acumulada encontrada en la cohorte de SLP del estudio Bern-Rotterdam²⁶⁰.

En la actualidad existe suficiente evidencia científica que apoya el uso de los SLF en escenarios “*off-label*”, como el IAMCEST²⁶¹, la enfermedad multivascular¹⁰⁴ o la enfermedad del TCINP¹²⁰. Sin embargo, estos trabajos siguen subrayando el potencial riesgo de TS en estos contextos, sobre todo en lo que respecta a las TS muy tardías, y sobre todo en aquellos pacientes en los que coinciden más de una indicación de uso no aprobada²⁶².

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS:

La utilización de los de los SLZ en indicaciones de uso no aprobadas por la FDA (lo que se conoce como indicaciones de uso “*off-label*”) es tan eficaz y tan segura como su utilización según las indicaciones de uso aprobadas por la FDA (indicaciones “*on-label*”).

OBJETIVOS:

Los objetivos de esta tesis será evaluar los resultados del SLZ *Endeavor*® en el medio-largo plazo en una cohorte de pacientes no seleccionados en función de su indicación de uso: “*on-label*”, “*off-label*”, o no estudiada:

- en términos de seguridad: se valorará la incidencia de trombosis del *stent* y del fallo del dispositivo
- en términos de eficacia: se valorarán los eventos cardiacos mayores adversos, entre los que se incluyen muerte, infarto de miocardio o necesidad de revascularización del vaso tratado.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de diseño retrospectivo, no aleatorizado, realizado en dos centros nacionales: Hospital General Yagüe de Burgos y Hospital Universitario Fundación Alcorcón. El periodo de inclusión comprendió desde septiembre de 2003 a mayo de 2007.

3.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Incluimos todos los pacientes consecutivos tratados con el SLZ Endeavor® como único SLF. Los pacientes tratados con algún otro tipo de SLF fueron excluidos del estudio, pero no los pacientes tratados con SC en ese mismo procedimiento, o en procedimientos previos o posteriores.

Los procedimientos intervencionistas de revascularización se realizaron de acuerdo a las guías de actuación de IPC¹³⁰. La elección del tipo de *stent* implantado, el uso de inhibidores de los receptores de las glicoproteínas IIb/IIIa, así como la estrategia y tratamiento adoptados fueron elección del médico intervencionista responsable del caso.

La terapia antiagregante administrada se ajustó a las recomendaciones de las guías de actuación. Todos los pacientes recibieron una dosis de 100 mg de aspirina diarios, que se mantuvo de forma indefinida. Los pacientes que no tomaban clopidogrel antes de la angioplastia coronaria recibieron una dosis de carga de 300 a 600 mg, seguida de la dosis de 75 mg diaria durante los 12 meses tras el procedimiento intervencionista.

Los pacientes fueron clasificados en tres grupos, en función de la indicación de uso de la FDA, de acuerdo a la cual se implantó el SLZ Endeavor®. Los tres grupos fueron:

1.1.1. indicación de uso aprobada (*“on-label”*)

1.1.2. indicación de uso no aprobada (*“off-label”*)

1.1.3. indicación de uso no estudiada: representan aquellas indicaciones que no se han definido como ninguna de las dos anteriores

Los criterios de indicación de uso *“off-label”* fueron definidos por la FDA en Febrero de 2008 y son los siguientes:

- lesiones en vasos de diámetro inferior a 2,5 mm o superior a 3,5 mm

- longitud de la lesión superior a 27 mm
- presencia de enfermedad difusa o flujo sanguíneo pobre (TIMI \leq 2) distal a la lesión a tratar
- presencia de un trombo claramente visible, no resuelto en la lesión diana
- reestenosis intrastent
- tortuosidad severa a nivel de la lesión o en el segmento proximal a la misma
- lesiones en injertos de vena safena o arteriales

La indicación de uso no estudiada se definió como:

- *stents* múltiples solapados (más de 2)
- lesiones de tronco coronario izquierdo no protegido
- lesiones de localización ostial
- lesiones en bifurcación
- oclusiones crónicas totales

Los pacientes en los que se implantaron más de un SLZ en diferentes lesiones se clasificaron en el grupo “*off-label*” o en el grupo de indicaciones no estudiadas, si al menos un *stent* era implantado de acuerdo a estas indicaciones de uso.

3.3 DEFINICIONES DE LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos primarios del estudio fueron la incidencia de trombosis del *stent* y de fallo del dispositivo (FD).

La clasificación de TS se realizó de acuerdo a las recomendaciones del ARC¹⁷⁸:

- confirmada: se define como la presencia de confirmación angiográfica de TS (presencia de un trombo que se origina en el interior del *stent* o en los 5 mm proximal y distal al *stent*) y que se asocia a la presencia de al menos uno de los siguientes criterios en un periodo ventana de 48 horas: desarrollo agudo de síntomas de isquemia en reposo, nuevos cambios electrocardiográficos sugerentes de isquemia aguda o curva de elevación y descenso típico de marcadores de necrosis miocárdica; o en presencia de confirmación patológica de TS (evidencia de trombo reciente dentro del *stent* en la autopsia o por el examen de tejido tras la trombectomía). El hallazgo

accidental de la oclusión de un *stent* en ausencia de signos clínicos o síntomas no se considera TS confirmada (oclusión silente).

- probable: se define como aquella muerte de causa inexplicable en los primeros 30 días tras una IPC o en presencia de cualquier IM e isquemia aguda relacionada en el territorio del *stent* implantado sin confirmación angiográfica de TS en ausencia de otra causa obvia, independientemente del tiempo tras el procedimiento índice.
- posible: se define como muerte de causa inexplicable a partir del día 30 postimplante del *stent*.

La TS también se definió en base a criterios cronológicos:

- aguda: TS que ocurre en las primeras 24 horas tras el implante del *stent*
- subaguda: TS que ocurre desde las primeras 24 horas hasta el primer mes
- tardía: TS que tiene lugar después del primer mes hasta el primer año
- muy tardía: aquella que sucede después del primer año

El FD es considerado por la FDA como el objetivo óptimo para los estudios de *stents* coronarios ya que reúne todos los potenciales efectos adversos relacionados con el *stent* o con los procedimientos requeridos para implantar el *stent* en el vaso enfermo²⁶³. Además, este objetivo orientado específicamente a valorar la eficacia del dispositivo permite ajustar el potencial sesgo que se introduce cuando los pacientes que son considerados libres de TLR fallecen o presentan un IM antes fin del periodo de tiempo propio de los eventos de TLR¹⁷⁸.

El FD se define como el evento compuesto de muerte, IM o necesidad de revascularización de la lesión tratada²⁶⁴. Cada una de estas variables se definieron de la siguiente manera:

- Muerte: Todas las muertes se consideraron cardiacas salvo aquellas en las que había otra causa inequívoca .
- IM: Se definió IM en base a los criterios para definir IM del Academic Research Consortium (ARC).

Los IM en los estudios clínicos que valoran un dispositivo en el intervencionismo coronario pueden ocurrir en el periodo inmediatamente después del procedimiento como resultado del mismo o tiempo después, como resultado de un IM espontáneo o a complicaciones tardías en relación con el dispositivo o procedimientos posteriores de revascularización. La ARC propone un sistema de clasificación del IM²⁶⁵:

Clasificación	Criterios Biomarcador	Criterios adicionales
Periprocedimiento IPC	Troponina T>53 LSR o CPK-MB >3 LSR	Valor basal <LSR
Espontáneo	Troponina T>LSR o CPK-MB > LSR	
Muerte súbita	Muerte antes de obtener los biomarcadores o que se espera sean elevados	Síntomas que sugieren isquemia y alguno de lo siguiente: nueva elevación del ST o BCRI, trombo documentado por angiografía o autopsia
Reinfarto	Valor estable o decreciente en 2 muestras y un aumento del 20% de 3-6 horas tras la segunda muestra	Si los marcadores estaban subiendo o no se alcanza el pico, entonces no hay criterios para diagnosticar IM recurrente

TABLA 8. Adaptada del Global Task Force. LSR : límite superior de referencia, definido como el percentil 99 del intervalo normal de referencia. BCRI: bloqueo completo de rama izquierda.

Se establece el criterio de IM basado en la elevación de troponina o creatinquinasa MB, pero destaca la preferencia por la troponina en todos los casos. Tanto para la troponina como para la CPK-MB el límite superior del intervalo se define como el percentil 99 del rango normal. El periodo periprocedimiento incluye las primeras 48 horas tras la angioplastia.

- RLT: la revascularización de la lesión tratada se consideró clínicamente indicada si la angiografía en el seguimiento mostraba un diámetro de estenosis superior al 50% y si ocurría alguna de las siguientes circunstancias: (1) historia de angina de pecho recurrente presumiblemente en relación con el vaso tratado; (2) signos objetivos de isquemia en reposo (cambios en el electrocardiograma) o durante la prueba de esfuerzo (o equivalente), presumiblemente relacionado con el vaso tratado; (3) resultados anómalos de cualquier prueba funcional invasiva (por ejemplo, la reserva de flujo fraccional); (4) un porcentaje de estenosis superior al 70% incluso en ausencia de los signos o síntomas de isquemia anteriormente mencionados.

Los objetivos secundarios fueron la incidencia de ECMA, que incluían muerte, IM y RVT, y que fueron analizados separadamente. La RVT se definió como cualquier procedimiento de revascularización en el vaso tratado.

La recogida de datos en el seguimiento clínico se realizó en las entrevistas en consulta médica, mediante conversación telefónica o bien a partir del examen de los informes médicos. Se registró toda la información relevante respecto a los eventos clínicos, incluyendo la duración, cumplimiento y razones para la interrupción del tratamiento con la DTA (si pertinente).

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se presentan como medias \pm desviación estándar (DE) y las variables categóricas como frecuencias absolutas (frecuencia relativa,%). Las diferencias en las características basales entre los tres grupos fueron examinados en un análisis de varianza, o la prueba χ^2 -test para las variables continuas o categóricas.

Con el objeto de reducir los potenciales factores de confusión y el sesgo de selección inherentes en estudio observacional, desarrollamos una puntuación de propensión (PP). La PP se define como la probabilidad condicional de recibir el TRATAMIENTO dado un particular conjunto de variables de trasfondo (o PERFIL DE COVARIABLES). La PP es usada para reducir el sesgo de selección al proveer grupos iguales en esas covariables. En ese sentido se suele hablar del pareado de la PP como una estrategia de corrección cuasi-empírica recomendada para controlar los sesgos de selección en el proceso de estimación²⁶⁶. La PP complementa procedimientos basados en modelos y no es sustituto para ellos. Como la PP es la probabilidad $p(x)$ de que un participante del estudio sea asignado al grupo intervenido y no al grupo control dado un conjunto de características observadas [$P(T=1 | x)$], condicionado a este marcador, todas las covariables observadas pretratamiento son independientes del grupo asignado. De esta forma, es posible realizar comparaciones entre los grupos mediante uno de tres procedimientos que utilizan los valores de PP como método de ajuste. Estos son: estratificación, pareamiento y ajuste por modelos de regresión. Brevemente, el método de pareamiento se basa en la comparación de sujetos de ambos grupos con valores de PP similares entre ellos. Varios criterios se han planteado para llevar a cabo el pareamiento (discutidos en revisiones específicas). El método de estratificación busca agrupar sujetos con valores similares de PP en un número finito de estratos, para luego realizar un análisis estratificado convencional. Finalmente, una última aproximación al uso de la PP es considerarla como una variable de control al realizar un análisis de regresión. Esto permite incorporarla a un modelo logístico, de regresión múltiple, lineal generalizado o de supervivencia.

En este trabajo, la PP es la probabilidad de que un determinado paciente pertenezca al grupo de indicaciones “*on-label*” y fue calculada para cada paciente. La PP se consideró una variable de control de un análisis de regresión logística multivariable. Las variables seleccionadas para calcular este marcador fueron: sexo, historia familiar, enfermedad vascular periférica, hábito tabáquico actual, insuficiencia renal, tratamiento en diálisis, y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior a un 30%. Estas variables no fueron incluidas en el análisis final. La PP (media \pm DE) fue $0,35 \pm 0,07$ en el grupo “*on-label*”, $0,33 \pm 0,06$ en el grupo “*off-label*” y $0,34 \pm 0,07$ en el grupo de indicaciones no estudiadas. El ajuste se realizó por el método de máxima verosimilitud.

