

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA.Y DERMATOLOGÍA



**TRATAMIENTO PERCUTÁNEO DE LA  
ENFERMEDAD CORONARIA EN PACIENTES  
DIABÉTICOS MEDIANTE *STENT*  
RECUBIERTO DE TACROLIMUS**

TESIS DOCTORAL

**Maria Cruz Ferrer Gracia**

**Zaragoza, Febrero 2009**

## **DIRECTORES DE TESIS:**

### ***Dr. D. Manel Sabaté Tenas:***

Director de la Unidad de Cardiología Intervencionista.

Hospital Sant Pau de Barcelona.

### ***Prof. Dr. D. Juan Blas Pérez Lorenz:***

Profesor del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología en la Universidad de Zaragoza y

Especialista en Medicina Interna del Hospital San Jorge de Huesca.

### ***Prof. D. Carlos Macaya Miguel:***

Catedrático de Cardiología en la Universidad Complutense de Madrid y

Jefe de Servicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

# AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Carlos Macaya Miguel**, jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por haberme dado la oportunidad de empezar mi formación en hemodinámica en un centro puntero y con un gran equipo; por darme la oportunidad de participar en este estudio y por dirigir esta tesis doctoral.

Al Dr. **Manel Sabaté Tenas**, jefe de la Unidad de Hemodinámica del Hospital Sant Pau, por el diseño del trabajo y ofrecerme la oportunidad de llevarlo a cabo, por su colaboración en la dirección y realización de esta tesis doctoral; y por sus enseñanzas en hemodinámica e investigación.

Al Dr. **Juan Blas Pérez Lorenz**, especialista en Medicina Interna del Hospital San Jorge de Huesca y uno de mis mejores profesores durante el aprendizaje de esta profesión, por sus enseñanzas científicas y humanas, por haber seguido de cerca mi trayectoria, por insistir y animarme en la realización de este trabajo y ofrecerse a dirigir esta tesis.

A la **Dra. Rosana Hernández Antolín**, jefa de la Unidad de Hemodinámica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por facilitar mi estancia en su unidad, por animarme a que me dedicara a lo que me gustaba, por todo lo que me ha enseñado y por todo lo que, espero siga enseñándome, por ser un ejemplo a seguir. Por su apoyo en la realización de esta tesis.

A los **Dres. Fernando Alfonso, Camino Bañuelos, Javier Escaned y Raúl Moreno**, por lo que me enseñaron en el campo de la hemodinámica, y por el esfuerzo en la inclusión y seguimiento de estos pacientes.

A la **Dras. Pilar Jiménez y Cecilia Corros**, por facilitarme los datos de sus estudios para usarlos como “controles” de los míos, sin su trabajo no habrían sido posibles las comparaciones necesarias para esta tesis doctoral, por la ayuda prestada durante la realización de este estudio.

A **Vera Rodriguez, Pepa Pérez-Vizcaino y Esther Bernardo**, por el apoyo logístico y personal en la recogida de datos, inclusión y seguimiento de los pacientes.

A todos los **becarios, enfermeros y personal adscrito a la Unidad de Hemodinámica** del Hospital Clínico San Carlos, por colaborar en la realización de este estudio.

A todos los **investigadores de los estudios DIABETES 1, 2 y 3.**

A la **Dra. Cristina Fernández Pérez**, médico adjunto de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos, por su ayuda en los aspectos metodológicos y en el análisis estadístico de esta tesis doctoral. Por la paciencia y los días dedicados.

Sin la colaboración de todos los anteriormente citados, no habría sido posible llevar a cabo esta tesis doctoral.

A la **Dra. Isabel Calvo**, jefa de la Unidad de Hemodinámica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por ofrecerme la oportunidad de seguir aprendiendo y trabajar en lo que me gusta, ya en mi tierra, por su apoyo y por animarme a realizar esta tesis doctoral.

A mis compañeros de trabajo, a mis compañeros de Residencia, a todos los que han contribuido en mi formación y a todos aquellos que en el plano profesional suponen un apoyo día a día.

Por último, pero en un lugar muy importante, a mis familiares y amigos, especialmente **a mis padres: Pablo y Concha;** por todo.