Para establecer el riesgo relativo de las variables FD, TS y ECMA se utilizaron análisis multivariantes de modelos de riesgos proporcionales de Cox. Además de la variable principal formadora de subgrupos, las variables candidatas predictoras consideradas en los análisis multivalentes han sido: duración del tratamiento con aspirina, duración del tratamiento con clopidogrel de 12 meses, duración de la DTA superior a 12 meses, tratamiento con inhibidores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa y urgencia del procedimiento. No se han incluido en los modelos multivariantes las siguientes variables: situación clínica de shock cardiogénico, por tener solo 4 casos y utilización del BCIAo, por tener 3 casos. En los modelos en donde la variable formadora de subpoblaciones fue pertenecer al grupo de indicaciones no estudiadas, algunas variables predictoras no se han contemplado porque impedían la convergencia de la matriz Hessiana de covariables. Todos los modelos se ajustaron por el factor de propensión.

Se desarrollaron 9 modelos diferentes de riesgos proporcionales derivados de multiplicar los 3 resultados por los 3 criterios diferentes para conformar las subpoblaciones a estudio (“*on-label*” vs “*off-label*” y no estudiadas, “*on-label*” vs “*off-label*” y “*on-label*” vs no estudiadas) para FD, TS y ECMA.

Se utilizó un contraste de no-inferioridad de las subpoblaciones para comparar los grupos de indicaciones “*off-label*” y no estudiadas con el grupo “*on-label*”. Se estableció un margen de no inferioridad teórico del riesgo relativo inferior a 1,3, que corresponde a un 30%. Se estableció la no-inferioridad si el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral no es superior a 1,3, lo cual es equivalente a establecer la no inferioridad si el límite superior del intervalo de confianza del 90% bilateral no es superior a 1,3. El límite de significación para el contraste de no-inferioridad unilateral se estableció en 0,1, asumiendo que el estimado puntual del índice de riesgo era inferior a 1,3, este límite de significación es equivalente al límite de significación de 0,05 para un contraste bilateral.

El riesgo relativo ajustado, los intervalos de confianza del 90% y los valores p se describen para los

factores predictores.

La probabilidad acumulada de los resultados (supervivencia libre) fue determinada de forma separada para las variables FD, TS y ECMA para los 9 modelos (“*on-label*” vs “*off-label*” y no estudiadas, “*on-label*” vs “*off-label*” y “*on-label*” vs no estudiadas) con el estimador del límite de producto Kaplan–Meier.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el *software* PASW ver18® (IBM Corporation).

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Desde septiembre de 2003 a mayo de 2007, 303 pacientes fueron tratados con SLZ como único SLF en los dos centros hospitalarios participantes. La edad media fue 66 ± 11 años, el 75% eran varones.

Los factores de riesgo coronario más prevalentes fueron la hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia (FIGURA 7):

- HTA: 184 pacientes (60,7%)
- Dislipemia: 144 pacientes (47,5%)
- Hábito tabáquico (Fumador/ exfumador): 120 pacientes (40%)
- DM: 123 pacientes (40,6%)
- Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica: 19 pacientes (6,3%)

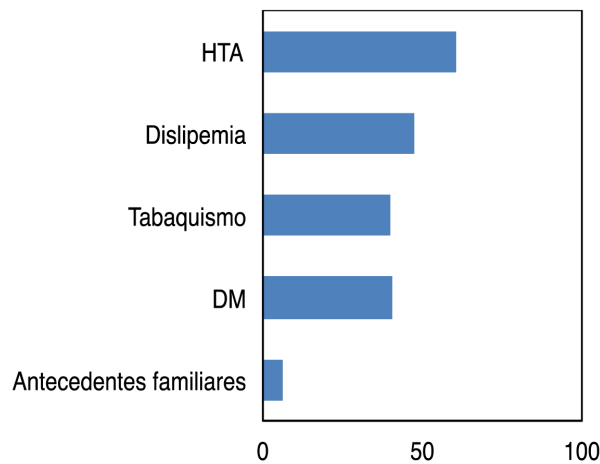


FIGURA 7. Factores de riesgo de la población a estudio.

Las indicaciones clínicas por las que se realizó el cateterismo diagnóstico a los pacientes fueron:

1. Angina estable: 68 pacientes.
 2. Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) sin elevación enzimática : 92 pacientes.
 3. SCASEST con elevación enzimática: 46 pacientes.
 4. Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST(SCACEST): 64 pacientes.
 5. Insuficiencia cardíaca/disfunción ventricular izquierda: 10 pacientes
 6. Otros: - Síncope:1 paciente.
- Alteraciones segmentarias de la contractilidad: 6 pacientes.

- Isquemia silente: 15 pacientes.

La indicación fue desconocida en 1 paciente.

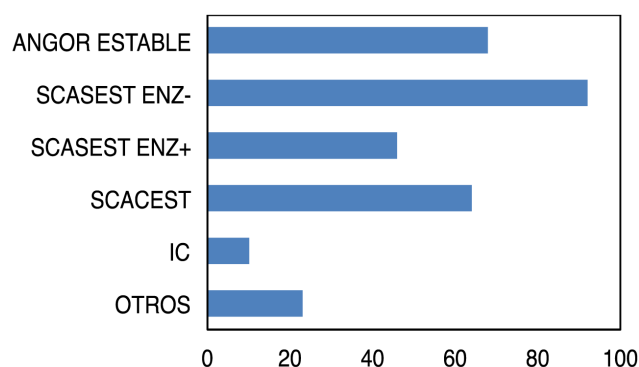


FIGURA 8. Indicaciones clínicas de la solicitud del cateterismo en la población de paciente.

4.2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA INDICACIÓN DE USO DEL SLZ

Los pacientes fueron clasificados en tres categorías en función de la indicación de uso del SLZ aprobadas por la FDA: 104 pacientes (34,3%) se incluyeron en el grupo “*on-label*”, 166 pacientes (54,7%) en el grupo “*off-label*”, y 33 pacientes (10,8%) en el grupo de indicaciones no estudiadas. Los criterios para incluir a los pacientes en estas tres categorías se describen en la siguiente tabla:

Indicaciones de uso	Pacientes, n(%)
"On-label"	104(34,3)
"Off-label"	166 (54,7)
Diámetro<2,5 mm	51 (30,1)
Diámetro>3,5 mm	5(2,4)
Longitud>27 mm	65(39,2)
Enfermedad difusa o TIMI≤2	81(48,5)
Trombo	19(11,4)
Reestenosis intrastent	16(9,6)
Tortuosidad severa	26(15,7)
Injerto venoso	3(1,8)
Injerto arterial	0
No estudiada	33(10,8)
>2 stents solapados	13(39,4)
TCINP	2(6,1)
Lesión ostial	9(27,3)
Bifurcación	16(48,5)
OCT	1(3)

TABLA 9. Criterios para incluir a la población de estudio en los 3 subgrupos de acuerdo a la indicación de uso del SLZ.

El criterio más frecuente para clasificar a los pacientes en el grupo de indicaciones de uso “*off-label*” fue la presencia de enfermedad coronaria difusa o un flujo coronario TIMI inferior o igual a 2; y el implante de *stents* en lesiones que comprometía una bifurcación el criterio más frecuente en el grupo de indicaciones no estudiadas.

Las características clínicas basales no fueron significativamente diferentes en los tres grupos de pacientes, tal y como muestra la siguiente tabla:

	“ <i>On-label</i> ” (104)	“ <i>Off-label</i> ” (166)	No estudiadas (33)	p
Sexo masculino (%)	78,8	73,5	72,7	Ns
Edad (años), media± DE	65,2±11,8	67,3±12	65,8±11,2	Ns
Antecedentes familiares (%)	8,7	4,2	9,1	Ns
HTA, (%)	61,5	59,6	63,6	Ns
DM, (%)	36,5	44	36,4	Ns
Dislipemia, (%)	44,2	49,4	48,5	Ns
Enfermedad vascular periférica, (%)	9,6	10,8	9,1	Ns
Tabaquismo (%)				
Actual	27,9	21,1	21,2	Ns
Pasado	21,2	12,7	21,2	Ns
Insuficiencia renal, creatinina>1,5 mg/dl	11,5	11,4	3,7	Ns
Creatinina, media± DE (mg/dl)	1,3±1,6	1,2±1	1±0,2	Ns
Diálisis, (%)	2,4	2	0	Ns
FEVI <30%, (%)	6,4	7,7	0	Ns
FEVI, media± DE (%)	54,3±11,6	55,2±12,5	60,7±9,6	0,069

TABLA 10. Características clínicas basales.

En lo que respecta a las características del procedimiento intervencionista, no hubo diferencias entre los tres grupo respecto a la presencia de shock cardiogénico, a la utilización del BCIAo, ni en la urgencia del procedimiento, pero sí la hubo respecto al uso de inhibidores de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa, que fue más alta en los grupos de indicaciones “*off-label*” y no estudiadas:

	“ <i>On-label</i> ” (104)	“ <i>Off-label</i> ” (166)	No estudiadas (33)	p
Shock cardiogénico, (%)	1,2	0,7	0	Ns
Urgencia, (%)				
Programado	77,9	70,9	69,7	Ns
Urgente	22,1	26,7	30,3	Ns
Emergente	0	2,4	0	Ns
Uso de inhibidores IIb/IIIa (%)	5,8	16,3	18,2	0,027
BCIAo (%)	1	1,2	0	Ns

TABLA 11. Características del procedimiento intervencionista.

4.3. RESULTADOS EN EL SEGUIMIENTO

El seguimiento se completó en el 99,7% de los pacientes (sólo en 1 de los 303 pacientes no fue posible conocer datos evolutivos). La duración media del seguimiento fue de 19,5 meses (intervalo 12 a 31,4).

4.3.1. DURACIÓN Y CUMPLIMIENTO DE LA DOBLE TERAPIA ANTIAGREGANTE

El tratamiento con la DTA se mantuvo los 12 meses recomendados en el 85,5% de los pacientes, con una duración media de 13,6 (1-30,6) meses en los 290 pacientes vivos en el momento de realizar el seguimiento. No hubo diferencias respecto a la duración media de tratamiento con aspirina, en el tratamiento con tienopiridinas ni en el tratamiento combinado de ambos fármacos entre los tres grupos de pacientes, tal y como refleja la siguiente tabla:

	Total: 290 p. vivos en el seguimiento	"On-label" (102)	"Off-label" (156)	No estudiadas (32)	p
Aspirina, n(%)					
Tiempo(meses)	19,2 ± 5,9	18,5 ± 5,1	19,7 ± 5,6	19,4 ± 7,5	Ns
Mediana	18,3 (1,0 - 36,1)	17,4 (7,4 - 31,4)	19,0 (3,0 - 30,5)	18,5 (1,0 - 36,1)	
Tienopiridinas, n(%)					
Tiempo(meses)	15,5 ± 5,3	15,5 ± 5,3	15,7 ± 5,1	15,1 ± 6,7	Ns
Mediana	13,5 (1,0 - 30,6)	13,5 (7,4 - 29,9)	14,2 (3,0 - 30,0)	13,3 (1,0 - 30,6)	
DTA>12meses	248 (85,5)	87 (85,3)	136 (87,2)	25 (78,1)	ns
Tiempo(meses)	15,4 ± 5,4	15,6 ± 5,3	15,6 ± 5,22	14,3 ± 6,9	ns
Mediana	13,6 (1,0 - 30,6)	13,5 (7,4 - 29,9)	14,2 (3,0 - 30,0)	12,9 (1,0- 30,6)	

TABLA 12. Duración media del tratamiento con la doble antiagregación plaquetaria.

En las siguientes gráficas se detalla el número de pacientes que mantuvieron, suspendieron definitiva o transitoriamente o que nunca tomaron aspirina o clopidogrel:

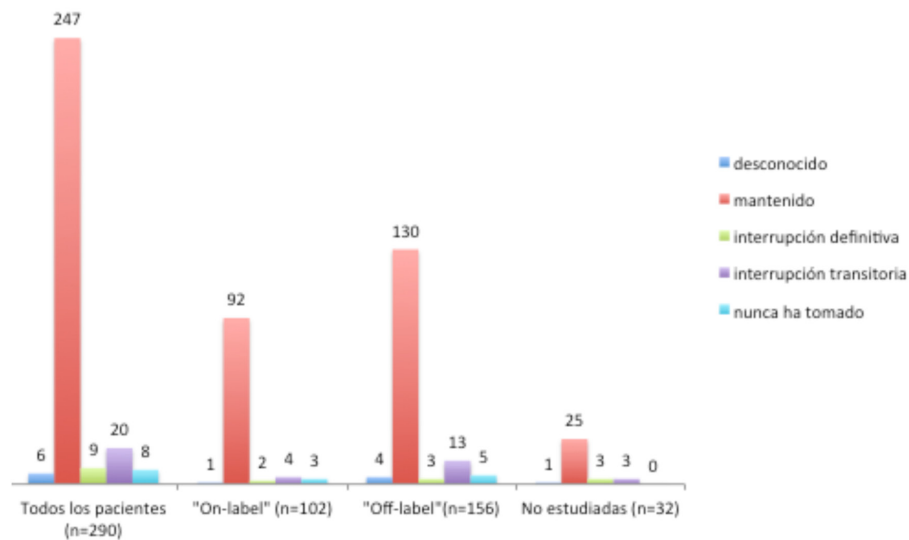


GRÁFICO 1. Adherencia al tratamiento con aspirina en todos los pacientes y en cada uno de los grupos del estudio.

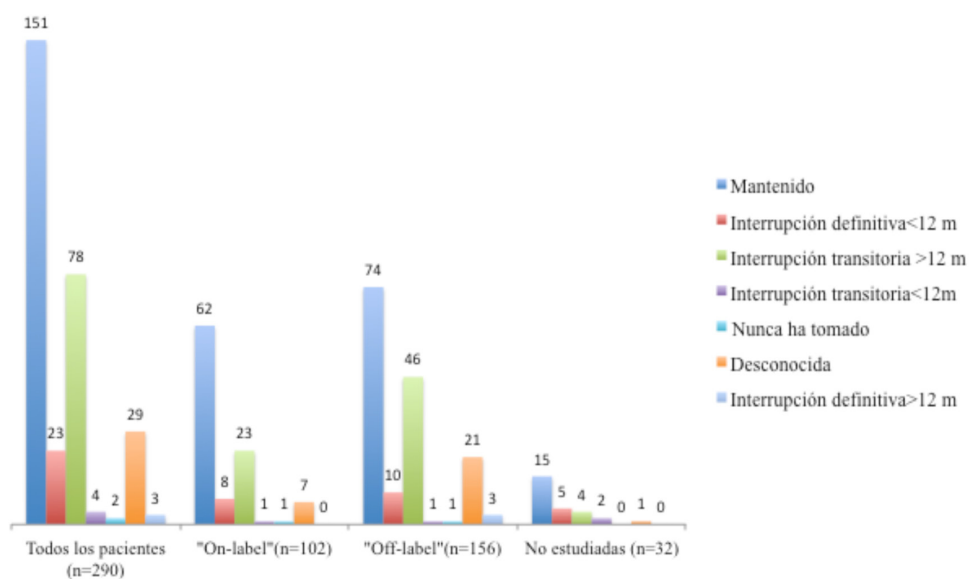


GRÁFICO 2. Adherencia al tratamiento con clopidogrel en todos los pacientes y en cada uno de los grupos del estudio.

4.3.2. OBJETIVOS PRIMARIOS: TROMBOSIS DEL STENT Y FALLO DEL DISPOSITIVO

4.3.2.1. INCIDENCIA DE TROMBOSIS DEL STENT

Durante el seguimiento, un total de 4 pacientes experimentaron TS confirmada: 2 pacientes pertenecientes al grupo de indicaciones “*off-label*” (los criterios para clasificar a los pacientes en este grupo fueron reestenosis intrastent en un paciente e intervencionismo sobre vaso inferior a 2,5 mm en el otro paciente), 1 paciente en el grupo de indicaciones “*on-label*” y 1 paciente en el grupo de indicaciones no estudiadas (criterio para incluir al paciente en este grupo: tratamiento de una bifurcación). Todos los pacientes eran varones y se trataron de procedimientos de carácter programado. Dos de las TS confirmadas tuvieron lugar de forma aguda (en las primeras 24 horas tras el implante) y los otros 2 casos tuvieron lugar de forma subaguda (ambos casos en el día 5 postimplante). No hubo ningún caso de TS confirmada tardía o muy tardía.

Desde el punto de vista de la presentación clínicas de la TS, 1 de los 4 casos (1 de los 2 pacientes del grupo “*off-label*”) presentó muerte cardiaca y los otros 3 pacientes sufrieron un IAMCEST.

No hubo ningún caso de TS probable, pero sí hubo 5 casos de TS posible: 4 casos en el grupo “*off-label*” y 1 caso en el grupo de indicaciones “*on-label*”. El paciente del grupo “*on-label*” tuvo el evento a los 7 meses tras el implante (TS tardía); 3 de los pacientes en el grupo “*off-label*” presentaron el evento de forma muy tardía (a los 12, 15, y 26 meses) y el otro paciente lo tuvo a los 5 meses (TS tardía).

La incidencia de TS no fue estadísticamente diferente en los 3 grupos de pacientes: 0,96% en el grupo “*on-label*”, 1,2% en el grupo “*off-label*”, y 3% en el grupo de indicaciones no estudiadas. La siguiente tabla resume el número de eventos y su cronología en cada uno de las subpoblaciones a estudio:

	“ <i>On-label</i> ” n(104), n(%)	“ <i>Off-label</i> ”, n(166), n(%)	No estudiadas(33), n(%)
Trombosis confirmada	1(0,96)	2 (1,2)	1 (3)
Aguda	0	1(50)	1 (100)
Subaguda	1(100)	1(50)	0
Tardía	0	0	0
Trombosis probable	0	0	0
Trombosis posible	1(0,96)	4 (2,4)	0
Tardía	1(100)	1(25)	
Muy tardía	0	3(75)	
Total	2	6	1

TABLA 13. Incidencia de TS.

4.3.2.2. RELACIÓN ENTRE TS Y EL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

De los 4 pacientes que presentaron TS confirmada, 1 de ellos (perteneciente al grupo de indicaciones “*on-label*”) no cumplió de forma adecuada el tratamiento con la DTA, ya que nunca tomó la aspirina; los otros 3 pacientes sí se encontraban bajo el tratamiento recomendado en el momento del evento, aunque como ya se ha mencionado ninguna de las TS tuvo lugar más allá de los 5 primeros días tras el implante del SLZ.

Respecto a las TS posibles, 3 de los 5 pacientes mantenían la DTA en el momento del evento, mientras que en 2 de ellos se desconoce el régimen de doble antiagregación que recibían hasta ese momento.

4.3.2.3. COMPARACIÓN DE LA VARIABLE TS EN LAS 3 SUBPOBLACIONES

El análisis de regresión de Cox no demostró la no-inferioridad de los grupos “*off-label*” y no estudiadas respecto al grupo de indicaciones “*on-label*”, tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Objetivo	Grupos	RR	Valores p de no-inferioridad *
Trombosis del stent			
	“ <i>on label</i> ” vs. “ <i>off label</i> ” + no estudiadas	1,257	0,593
	“ <i>on label</i> ” vs. “ <i>off label</i> ”	1,346	0,765
	“ <i>on label</i> ” vs. no estudiadas	1,579	0,887

TABLA 14. Análisis de regresión de Cox para la variable TS.

4.3.3. INCIDENCIA DE FALLO DEL DISPOSITIVO

La incidencia del objetivo primario combinado FD y la de sus componentes individuales se resumen en la siguiente tabla:

	“On-label”, n(104), n(%)	“Off-label”, n(166), n(%)	No estudiadas n(33), n(%)
Fallo del dispositivo (combinado)	8(7,7)	18(10,8)	1(3)
Muerte cardiaca	1(1)	10(6)	0
Infarto de miocardio	2(1,9)	2(1,2)	1(3)
RVT	7(6,7)	9(5,5)	1(3)

TABLA 15. Incidencia del objetivo primario.

4.3.3.1. COMPARACIÓN DE LA VARIABLE FD EN LAS 3 SUBPOBLACIONES

A pesar de que la incidencia de FD fue más alta en el grupo de indicaciones “off-label”, así como de sus componentes individuales muerte cardiaca y RVT, los estimadores puntuales del riesgo relativo están muy próximos a la unidad, lo que sugiere resultados similares en el seguimiento a largo plazo tanto del grupo de indicaciones “off-label” como del grupo de indicaciones no estudiadas, comparadas con el grupo de indicaciones “on-label”. Esto es lo que muestra el modelo del análisis de regresión de Cox para la variable FD del grupo “on-label” versus los grupos de indicaciones “off-label” y no estudiadas (ver tabla)

Factor	RR	90.0% IC para RR	
		Inferior	Superior
Puntuación de propensión	0,88	0,00	90,91
Edad	1,00	0,97	1,03
Duración de Aspirina	0,38	0,18	0,76
Clopidogrel >12 meses	0,38	0,08	1,70
DTA >12 meses	1,00	0,22	4,47
IIb/IIIa inhibidores	2,51	0,95	6,60
IPC urgente	2,41	0,93	6,21
Grupo*	1,06	0,51	2,23

* Significación de no inferioridad p=0.34

TABLA 16. Modelo de análisis de regresión de Cox para FD que compara el grupo indicaciones “on-label” versus los grupos de indicaciones “off-label” y no estudiadas

En el caso de la variable FD no se alcanza la significación de no-inferioridad para ninguno de los 3 modelos analizados:

Objetivo	Grupos	RR	Valores p de no-inferioridad *
Fallo del dispositivo			
	“on label” vs. “off label” + no estudiadas	1,068	0,341
	“on label” vs. “off label”	1,306	0,435
	“on label” vs. no estudiadas	0,398	0,465

TABLA 17. Análisis de regresión de Cox para la variable FD.

4.3.4. OBJETIVOS SECUNDARIOS

4.3.4.1. INCIDENCIA DE ECMA

La incidencia de ECMA se resume en la tabla 18. La supervivencia libre de eventos fue numéricamente más alta en el grupo de indicaciones “on-label” respecto a los grupos de indicaciones no aprobadas. Sin embargo, el porcentaje de ECMA fue similar en el grupo de indicaciones “on-label” y “off-label”.

	“On-label” n(104), n(%)	“Off-label”, n(166), n(%)	No estudiadas (33), n(%)
Libre de eventos	93(98,4)	143(86,7)	30(90,9)
Muerte no cardiaca	2(1,9)	4(2,4)	2(6,1)
RVT	7(6,7)	9(5,5)	1(3)
CRM	1(1)	0	0
ECMA	12(11,5)	19(11,5)	1(3)
ECMA+ muerte no cardiaca	14(13,5)	23(13,9)	3(9,1)
IM+ muerte cardiaca + TS	6(5,8)	13(7,9)	1(3)

TABLA 18. Incidencia de la variable ECMA.

4.3.4.2.COMPARACIÓN DE LA VARIABLE ECMA EN LAS 3 SUBPOBLACIONES

El análisis de regresión de Cox para la variable ECMA demostró que la indicación de uso no estudiada fue no-inferior a la indicación “on-label” (RR 0,225, 90% IC 0,04-1,26, p=0,092); sin embargo, los otros dos modelos (comparación entre indicación “off-label” vs “on-label” y “off-label” y no estudiadas vs “on-label”) no alcanzaron significación estadística, tal y como muestra la siguiente tabla:

Objetivo	Grupos	RR	Valores p de no-inferioridad *
ECMA			
	“on label” vs. “off label” + no estudiadas	0,689	0,1042
	“on label” vs. “off label”	0,829	0,257
	“on label” vs. no estudiadas	0,225	0,092

Tabla 19. Análisis de regresión de Cox para la variable ECMA.

4.4. DESCRIPTIVA DE SUPERVIVENCIA

Las curvas de Kaplan–Meier, mostradas como “1-probabilidad de supervivencia”, se presentan generalmente muy próximas. También se observa, como no podía ser de otra manera, que las medias de supervivencia de las subpoblaciones en comparación, son muy similares, con diferencias del orden de un mes. Debido al bajo número de eventos, no se puede establecer ni la mediana ni los cuartiles de supervivencia.

Las curvas de supervivencia para los modelos analizados del objetivo TS, FD y ECMA para la comparación entre las poblaciones “on-label” vs “off-label” y no estudiadas se muestran en las figuras 9,10 y 11:

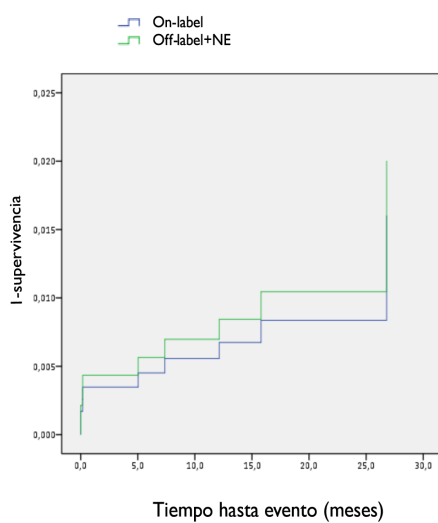


FIGURA 9. Curva de supervivencia para el objetivo primario Trombosis del stent.

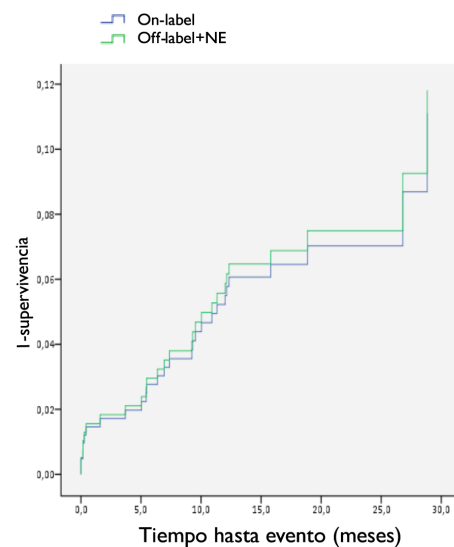


FIGURA 10. Curvas de supervivencia para el objetivo Fallo del dispositivo.

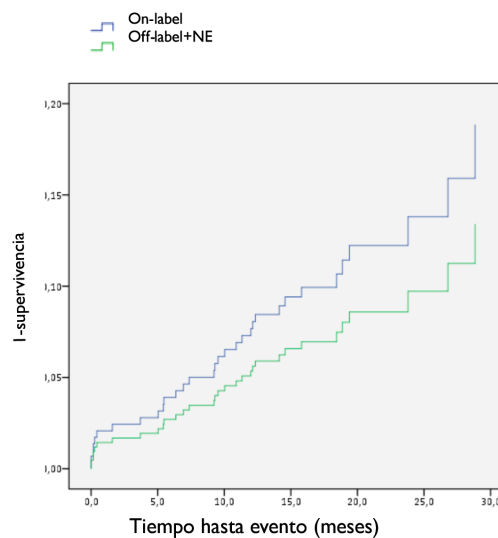


FIGURA 11. Curvas de supervivencia para el objetivo secundario ECMA.

4.5. OTROS HALLAZGOS COMPLEMENTARIOS

En el análisis multivariante la variable predictora que ha alcanzado la significación en alguno de los modelos ha sido el tratamiento continuado con AAS (para las variables principales FD y ECMA en los modelos “*on-label*” vs “*off-label*” y no estudiadas y “*on-label*” vs “*off-label*”). Sin embargo, la puntuación de propensión no ha sido nunca significativa. Otros factores potencialmente influyentes de la supervivencia no han resultado significativos en ningún modelo (no eran el objetivo del estudio). Su inclusión en los modelos está motivada para el ajuste de los datos.

5. DISCUSIÓN

En nuestro trabajo, investigamos los resultados a largo plazo de los pacientes tratados con SLZ como único SLF, de acuerdo a la indicación de uso del *stent* ("on-label", "off-label" o no estudiadas). En esta población no seleccionada, los principales hallazgos de nuestro estudio son los siguientes:

- En la práctica clínica habitual, en más de la mitad de los procedimientos de IPC en los que se implantó un SLZ se hizo en al menos una indicación "off-label" o en una indicación no estudiada.
- Las indicaciones de uso "off-label" y no estudiadas del SLZ representan una estrategia de tratamiento segura y efectiva, con tasas estadísticamente no diferentes de TS, FD y ECAM, comparadas con la utilización del SLZ en indicaciones de uso "on-label".
- En el seguimiento a largo plazo, la tasa de eventos cardiacos adversos con SLZ fue baja, comparada con los datos descritos para otros tipos de SLF.

5.1. FRECUENCIA DE LA UTILIZACIÓN "OFF-LABEL" Y NO ESTUDIADAS DE LOS SLF

En nuestro estudio, la frecuencia de utilización del SLZ en indicaciones "off-label" fue del 54,7% y del 10,8% en indicaciones no estudiadas. Estas proporciones son muy similares a las descritas en la literatura respecto al uso "off-label" de los SLF de primera generación, las cuales representan casi el 50% de todas las indicaciones de uso.

El primer estudio en el que se aborda el tema de las indicaciones "off-label" de los SLF fue el registro estadounidense *American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry* (NCDR)²⁵⁴. En este registro, el uso no aprobado supuso el 24% (49.757 de 206.733 procedimientos). El registro DEScover²⁵² (derivado del acrónimo inglés DES: *stents* liberadores de fármaco), incluyó 5.541 pacientes tratados con SLF, de los cuales el 47% fueron en indicaciones "off-label" o no estudiadas. En el estudio EVENT²⁵¹ (*Evaluation of drug eluting stents and ischemic events*), el uso no aprobado se describió en el 55% de los 3.323 pacientes con SLF. Todavía más alta fue la frecuencia de utilización de uso "off-label" en el estudio retrospectivo del grupo de Qasim²⁶⁷, que evaluó la incidencia de eventos intrahospitalarios y a largo plazo de 1.044 pacientes tratados con SLF, y en el que el porcentaje de utilización "off-label" se elevó al 65,1%.

Las diferencias encontradas en la literatura en la frecuencia del uso no aprobado de los SLF se deben a los diferentes criterios empleados para la definición del uso no aprobado de los SLF. En el NCDR se incluía únicamente el IAMCEST, la reestenosis del *stent*, las lesiones en injertos quirúrgicos y las OCT.

A diferencia de nuestro trabajo, en este estudio se consideraron indicación de uso "on-label" el implante de cualquier tamaño de *stent*, así como el implante solapado de *stents*. En el estudio DEScover²⁵² se utilizaron definiciones similares a las utilizadas en el registro NCDR, en el que los pacientes con IM fueron clasificados únicamente en función de las características angiográficas. Por otro lado, en el registro EVENT²⁵¹, el intervencionismo múltiple, las lesiones bifurcadas, las lesiones en injertos quirúrgicos, el IM, las OCT, el diámetro superior a 4 mm, las lesiones en el tronco coronario izquierdo y la FEVI inferior a 25% fueron los criterios utilizados. En este estudio el criterio "off-label" más frecuente fue el implante de más de 1 *stent* por lesión (59,1%), longitud de segmento tratado con *stent* superior a 36 mm (53,7%), y las lesiones en bifurcación (26%), porcentajes muy similares a los encontrados en nuestro trabajo, en el que los criterios "off-label" más frecuentes fueron la presencia de enfermedad coronaria difusa o flujo TIMI inferior a 2 (48,5%) y la longitud de *stent* superior a 27 mm (39,2%). En el trabajo de Qasim²⁶⁷ los criterios para considerar indicaciones "off-label" fueron la enfermedad del TCI, lesiones en bifurcaciones, lesiones ostiales, reestenosis intrastent de SC, OCT, lesiones de injertos arteriales o venosos, fracción de eyección <30% y el IM.

Es importante destacar que todas estas publicaciones citadas describen los resultados de la primera generación de SLF (SLS o SLP), pero no incluyen datos relativos a la utilización de SLZ.

5.2. SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA UTILIZACIÓN "OFF-LABEL" Y NO ESTUDIADAS DE LOS SLF

Los estudios anteriormente descritos en el apartado previo ponen de manifiesto resultados favorables de los SLF cuando se utilizan en indicaciones "off-label". Así, en el registro NCDR²⁵⁴, la incidencia de eventos adversos fue más baja de lo publicado previamente en modelos validados y la mortalidad global de los procedimientos en los que se utilizaron SLF fue del 0,6%; sin embargo, en este registro no se proporcionó información sobre la incidencia de TS. En el registro DEScover²⁵², la incidencia a los 30 días de muerte, TS y RVT fue significativamente más alta en el grupo de indicaciones "off-label" que en el grupo de indicaciones "on-label". Sin embargo, la tasa absoluta de eventos fue baja (1% incidencia del evento combinado en el grupo "on label" versus 2,5% y 1,6% en el grupo "off-label" y no evaluadas, respectivamente). Al año de seguimiento, el uso no aprobado de los SLF no se asoció con un mayor riesgo de un compuesto de muerte, IM y TS (riesgo relativo [RR] = 1,1; intervalo de confianza (IC) del 95%,

0,79-1,54) tras ajustar por edad, sexo, región geográfica, prioridad del procedimiento, antecedente de IAM, ICP previo, insuficiencia cardiaca, arteriopatía periférica, insuficiencia renal, diabetes, neumopatía, tabaquismo, número de vasos enfermos y lesiones «intentadas», uso de bloqueadores beta, clopidogrel o ticlopidina y complicaciones. En el estudio EVENT²⁵¹ el uso no aprobado de los SLF se relacionó con un mayor riesgo de un combinado de muerte, IM y RVT en comparación con el uso aceptado (RR = 2,16; IC del 95%, 1,74-2,67), tras ajustar por edad, sexo, peso, diabetes, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal y SCA la mortalidad global fue similar para los distintos tipos de indicaciones de uso de los SLF. En el trabajo de Qasim²⁶⁷, la principal conclusión fue que la utilización "off-label" de los SLF es segura y presumiblemente no se asocia a una mayor incidencia de TS, IM o muerte. Además, el análisis multivariado demostró que la indicación de uso "off-label" no era predictor de RVT u otros ECMA.

Sin embargo, la información pronóstica proporcionada por estos trabajos se ve limitada por el corto período de seguimiento, que se limita a 1 año tras el implante del *stent*. Resulta de especial interés por su largo período de seguimiento el estudio de Flores et al²⁵⁸, en el que se analiza el comportamiento del SLP en indicaciones de uso "off-label". El uso fuera de las indicaciones aprobadas supuso más de un 75% de la muestra. Con un seguimiento medio de 3 años, este trabajo muestra unos resultados mucho más desfavorables con un mayor riesgo de eventos adversos, ya sea de un combinado de muerte o IM o de un compuesto de muerte, IM o RVT de la cohorte "off-label" comparado con el uso aprobado del SLP, con una incidencia acumulada de TS del 3,8%. Estos resultados pueden deberse al perfil clínico más severo de los pacientes incluidos en el estudio o al propio uso del dispositivo SLP, pero ponen de manifiesto la heterogenicidad de los datos publicados respecto a la utilización "off-label" de los SLF. Con un seguimiento tan largo como el presentado en el estudio de Flores, nuestro trabajo presenta unos resultados similares respecto a la TS, con una incidencia de TS confirmada y probable en el grupo "off-label" del 3,6%.

5.3. DATOS CLÍNICOS DEL SLZ

Comparado con otros SLF de 1ª generación, el *stent Endeavor*® consiste en una plataforma de cromo-cobalto y un polímero de fosforilcolina que permite un recubrimiento endotelial completo y una recuperación de la reactividad vasomotora más rápida. Al contrario que otros SLF, sin embargo, esta elución tan rápida del zotarolimus (>95% en los primeros 14 días tras el implante) es probablemente la responsable de una mayor pérdida luminal. El comportamiento del SLZ ha sido evaluado en pacientes con

lesiones únicas de novo y enfermedad coronaria sintomática en cuatro estudios clínicos del programa ENDEAVOR (ENDEAVOR I⁶¹, ENDEAVOR II⁶³, ENDEAVOR III⁶⁴, ENDEAVOR IV⁶⁷).

La siguiente tabla resume los resultados del programa ENDEAVOR en el último año de seguimiento:

Stent/Estudio	N	Pérdida tardía intrastent a 8 meses (N)	RLT a 1 año	TLR	Δ del TLR del año al último seguimiento
Cypher SLS/ENDEAVOR III	113	0,15±0,34(94)	3,6	6,5 a los 5 años	2,8
Taxus SLP/ENDEAVOR IV	775	0,42±0,5(135)	3,3	6,0 a los 3 años	2,6
Endeavor SLZ/ENDEAVOR III	598	0,62±0,46(264)	5,9	7,5 a los 5 años	1,4
Endeavor SLZ/ENDEAVOR III	323	0,62±0,49(277)	6,5	8,1 a los 5 años	1,3
Endeavor SLZ/ENDEAVOR IV	773	0,67±0,49(142)	4,5	6,5 a los 3 años	1,9
Endeavor SLZ/datos del programa ENDEAVOR	2132	0,62±0,49(898)	5,4	6,7 a los 3 años	1,3

TABLA 20. Resultados de los estudios del programa ENDEAVOR. Valores expresados en media ± DE

Los resultados presentados en el programa ENDEAVOR describen el comportamiento del SLZ en pacientes seleccionados con lesiones de complejidad leve o moderada y por lo tanto no pueden ser extrapolados a pacientes de alto riesgo clínico o con lesiones de alta complejidad. Para poder conocer el comportamiento del stent Endeavor® en pacientes no seleccionados, se llevó a cabo el registro E-five⁷², en el que se incluyeron 8.318 pacientes tratados con el SLZ como único criterio de inclusión. En este registro se describió una tasa de ECAM del 1,7% a los 30 días y la RVT fue del 0,5%. El seguimiento de 2.116 pacientes a los 2 años mostró una tasa de ECAM del 8,5% con una incidencia de TS del 0,7% y de fallo del dispositivo del 7,9%, lo que muestra un incremento moderado de los eventos durante el segundo año de seguimiento, con sólo 11 eventos de RLT después del primer año.

En este registro se dividió a la población de estudio en dos grupos, en función del tipo de uso del SLZ: “estándar” y “ampliado”. Se incluyeron en el grupo “uso ampliado” si el SLZ se implantaba en las primeras 72 horas tras un IAM, lesiones largas (>27 mm), lesiones ostiales, lesiones en bifurcación, reestenosis intrastent, implante de stent multivaso, tortuosidad severa, lesiones en injertos de vena safena, TCI, vasos

pequeños (<2,5 mm), vasos grandes (>3,5 mm) e insuficiencia renal moderada o severa. Todo el resto de pacientes se incluyeron en el grupo “estándar”. La longitud media en el grupo “uso ampliado” fue significativamente más larga que en la cohorte estándar ($25,36 \pm 13,35$ mm vs. $20,71 \pm 7,77$ mm, $p < 0,001$) y una proporción más alta de lesiones tipo B2/C (67,8% vs. 46,6%, $P < 0,001$). En el seguimiento a los dos años, el uso “ampliado” se asoció a cifras más altas de eventos adversos que el grupo de uso “estándar”. Aunque numéricamente la cifra de muerte cardiaca fue más alta en el grupo “ampliado”, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (1,6% vs. 1,1%, $p = 0,536$).

En lo que respecta a la TS, en la cohorte del registro E-five solo hubo 2 TS muy tardías confirmadas y probables. Esta cifra tan baja de TS es consistente con la publicada en los estudios del programa ENDEAVOR, en los que se incluyeron pacientes y lesiones de menor complejidad. Tanto el grupo “estándar” como el “ampliado” presentaron pocos eventos de TS tardía y muy tardía (0% vs. 0,2% para 31–365 días y 0,2% vs. 0,11% para 366–730 días). Estos resultados son mejores que los descritos en otros registros de SLE, como el registro ARRIVE, en el que con una proporción similar de uso expandido, la TS confirmada y definitiva ocurrió en el 1,8% de los pacientes al primer año y en un 0,8% adicional en el segundo año de seguimiento²⁵⁹.

Otros estudios aleatorizados han incluido pacientes de mayor complejidad. El estudio SORT OUT III⁷⁰ (*Comparison of Zotarolimus-Eluting Stents and Sirolimus-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease*), estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, en el que se incluyeron 2.332 pacientes de 5 centros con alto volumen de IPC daneses. Los únicos criterios de exclusión en este estudio fueron la incapacidad para firmar el consentimiento informado, esperanza de vida inferior a un año, alergia al ácido acetil salicílico, clopidogrel, sirolimus, zotarolimus, o la participación en otro estudio aleatorizado. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento con SLZ o SLS. La recomendación para la DTA fue de 1 año, de acuerdo a las guías danesas de actuación.

Los resultados de este estudio mostraron un peor comportamiento en eficacia del SLZ respecto al SLP a los 9 y 18 meses. En el seguimiento a 3 años el SLS siguió siendo superior respecto a los ECAM, RVT y RLT. Sin embargo, los objetivos de seguridad (TS, IM y mortalidad) no fueron diferentes en ambos brazos de tratamiento. Además, y como observación novedosa, este estudio evidenció que el tratamiento con SLS se asociaba a un aumento del riesgo de TS muy tardía comparado con el SLZ. Además, el IR de 2,19 (5,2% diferencia absoluta de ECAM) a favor del SLS se redujo al 1,33 (2,8% diferencia absoluta de ECAM) en el seguimiento a los 3 años. De forma conjunta, estos resultados indican que la inferiori-

dad del SLZ comparado con el SLS, disminuye con el tiempo, resultado concordante con los resultados a 5 años del estudio ENDEAVOR III, en el que la progresión de ECAM fue significativamente más frecuente en los pacientes con SLS que en los pacientes tratados con SLZ. Por lo tanto, estos resultados subrayan la importancia del seguimiento a largo plazo en los estudios que evalúan el comportamiento de los SLE.

En este estudio, el implante de SLS se asoció a un riesgo muy alto de TS muy tardía, lo que sucedió en aproximadamente el 0,5% por año, comparado con ausencia de casos en el grupo de pacientes tratados con SLZ. Los SLZ y SLS utilizan diferentes polímeros para la elución de la droga, diferentes drogas y difieren respecto a la cinética de liberación de la misma. Estos factores podrían potencialmente explicar las diferencias observadas entre estos dos tipos de SLE. El SLZ libera el zotarolimus a través de un polímero de fosforilcolina, lo que se considera una alternativa no inflamatoria a otros polímeros, pero que tiene una tasa de liberación más rápida (en los primeros 14 días postimplante). En comparación con el SLS, el SLZ se asoció de forma experimental a un mayor grado de inflamación en la pared vascular tratada a los 30 días, pero menos inflamación a los 6 meses. De acuerdo con estos resultados experimentales, estudios patológicos en humanos han demostrado que el SLS se asocia con hipersensibilidad localizada en los *struts* en el seguimiento a largo plazo. Es más, la evaluación del SLZ y SLS con ecografía intravascular demostró que el SLZ induce una cobertura intimal más uniforme y completa de los *struts* en el seguimiento realizado a los 8 meses²⁶⁸, lo cual parece ser el factor protector frente a la TS muy tardía. Los datos clínicos del SORT OUT III se añaden a estos hallazgos experimentales, patológicos y de ecografía intravascular al confirmar una reducción del riesgo de TS muy tardía asociado al uso del SLZ. El alto riesgo de TS en el seguimiento a corto plazo descrito en este y otros estudios parece responder a la rápida elución del zotarolimus, mientras que la alta tasa de TS muy tardía del SLS puede deberse a la reacción de hipersensibilidad en los *struts* relacionado con el polímero.

La reducción de la RLT fue la principal razón para la inferioridad del SLZ respecto al SLS. La reducción absoluta fue del 4,0% al año de seguimiento y del 2,9% a los 3 años. Desde un punto de vista clínico, la RLT es causado por TS o por reestenosis intrastent. Los datos angiográficos indican un desarrollo potencial de la reestenosis intrastent entre los 6 y los 24 meses tras el implante de SLS. Sin embargo, la principal explicación para una menor diferencia entre SLZ y SLS a los 3 años, fue en este estudio el aumento del riesgo de TS muy tardía en el grupo de SLS, mientras que la revascularización guiada por isquemia de la reestenosis intrastent varió solo numéricamente pero no de forma significativa entre los

dos grupos a los 12 meses.

El estudio PROTECT fue diseñado específicamente para detectar diferencias en TS entre dos tipos de SLF con distinto diseño respecto a plataforma, droga y polímero. El estudio PROTECT (*Patient Related Outcomes with Endeavor versus Cypher stenting Trial*)²⁶⁹ es un estudio aleatorizado, multicéntrico, de gran tamaño muestral (n= 8.791), representativo de la práctica clínica habitual, con criterios de inclusión poco restrictivos, lo que condiciona una población a estudio de complejidad moderada. Planteó una hipótesis de superioridad del SLZ frente al SLS respecto a la TS confirmada o probable a los 3 años, basada en la diferente respuesta fisiopatológica a la droga y al polímero de ambos tipos de SLF. A pesar de su diseño pragmático y simplista comparado con otros estudios, en el estudio PROTECT, el tamaño muestral permitió evaluar separadamente objetivos de eficacia y de seguridad. Además, la revascularización fue guiada clínicamente y no por criterios puramente angiográficos.

No hubo diferencias en el objetivo primario (TS confirmada o probable a los 3 años) entre SLZ y SLS, ni en la tasa de muerte e IM. El SLZ redujo el riesgo de TS confirmada y el SLS redujo el riesgo de TVR. Sin embargo, la tasa de TS confirmada o definitiva, ECAM y RVT fueron bajas en ambos grupos a los 3 años de seguimiento.

La tasa de TS para el SLZ se ajustó a la cifra esperada (esperada 1,5%; observada 1,4%), mientras que la tasa del SLS fue más baja de la anticipada (esperada 2,5%; observada 1,8%). En el estudio PROTECT no se encontraron diferencias significativas en las tasas de TS confirmada o probable en el contexto clínico terapéutico actual a los 3 años, ya que la potencia del estudio no era la necesaria para detectar una reducción del riesgo del 20% de TS confirmada o probable. Este resultado no puede explicarse por una población seleccionada potencialmente menos compleja, ya que esto habría afectado a los dos grupos. Este hallazgo puede deberse a un uso más común de la DTA en ambos grupos comparado con otros estudios previos con SLS. Dada la enorme importancia de la manifestación clínica de la TS (generalmente IM o muerte), cualquier disminución tiene relevancia clínica.

Es interesante que el patrón temporal de presentación de la TS fue diferente en los dos dispositivos. Ambos tipos de *stents* tuvieron la misma incidencia de TS precoz, SLS tuvo menos TS tardías, pero más TS muy tardías (confirmadas o probables) que el SLZ. La alta incidencia de TS tardía en el SLZ se debió a una alta incidencia de TS probable. En el grupo de pacientes tratados con SLS, la alta incidencia de TS muy tardía se debió a un aumento en la incidencia de TS confirmada.

Es clínicamente relevante la baja incidencia de TS confirmada en el grupo de SLS entre los primeros 30

días y el año (4 eventos) cuando el uso de la DTA era superior al 85%, y un aumento de 3 veces la tasa de TS confirmada o definitiva cuando el uso de la DTA bajo a menos de un 40%. En el grupo de SLZ, la incidencia de TS confirmada anual se redujo a la mitad independientemente del régimen de DTA, lo que sugiere que el uso de la DTA tiene diferente relevancia clínica dependiendo del tipo de SLF. Además, también se describió un aumento de la TS confirmada a los 3 años en los SLS, el objetivo trombótico más específico.

El análisis realizado al año versus el análisis del primer al tercer año comparó los dos dispositivos bajo un régimen de DTA alto (>80%) versus bajo (<40%) respectivamente, y mostró de manera consistente una incidencia aumentada de eventos muy tardíos en el grupo de SLS, lo que sería consistente con una propensión aumentada de TS muy tardía debido a un retraso en la endotelización de este dispositivo. Un patrón similar de eventos ha sido descrito en el seguimiento a largo plazo de estudios que comparaban SLS con SC. A los 3 años, y en el periodo de 1 a 3 años (el periodo de bajo uso de la DTA), los principales objetivos clínicos de seguridad (compuesto de muerte y MI extenso) siguieron curvas paralelas a las de los eventos trombóticos confirmados.

Por lo tanto, en este estudio en el que se comparó la incidencia de TS de dos SLF de distintas características de endotelización, no se encontró evidencia de superioridad del SLZ frente al SLS en las tasas de TS confirmadas y probables a los 3 años, siendo éstas más bajas de lo esperado. Sin embargo, el análisis preespecificado por tiempo sugiere que la diferencia aumenta con el tiempo. Las diferencias entre ambos dispositivos se objetivaron entre el primer y tercer año, cuando el uso de la DTA era más bajo, lo que sugiere un importante papel del uso de la DTA. Por lo tanto, la información respecto a la tasa de TS de un determinado SLF tiene que interpretarse con cuidado y siempre teniendo en consideración la duración de la DTA y del seguimiento.

En nuestro trabajo, en el que se incluyó como en el estudio PROTECT una población de gran complejidad clínica y angiográfica, la incidencia de TS confirmada fue de 1,32%, con un total de 4 pacientes que experimentaron TS confirmada: 2 pacientes pertenecientes al grupo de indicaciones “*off-label*”, 1 paciente en el grupo de indicaciones “*on-label*” y 1 paciente en el grupo de indicaciones no estudiadas. A diferencia de lo descrito en el estudio PROTECT, no hubo ningún caso de TS confirmada tardía o muy tardía. Dos de las TS confirmadas tuvieron lugar de forma aguda (en las primeras 24 horas tras el implante) y los otros 2 casos tuvieron lugar de forma subaguda (ambos casos en el día 5 postimplante). De los 4 pacientes que presentaron TS confirmada, 1 de ellos (perteneciente al grupo de indicaciones “*on-label*”) no cumplió de forma adecuada el tratamiento con la DTA, pero los otros 3 pacientes sí se

encontraban bajo el tratamiento recomendado en el momento del evento, aunque como ya se ha mencionado ninguna de las TS tuvo lugar más allá de los 5 primeros días tras el implante del SLZ. Tampoco se registró ningún caso de TS probable, pero sí hubo 5 casos de TS posible: 4 casos en el grupo “*off-label*” y 1 caso en el grupo de indicaciones “*on-label*”. El paciente del grupo “*on-label*” tuvo el evento a los 7 meses tras el implante (TS tardía); 3 de los pacientes en el grupo “*off-label*” presentaron el evento de forma muy tardía (a los 12, 15, y 26 meses) y el otro paciente lo tuvo a los 5 meses (TS tardía). 3 de los 5 pacientes mantenían la DTA en el momento del evento, mientras que en 2 de ellos se desconoce el régimen de doble antiagregación que recibían hasta ese momento.

A pesar de que en los estudios previamente descritos la población a estudio refleja la práctica clínica habitual y no son pacientes seleccionados, no hay datos en la literatura sobre el comportamiento de la primera generación de SLZ dependiendo de su indicación de uso. En el presente trabajo, con una mediana de seguimiento de 19,5 meses, la tasa de supervivencia libre de eventos en el grupo de indicaciones “*on-label*” fue del 98,4%, el FD del 7,7%, la TS confirmada fue del 0,96% y la TS posible tardía fue del 0,96%. Todos estos resultados son comparables a los datos previamente publicados respecto al uso de los SLF. El uso “*off-label*” se asoció a una incidencia numéricamente más alta de FD (10,8%), TS confirmada (1,2%), probable (1,2%) y posible (2,4%). Aunque no pudimos demostrar la hipótesis de no-inferioridad de las indicaciones de uso “*off-label*” y no estudiadas comparadas con el uso “*on-label*”, todos los estimadores puntuales de riesgo están muy cercanos a la unidad, incluso algunos por debajo de la unidad, lo que claramente indica que las tres subpoblaciones se comportan de manera muy similar en términos de supervivencia y de eventos adversos. Las posibles explicaciones para no alcanzar los criterios de significación estadística podrían ser:

- 1) un tamaño muestral pequeño (nuestro cálculos demuestran que hubiéramos necesitado una población 8 veces mayor para probar nuestra hipótesis)
- 2) un período de seguimiento insuficiente
- 3) la baja incidencia de eventos adversos

5.4. NUEVA GENERACIÓN DEL SLZ

En la actualidad, el interés se centra en saber si la nueva generación del SLZ se asocia a un riesgo más bajo de TS tardía que los SLF de primera generación. En el año 2007, Medtronic introdujo una nueva

versión del SLZ llamada Endeavor Resolute®. La principal diferencia entre el *stent Endeavor Resolute®* y el *stent Endeavor®* radica en el polímero. El *stent Endeavor Resolute®* *stent* utiliza un polímero denominado BioLinx™, que representa el primer polímero diseñado específicamente para un SLF. Este polímero lo conforma un compuesto de tres polímeros diferentes: uno hidrofílico C19; uno de pirrolidinona-polivinilo soluble en agua (PVP); y un polímero hidrofóbico C10. Cada uno de estos tres polímeros reacciona de forma diferente con el zotarolimus. El polímero C10 se enlaza a la droga de manera estrecha para permitir una difusión prolongada del fármaco. El polímero C19 permite una liberación rápida y el polímero de polivinilo permite tanto una liberación rápida inicial como una posterior liberación prolongada. De forma combinada, estos tres polímeros permiten una liberación gradual más controlada del zotarolimus a lo largo de un período de tiempo más largo. A pesar de que la concentración del zotarolimus no varía (1,6 microgramos/ mm² de la superficie del *stent*), al menos el 85% se libera en los primeros 60 días tras el implante, mientras que el resto de la droga se libera en su totalidad en 180 días.

Los datos clínicos sobre el comportamiento del *stent* que incluyen un mayor número de pacientes son los del estudio Resolute All Comers²⁷⁰, en el que se describe una tasa de ECAM, RVT y RLT a los 12 meses de 8,7%, 4,2% y 3,9%, respectivamente. La tasa de TS confirmada, posible y probable fue del 2,3%. Es interesante destacar que en este estudio la indicación de uso “*off-label*” ocurrió en el 67% de los pacientes, lo que claramente refleja que la población incluida es de mayor complejidad de la que generalmente es incluida en los estudios aleatorizados. A pesar de que estos datos muestran un comportamiento favorable del *stent Endeavor Resolute®*, incluso en escenarios complejos, todavía no está demostrado que esta nueva versión del SLZ sea claramente superior a la primera generación.

Un estudio publicado recientemente analizó el comportamiento del SLZ Resolute® en función de su indicación de uso²⁷¹. Con una población de 370 pacientes y un seguimiento medio de 17 meses, el 86,3% de los pacientes presentaron una indicación de uso “*off-label*”. De manera similar a los resultados de nuestro trabajo, las tasas de ECAM, muerte, RVT e IM no fueron significativamente diferentes entre la indicación de uso “*on-label*” y la “*off-label*”, por lo que se concluyó que el uso “*off-label*” no representó un factor de riesgo independiente de ECAM.

6. CONCLUSIONES

1. En una población no seleccionada, más de la mitad de los SLZ son implantados en una indicación de uso “*off-label*”.
2. Las complicaciones cardíacas y no cardíacas fueron numéricamente más altas en la indicación de uso “*off-label*”, lo cual sugiere que la utilización del SLZ en indicaciones de uso “*off-label*” y no aprobadas aumenta el riesgo de eventos adversos respecto a la utilización de los SLZ en indicaciones aprobadas. Sin embargo, no se ha podido demostrar diferencias significativas entre los distintos grupos de indicaciones de uso.
3. En nuestra población a estudio, el implante de SLZ en escenarios complejos fue factible y se acompañó de una tasa de eventos adversos razonablemente baja.

7. REFERENCIAS

1. Gruetzig AR. Translumination dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978;263.
2. Detre K HR, Kelsey S, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. *N Engl J Med* 1988; 318: 265-88.
3. Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, Hacker JA, Topol EJ. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:926-35.
4. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-6.
5. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992; 85:916-27.
6. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991; 324:13-7.
7. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:489-95.
8. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.
9. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:1247-54.
10. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2006; 354:483-95.
11. Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC, Robinson KA, Anderberg KA, King SB, 3rd. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:467-74.
12. Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS. Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents--quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1166-74.
13. Moliterno DJ. Healing Achilles--sirolimus versus paclitaxel. *N Engl J Med* 2005; 353:724-7.
14. Bauters C, Hubert E, Prat A, et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1291-8.
15. Takebayashi H, Mintz GS, Carlier SG, et al. Nonuniform strut distribution correlates with more neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 110:3430-4.
16. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STREO) trial. *Circulation* 2001; 103:2816-21.
17. Martin DM, Boyle FJ. Drug-eluting stents for coronary artery disease: a review. *Med Eng Phys* 2011 33:148-63.
18. Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest* 1996; 98:2277-83.
19. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103:192-5.
20. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:S1-42.
21. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, 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.

22. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349:1315-23.
23. Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Jr., et al. Two-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: results from the Sirolimus-Eluting Stent in de Novo Native Coronary Lesions (SIRIUS) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1350-5.
24. Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Jr., et al. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1488-97.
25. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:937-48.
26. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356:989-97.
27. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
28. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356:998-1008.
29. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356:1030-9.
30. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009; 119:3198-206.
31. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 2004; 109:1366-70.
32. Serruys PW, Ong AT, Morice MC, et al. Arterial Revascularisation Therapies Study Part II - Sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroIntervention* 2005; 1:147-56.
33. Daemen J, Kukreja N, van Twisk PH, et al. Four-year clinical follow-up of the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital registry. *Am J Cardiol* 2008; 101:1105-11.
34. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1093-101.
35. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, 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.
36. Di Lorenzo E, De Luca G, Sauro R, et al. The PASEO (PaclitAxel or Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare Metal Stent in Primary Angioplasty) Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:515-23.
37. Ong AT, Serruys PW, Aoki J, et al. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1135-41.
38. Daemen J, Tsuchida K, Stefanini GG, et al. Two-year clinical follow-up of the unrestricted use of the paclitaxel-eluting stent compared to the sirolimus-eluting stent as part of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *EuroIntervention* 2006; 2:330-7.

39. Turco MA, Ormiston JA, Popma JJ, et al. Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Liberte stent in de novo lesions: the pivotal TAXUS ATLAS trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1676-83.
40. Raber L, Wohlwend L, Wigger M, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the Sirolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization LATE trial. *Circulation* 2011; 123: 2819-28, 6 p following 28.
41. Schomig A, Dibra A, Windecker S, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1373-80.
42. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1283-8.
43. Kereiakes DJ, Cox DA, Hermiller JB, et al. Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy. *Am J Cardiol* 2003; 92:463-6.
44. Aoki J, Abizaid AC, Ong AT, Tsuchida K, Serruys PW. Serial assessment of tissue growth inside and outside the stent after implantation of drug-eluting stent in clinical trials. - Does delayed neointimal growth exist? *EuroIntervention* 2005; 1:235-55.
45. Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, et al. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2:339-47.
46. Garg S, Serruys P, Onuma Y, et al. 3-year clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT II trial (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:1190-8.
47. Applegate RJ, Yaqub M, Hermiller JB, et al. Long-term (three-year) safety and efficacy of everolimus-eluting stents compared to paclitaxel-eluting stents (from the SPIRIT III Trial). *Am J Cardiol* 2011; 107:833-40.
48. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1663-74.
49. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010; 375:201-9.
50. Park KW, Chae IH, Lim DS, et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1844-54.
51. Bridges J, Cutlip D. Advances in drug eluting stents - focus on the Endeavor((R)) zotarolimus stent. *Med Devices (Auckl)* 2009; 2: 1-8.
52. Lewis AL, Tolhurst LA, Stratford PW. Analysis of a phosphorylcholine-based polymer coating on a coronary stent pre- and post-implantation. *Biomaterials* 2002; 23:1697-706.
53. Whelan DM, van der Giessen WJ, Krabbendam SC, et al. Biocompatibility of phosphorylcholine coated stents in normal porcine coronary arteries. *Heart* 2000; 83:338-45.
54. Malik N, Gunn J, Shepherd L, Crossman DC, Cumberland DC, Holt CM. Phosphorylcholine-coated stents in porcine coronary arteries: in vivo assessment of biocompatibility. *J Invasive Cardiol* 2001; 13:193-201.
55. Garcia-Touchard A, Burke SE, Toner JL, Cromack K, Schwartz RS. Zotarolimus-eluting stents reduce experimental coronary artery neointimal hyperplasia after 4 weeks. *Eur Heart J* 2006; 27:988-93.

56. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109:701-5.
57. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, et al. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:333-42.
58. Awata M, Nanto S, Uematsu M, et al. Angioscopic comparison of neointimal coverage between zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:789-90.
59. Kim JS, Jang IK, Fan C, et al. Evaluation in 3 months duration of neointimal coverage after zotarolimus-eluting stent implantation by optical coherence tomography: the ENDEAVOR OCT trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:1240-7.
60. Kim JW, Seo HS, Park JH, et al. A prospective, randomized, 6-month comparison of the coronary vasomotor response associated with a zotarolimus- versus a sirolimus-eluting stent: differential recovery of coronary endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1653-9.
61. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, et al. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial. *EuroIntervention* 2005; 1:157-64.
62. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, Kay IP, Muller D, Cutlip DE. Five-year clinical follow-up after implantation of the Endeavor zotarolimus-eluting stent: ENDEAVOR I, first-in-human study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74:989-95.
63. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006; 114:798-806.
64. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2440-7.
65. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. Long-term follow-up of the randomised controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the zotarolimus-eluting driver coronary stent in de novo native coronary artery lesions: five year outcomes in the ENDEAVOR II study. *EuroIntervention* 2010; 6:562-7.
66. Kandzari DE, Mauri L, Popma JJ, et al. Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. 5-year follow-up of the ENDEAVOR III (A Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:543-50.
67. Leon MB, Mauri L, Popma JJ, et al. A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:543-54.
68. Leon MB, Nikolsky E, Cutlip DE, et al. Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:1043-50.
69. Park DW, Kim YH, Yun SC, et al. Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization: the ZEST (comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-eluting stent with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stent for coronary lesions) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1187-95.
70. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting co-

- ronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2010; 375:1090-9.
71. Lotan C, Meredith IT, Mauri L, Liu M, Rothman MT. Safety and effectiveness of the Endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice: 12-month data from the E-Five registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:1227-35.
 72. Meredith I, Rothman M, Erglis A, Parikh K, Lotan C. Extended follow-up safety and effectiveness of the Endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice: two-year follow-up from the E-Five Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77:993-1000.
 73. Rivero F, Moreno R, Barreales L, et al. Lower levels of in-stent late loss are not associated with the risk of stent thrombosis in patients receiving drug-eluting stents. *EuroIntervention* 2008;4:124-32.
 74. Camenzind E, Wijns W, Mauri L, et al. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1396-405.
 75. Pocock SJ, Lansky AJ, Mehran R, et al. Angiographic surrogate end points in drug-eluting stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:23-32.
 76. Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. *Circulation* 2005; 111:3435-42.
 77. Ellis SG, Popma JJ, Lasala JM, et al. Relationship between angiographic late loss and target lesion revascularization after coronary stent implantation: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1193-200.
 78. Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *Jama* 2006; 295:895-904.
 79. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:584-9.
 80. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:528-35.
 81. Corpus RA, George PB, House JA, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:8-14.
 82. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama* 2002; 287:2570-81.
 83. Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRolImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004; 109:2273-8.
 84. Baumgart D, Klauss V, Baer F, et al. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1627-34.
 85. Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J* 2007; 28:1946-52.
 86. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, et al. Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus: pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:708-15.

87. Frobert O, Lagerqvist B, Carlsson J, Lindback J, Stenestrand U, James SK. Differences in restenosis rate with different drug-eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: a report from the SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1660-7.
88. Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005; 112:2175-83.
89. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, et al. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2007; 28:26-32.
90. Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. A randomized comparison of sirolimus- versus Paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:727-33.
91. Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. A randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus: 4-year clinical outcomes of DES-DIABETES (drug-eluting stent in patients with DIABETES mellitus) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:310-6.
92. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353:663-70.
93. Stettler C, Allemann S, Wandel S, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *Bmj* 2008; 337:a1331.
94. Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, et al. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents. 2-year follow-up from the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:19-25.
95. Grube E, Chevalier B, Guagliumi G, et al. The SPIRITV diabetic study: a randomized clinical evaluation of the XIENCEV everolimus-eluting stent vs the TAXUS Liberte paclitaxel-eluting stent in diabetic patients with de novo coronary artery lesions. *Am Heart J* 2012; 163:867-75 e1.
96. Kirtane AJ, Patel R, O'Shaughnessy C, et al. Clinical and angiographic outcomes in diabetics from the ENDEAVOR IV trial: randomized comparison of zotarolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:967-76.
97. Jensen LO, Maeng M, Thayssen P, et al. Late lumen loss and intima hyperplasia after sirolimus-eluting and zotarolimus-eluting stent implantation in diabetic patients: the diabetes and drug-eluting stent (DiabeDES III) angiography and intravascular ultrasound trial. *EuroIntervention* 2011; 7:323-31.
98. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *Bmj* 2012; 345:e5170.
99. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:432-40.
100. Banning AP, Westaby S, Morice MC, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1067-75.
101. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2375-84.
102. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2005; 366:914-20.

103. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-20.
104. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120:2271-306.
105. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-619.
106. Park DW, Park SW, Park KH, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2006; 98:352-6.
107. Ong AT, Hoyer A, Aoki J, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:947-53.
108. Tolleson TR, Newby LK, Harrington RA, et al. Frequency of stent thrombosis after acute coronary syndromes (from the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY trials). *Am J Cardiol* 2003; 92:330-3.
109. Finn AV, Nakazawa G, Kolodgie F, Virmani R. Drug eluting or bare metal stent for acute myocardial infarction: an issue of safety? *Eur Heart J* 2009; 30:1828-30.
110. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113:2803-9.
111. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2193-204.
112. Tebaldi M, Arcozzi C, Campo G, Percoco G, Ferrari R, Valgimigli M. The 5-year clinical outcomes after a randomized comparison of sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1900-1.
113. Spaulding C, Teiger E, Commeau P, et al. Four-year follow-up of TYPHOON (trial to assess the use of the CYPHer sirolimus-eluting coronary stent in acute myocardial infarction treated with Balloon angioplasty). *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:14-23.
114. Kukreja N, Onuma Y, Garcia-Garcia H, Daemen J, van Domburg R, Serruys PW. Primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: long-term outcome after bare metal and drug-eluting stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; 1:103-10.
115. Vink MA, Dirksen MT, Suttorp MJ, et al. 5-year follow-up after primary percutaneous coronary intervention with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a follow-up study of the PASSION (Paclitaxel-Eluting Versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:24-9.
116. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, et al. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2012; 172:611-21; discussion 21-2.
117. Sabaté M, Cequier A, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1482-90.
118. Singh M, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Twenty-five-year trends in in-hospital and long-term outcome after percutaneous coronary intervention: a single-institution experience. *Circulation* 2007; 115:2835-41.

119. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1117-24.
120. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:961-72.
121. Serruys PW. ARTS I -- the rapamycin eluting stent; ARTS II -- the rosy prophecy. *Eur Heart J* 2002; 23:757-9.
122. Kappetein AP, Dawkins KD, Mohr FW, et al. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:486-91.
123. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; 352:2174-83.
124. Rodriguez AE, Maree AO, Mieres J, et al. Late loss of early benefit from drug-eluting stents when compared with bare-metal stents and coronary artery bypass surgery: 3 years follow-up of the ERACI III registry. *Eur Heart J* 2007; 28:2118-25.
125. Daemen J, Kukreja N, Serruys PW. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 2008; 358:2641-2; author reply 3-4.
126. Daemen J, Boersma E, Flather M, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation* 2008; 118:1146-54.
127. Serruys PW, Farooq V, Vranckx P, et al. A global risk approach to identify patients with left main or 3-vessel disease who could safely and efficaciously be treated with percutaneous coronary intervention: the SYNTAX Trial at 3 years. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5:606-17.
128. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381:629-38.
129. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123:2022-60.
130. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31:2501-55.
131. Erglis A, Narbute I, Kumsars I, et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:491-7.
132. Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, et al. Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1760-8.
133. Lee JY, Park DW, Yun SC, et al. Long-term clinical outcomes of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents for patients with unprotected left main coronary artery disease: analysis of the MAIN-COMPARE (revascularization for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison of percutaneous coronary angioplasty versus surgical revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:853-9.
134. Park DW, Seung KB, Kim YH, et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:117-24.

135. Naik H, White AJ, Chakravarty T, et al. A meta-analysis of 3,773 patients treated with percutaneous coronary intervention or surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:739-47.
136. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, et al. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141:130-40.
137. Osnabrugge RL, Head SJ, Bogers AJ, Kappetein AP. Towards excellence in revascularization for left main coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27:604-10.
138. Kim YH, Park DW, Ahn JM, et al. Everolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis. The PRECOMBAT-2 (Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5:708-17.
139. Stone GW, Reifart NJ, Moussa I, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part II. *Circulation* 2005; 112:2530-7.
140. Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, et al. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1672-8.
141. Hoye A, van Domburg RT, Sonnenschein K, Serruys PW. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992-2002. *Eur Heart J* 2005; 26:2630-6.
142. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Wiste HJ, Singh M, Holmes DR, Jr. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1611-8.
143. de Labriolle A, Bonello L, Roy P, et al. Comparison of safety, efficacy, and outcome of successful versus unsuccessful percutaneous coronary intervention in "true" chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 2008; 102:1175-81.
144. Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM, et al. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation* 2006; 114:921-8.
145. Rahel BM, Laarman GJ, Kelder JC, Ten Berg JM, Suttorp MJ. Three-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomized comparison of bare-metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries [PRISON] II study). *Am Heart J* 2009; 157:149-55.
146. Van den Branden BJ, Rahel BM, Laarman GJ, et al. Five-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomised comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (PRISON II study). *EuroIntervention* 2012; 7:1189-96.
147. Rubartelli P, Petronio AS, Guiducci V, et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stent for treatment of patients with total coronary occlusions: results of the GISSOC II-GISE multicentre randomized trial. *Eur Heart J* 2010; 31:2014-20.
148. Werner GS, Krack A, Schwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:2301-6.
149. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH, Cahyadi YH, Udayachalerm W, Tresukosol D. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 2005; 95:161-6.

150. Hoyer A, Ong AT, Aoki J, et al. Drug-eluting stent implantation for chronic total occlusions: comparison between the Sirolimus- and Paclitaxel-eluting stent. *EuroIntervention* 2005;1:193-7.
151. De Felice F, Fiorilli R, Parma A, et al. Clinical outcome of patients with chronic total occlusion treated with drug-eluting stents. *Int J Cardiol* 2009; 132:337-41.
152. Garcia-Garcia HM, Daemen J, Kukreja N, et al. Three-year clinical outcomes after coronary stenting of chronic total occlusion using sirolimus-eluting stents: insights from the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam cardiology hospital-(RESEARCH) registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70:635-9.
153. Shen ZJ, Garcia-Garcia HM, Garg S, et al. Five-year clinical outcomes after coronary stenting of chronic total occlusion using sirolimus-eluting stents: insights from the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital-(Research) Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74:979-86.
154. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernandez C, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1854-66.
155. Taggart DP. Arterial or venous conduits for redo coronary artery bypass grafting? *Heart* 1998; 80:1-2.
156. Yap CH, Sposato L, Akowuah E, et al. Contemporary results show repeat coronary artery bypass grafting remains a risk factor for operative mortality. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1386-91.
157. Savage MP, Douglas JS, Jr., Fischman DL, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337:740-7.
158. Mauri L, Cox D, Hermiller J, et al. The PROXIMAL trial: proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: a randomized, prospective, multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1442-9.
159. Baim DS, Wahr D, George B, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002; 105:1285-90.
160. Stone GW, Rogers C, Ramee S, et al. Distal filter protection during saphenous vein graft stenting: technical and clinical correlates of efficacy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1882-8.
161. Brilakis ES, Saeed B, Banerjee S. Drug-eluting stents in saphenous vein graft interventions: a systematic review. *EuroIntervention* 2010; 5:722-30.
162. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, et al. Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2423-31.
163. Brilakis ES, Lichtenwalter C, de Lemos JA, et al. A randomized controlled trial of a paclitaxel-eluting stent versus a similar bare-metal stent in saphenous vein graft lesions the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:919-28.
164. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, et al. Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts: results from the randomized DELAYED RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:261-7.
165. Brodie BR, Wilson H, Stuckey T, et al. Outcomes with drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft intervention results from the STENT (strategic transcatheter evaluation of new therapies) group. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:1105-12.
166. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localized intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:551-7.
167. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001; 344:250-6.

168. Waksman R, Ajani AE, White RL, et al. Five-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *Circulation* 2004; 109:340-4.
169. Holmes DR, Jr., Teirstein PS, Satler L, et al. 3-year follow-up of the SISR (Sirolimus-Eluting Stents Versus Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1:439-48.
170. Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, et al. Two-year clinical outcomes after paclitaxel-eluting stent or brachytherapy treatment for bare metal stent restenosis: the TAXUSV ISR trial. *Eur Heart J* 2008;29: 1625-34.
171. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *Jama* 2005; 293:165-71.
172. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2152-60.
173. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis results of the RIBS-II (Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty vs. elective sirolimus-eluting Stenting) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1621-7.
174. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:480-6.
175. Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GG, et al. Drug-eluting stent restenosis the pattern predicts the outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2399-404.
176. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, et al. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2710-6.
177. Update to FDA statement on coronary drug-eluting stents. 2007
178. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115:2344-51.
179. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356:1009-19.
180. Lagerqvist B, Carlsson J, Frobert O, et al. Stent thrombosis in Sweden: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2:401-8.
181. Xu DY, Zhao SP, Peng WP. Elevated plasma levels of soluble P-selectin in patients with acute myocardial infarction and unstable angina. An inverse link to lipoprotein(a). *Int J Cardiol* 1998; 64:253-8.
182. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1399-409.
183. Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, et al. Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003; 108:43-7.
184. Briguori C, Tobis J, Nishida T, et al. Discrepancy between angiography and intravascular ultrasound when analysing small coronary arteries. *Eur Heart J* 2002; 23:247-54.
185. Hassan AK, Bergheanu SC, Stijnen T, et al. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. *Eur Heart J* 2010; 31:1172-80.

186. van der Hoeven BL, Liem SS, Jukema JW, et al. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION! Intervention Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:618-26.
187. Kubo T IT, Kitabata H, et al. . Comparison of vascular response after sirolimus-eluting stent implantation between patients with unstable and stable angina pectoris: a serial optical coherence tomography study. *Am Coll Cardiol Img* 2008; 1:475-84.
188. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:193-202.
189. Cook S, Ladich E, Nakazawa G, et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation* 2009; 120:391-9.
190. Waksman R. Late thrombosis after radiation. Sitting on a time bomb. *Circulation* 1999; 100:780-2.
191. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; 379:1393-402.
192. Guagliumi G MG, Sirbu V, et al. Optical coherence tomography assessment of in vivo vascular response after implantation of overlapping bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010; 3:531-9.
193. Kim JS, Jang IK, Kim TH, et al. Optical coherence tomography evaluation of zotarolimus-eluting stents at 9-month follow-up: comparison with sirolimus-eluting stents. *Heart* 2009; 95:1907-12.
194. Barlis P, Regar E, Serruys PW, et al. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J* 2010; 31:165-76.
195. Awata M, Kotani J, Uematsu M, et al. Serial angioscopic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation: comparison with bare-metal stents. *Circulation* 2007; 116:910-6.
196. Nakazawa G, Ladich E, Finn AV, Virmani R. Pathophysiology of vascular healing and stent mediated arterial injury. *EuroIntervention* 2008; 4 Suppl C:C7-10.
197. Weintraub WS, Mahoney EM, Lamy A, et al. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel given for up to one year in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:838-45.
198. Airolidi F, Colombo A, Morici N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007; 116:745-54.
199. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:734-9.
200. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009; 30:2714-21.
201. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; 119:987-95.
202. Brar SS, Kim J, Brar SK, et al. Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2220-7.

203. Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation* 2007;115:1433-9; discussion 9.
204. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369:667-78.
205. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *Jama* 2008; 299:532-9.
206. Park D-W, YS-C, Lee S-W, et al. Stent thrombosis, clinical events, and influence of prolonged clopidogrel use after placement of drug-eluting stent: data from an observational cohort study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol Interv* 2008; 1:494-503.
207. Tanzilli G, Greco C, Pelliccia F, et al. Effectiveness of two-year clopidogrel + aspirin in abolishing the risk of very late thrombosis after drug-eluting stent implantation (from the TYCOON [two-year CLOpidOgrel need] study). *Am J Cardiol* 2009; 104:1357-61.
208. Byrne RA, Schulz S, Mehilli J, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months clopidogrel therapy after implantation of a drug-eluting stent: The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) study. *Am Heart J* 2009; 157:620-4 e2.
209. Feres F, Costa RA, Bhatt DL, et al. Optimized Duration of clopidogrel therapy following treatment with the endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice (OPTIMIZE) trial: rationale and design of a large-scale, randomized, multicenter study. *Am Heart J* 2012; 164:810-6 e3.
210. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J* 2010; 160:1035-41, 41 e1.
211. Van de Werf F. New antithrombotic agents: are they needed and what can they offer to patients with a non-ST-elevation acute coronary syndrome? *Eur Heart J* 2009; 30:1695-702.
212. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371:1353-63.
213. Schomig A. Ticagrelor--is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *N Engl J Med* 2009; 361:1108-11.
214. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Identification of low responders to a 300-mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting. *Thromb Res* 2005; 115:101-8.
215. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154:221-31.
216. de Miguel Castro A, Cuellas Ramon C, Diego Nieto A, et al. Post-treatment platelet reactivity predicts long-term adverse events better than the response to clopidogrel in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62:126-35.

217. Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, Gatto L, D'Ambrosio A, Di Sciascio G. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1128-33.
218. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *Jama* 2011; 305:1097-105.
219. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376:1233-43.
220. Angiolillo DJ, Capranzano P, Goto S, et al. A randomized study assessing the impact of cilostazol on platelet function profiles in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: results of the OPTIMUS-2 study. *Eur Heart J* 2008; 29:2202-11.
221. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 2005; 293:2126-30.
222. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103:1967-71.
223. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012; 33:606-13.
224. Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2006; 92:641-9.
225. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012; 125:2873-91.
226. Lee MS, Jurewitz D, Aragon J, Forrester J, Makkar RR, Kar S. Stent fracture associated with drug-eluting stents: clinical characteristics and implications. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69:387-94.
227. Aoki J, Nakazawa G, Tanabe K, et al. Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69:380-6.
228. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent fracture in human coronary artery a pathologic analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1924-31.
229. Brilakis ES, Maniu C, Wahl M, Barsness G. Unstable angina due to stent fracture. *J Invasive Cardiol* 2004; 16:545.
230. Surmely JF, Kinoshita Y, Dash D, et al. Stent strut fracture-induced restenosis in a bifurcation lesion treated with the crush stenting technique. *Circ J* 2006; 70:936-8.
231. Carter AJ. Drug-eluting stent fracture promise and performance. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1932-4.
232. Aoki J, Kirtane A, Leon MB, Dangas G. Coronary artery aneurysms after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1:14-21.
233. Gupta RK, Sapra R, Kaul U. Early aneurysm formation after drug-eluting stent implantation: an unusual life-threatening complication. *J Invasive Cardiol* 2006; 18:E140-2.
234. Porto I, MacDonald S, Banning AP. Intravascular ultrasound as a significant tool for diagnosis and management of coronary aneurysms. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27:666-8.

235. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Ruiz M, et al. Coronary aneurysms after drug-eluting stent implantation: clinical, angiographic, and intravascular ultrasound findings. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:2053-60.
236. Feres F, Costa JR, Jr., Abizaid A. Very late thrombosis after drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68:83-8.
237. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27:2784-814.
238. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2584-91.
239. Serruys PW, Daemen J. The SCAAR registry or the Swedish yo-yo. *EuroIntervention* 2007; 3:297-300.
240. Monsein LH. Primer on medical device regulation. Part I. History and background. *Radiology* 1997; 205:1-9.
241. FDA. Device labeling guidance (G91-1). 1991.
242. Administration USFaD. "Off-Label" and Investigational Use of Marketed Drugs, Biologics, and Medical Devices. Guidance for Institutional Review Boards and Clinical Investigators. In. Available at: <http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/offlabel.html> (accessed February 6, 2006).
243. Holmes DR, Jr., Bell MR, Holmes DR, 3rd, et al. Interventional cardiology and intracoronary stents--a changing practice: approved vs. nonapproved indications. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 40:133-8.
244. Maisel WH. Medical device regulation: an introduction for the practicing physician. *Ann Intern Med* 2004; 140:296-302.
245. AEMPS. Información y condiciones para la obtención del marcado CE y la certificación por el Organismo Notificador 0318. www.aemps.gob.es. 2012.
246. Russell ME, Friedman MI, Mascioli SR, Stolz LE. Off-label use: an industry perspective on expanding use beyond approved indications. *J Interv Cardiol* 2006; 19:432-8.
247. Price MJ, Teirstein PS. The off- versus on-label use of medical devices in interventional cardiovascular medicine: clarifying the ambiguity between regulatory labeling and clinical decision-making, Part 1: PCI. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72:500-4.
248. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350:221-31.
249. Stone GW, Midei M, Newman W, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *Jama* 2008; 299:1903-13.
250. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, et al. Four-year clinical follow-up after implantation of the endeavor zotarolimus-eluting stent: ENDEAVOR I, the first-in-human study. *Am J Cardiol* 2007; 100:56M-61M.
251. Win HK, Caldera AE, Maresh K, et al. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *Jama* 2007; 297:2001-9.
252. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *Jama* 2007; 297:1992-2000.
253. Grines CL. Off-label use of drug-eluting stents putting it in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:615-7.
254. Rao SV, Shaw RE, Brindis RG, Klein LW, Weintraub WS, Peterson ED. On- versus off-label use of drug-eluting coronary stents in clinical practice (report from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry [NCDR]). *Am J Cardiol* 2006; 97:1478-81.

255. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, et al. "Off-label" stent therapy 2-year comparison of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:607-14.
256. Austin D, Oldroyd KG, McConnachie A, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents for off-label indications: a propensity score-matched outcome study. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; 1:45-52.
257. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux--the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007; 356:984-7.
258. Flores Rios X, Marzoa Rivas R, Abugattas de Torres JP, et al. [Long-term results with the off-label use of paclitaxel-eluting stents]. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:695-704.
259. Lasala JM, Cox DA, Dobies D, et al. Drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice: two-year outcomes and predictors from the TAXUS ARRIVE registries. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2:285-93.
260. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1134-40.
261. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360:1946-59.
262. Naidu SS. Three years since the FDA advisory panel on drug-eluting stents: what have we learned about off-label use and stent thrombosis? *J Invasive Cardiol* 2010; 22:20-1.
263. Vranckx P, McFadden E, Cutlip DE, et al. Clinical endpoint adjudication in a contemporary all-comers coronary stent investigation: methodology and external validation. *Contemp Clin Trials* 2013; 34:53-9.
264. Guidance for Industry. Coronary drug eluting stents-nonclinical studies.
265. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126:2020-35.
266. D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998; 17:2265-81.
267. Qasim A, Cosgrave J, Latib A, Colombo A. Long-term follow-up of drug-eluting stents when inserted for on- and off-label indications. *Am J Cardiol* 2007; 100:1619-24.
268. Miyazawa A, Ako J, Hongo Y, et al. Comparison of vascular response to zotarolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting stent: intravascular ultrasound results from ENDEAVOR III. *Am Heart J* 2008; 155:108-13.
269. Camenzind E, Wijns W, Mauri L, et al. Rationale and design of the Patient Related Outcomes with Endeavor versus Cypher stenting Trial (PROTECT): randomized controlled trial comparing the incidence of stent thrombosis and clinical events after sirolimus or zotarolimus drug-eluting stent implantation. *Am Heart J* 2009; 158:902-9 e5.
270. Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010; 363:136-46.
271. Galasso G, Piccolo R, Cassese S, et al. Unrestricted use of endeavor resolute zotarolimus-eluting stent in daily clinical practice: a prospective registry. *J Invasive Cardiol* 2012; 24:251-5.
272. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention* 2006; 2:286-94.
273. Garg S, Serruys PW, Miquel-Hebert K. Four-year clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77:1012-7.

274. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Jama* 2005; 294:1215-23.
275. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, et al. Long-term safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents final 5-year analysis from the TAXUS Clinical Trial Program. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:530-42.
276. Ellis SG, Stone GW, Cox DA, et al. Long-term safety and efficacy with paclitaxel-eluting stents: 5-year final results of the TAXUS IV clinical trial (TAXUS IV-SR: Treatment of De Novo Coronary Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:1248-59.
277. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, 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.
278. Silber S, Colombo A, Banning AP, et al. Final 5-year results of the TAXUS II trial: a randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for de novo coronary artery lesions. *Circulation* 2009; 120:1498-504.
279. Kelbaek H, Klovgaard L, Helqvist S, et al. Long-term outcome in patients treated with sirolimus-eluting stents in complex coronary artery lesions: 3-year results of the SCANDSTENT (Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2011-6.
280. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S, et al. The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:449-55.
281. Grube E, Chevalier B, Smits P, et al. The SPIRIT V study: a clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:168-75.
282. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention* 2005; 1:58-65.
283. Wiemer M, Serruys PW, Miquel-Hebert K, et al. Five-year long-term clinical follow-up of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions: the SPIRIT FIRST trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75:997-1003.
284. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1149-59.
285. Jiménez-Quevedo P, Hernando L, Gomez-Hospital JA, et al. Sirolimus-eluting stent versus bare metal stent in diabetic patients: the final five-year follow-up of the DIABETES trial. *EuroIntervention* 2013.
286. Morice MC, Serruys PW, Barragan P, et al. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1299-304.

Esta tesis doctoral
se acabó de imprimir
el 13 de febrero de 2014
en la ciudad de Burgos.