A mis padres,  
por todo.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN .....	12
<b>1. LA ARTERIOSCLEROSIS:.....</b>	<b>15</b>
<b>2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: .....</b>	<b>17</b>
Hipercolesterolemia:.....	19
Hipertensión arterial: .....	19
Tabaco: .....	20
Edad: .....	20
Diabetes mellitus: .....	20
<b>3. LA DIABETES COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR: .....</b>	<b>22</b>
3.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD VASCULAR EN LOS PACIENTES DM:.....	22
1- La disfunción endotelial: .....	22
2- DM y función del músculo liso de los vasos. ....	23
3- Inflamación: .....	23
4- Estado protrombótico:.....	24
3.2. TRASTORNOS METABÓLICOS ASOCIADOS CON LA DM:.....	24
1- Resistencia a la insulina:.....	24
2- Hiperglucemia:.....	24
3- Dislipemia:.....	25
3.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS:.....	26
1- Mortalidad en pacientes DM:.....	26
2- Morbilidad en pacientes DM:.....	26
3- Mecanismos del exceso de riesgo cardiovascular atribuibles a la DM: .....	26
4- Prevención secundaria y manejo de la enfermedad coronaria en los pacientes DM: .....	27
<b>4. REVASCULARIZACIÓN CORONARIA EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS: .....</b>	<b>29</b>
4.1. REVASCULARIZACIÓN PERCUTÁNEA: .....	29
1- <i>Los stents liberadores de fármacos: .....</i>	<i>30</i>
2- <i>Los stents liberadores de fármacos en pacientes diabéticos: .....</i>	<i>32</i>
A) Principales estudios aleatorizados con stents liberadores de sirolimus:.....	32
B) Principales estudios aleatorizados con stents liberadores de paclitaxel: .....	33
C) Otros stents liberadores de fármacos y sus resultados en diabéticos:.....	34
3- <i>Complicaciones tras la revascularización percutánea en diabéticos: .....</i>	<i>35</i>
4.2. REVASCULARIZACIÓN QUIRÚRGICA VERSUS PERCUTÁNEA EN DIABÉTICOS .....	36
<i>Complicaciones tras revascularización coronaria quirúrgica en diabéticos:.....</i>	<i>41</i>
<b>5. EL STENT LIBERADOR DE TACROLIMUS. ....</b>	<b>41</b>

<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>45</b>
<b>HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>46</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>47</b>
<b>PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>48</b>
Tipo de estudio .....	48
Selección de los pacientes .....	48
Sujetos a estudio y grupo control: .....	50
Procedimiento .....	51
Desarrollo del registro: .....	54
Análisis estadístico .....	55
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>58</b>
Características clínicas en la inclusión. ....	58
Datos angiográficos del stent.....	61
Datos de ecografía intracoronaria.....	68
Resultados clínicos en el seguimiento.....	79
Análisis por estratos.....	85
Análisis multivariante:.....	89
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>92</b>
Datos angiográficos: .....	93
Datos de ecografía intracoronaria (eic): .....	94
Datos clínicos: .....	95
Seguridad y eficacia de los slf .....	97
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>99</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>100</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>101</b>
Anexo I. Definiciones.....	101
Anexo II. Características técnicas de los stents liberadores de fármacos utilizados como control:.....	106
Anexo III. Clasificación de las lesiones coronarias según la ACC/AHA: .....	107
Anexo IV. Clasificación de la angina inestable según Braunwald:.....	109
Anexo V. Clasificación de la angina estable de la CCS .....	110
Anexo VI. Clasificación de los grados de flujo TIMI: .....	111
<b>BIBLIOGRAFÍA:.....</b>	<b>112</b>

# Índice de tablas.

Tabla 1. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular: .....	18
Tabla 2. Definiciones del Síndrome Metabólico.....	25
Tabla 3. Eventos a 1 y 3 años en el ERACI III.....	39
Tabla 4. Seguimiento a 3 años del ERACI III, diabéticos vs. no diabéticos.....	40
Tabla 5: Características clínicas basales.....	60
Tabla 6: Características angiográficas basales de las lesiones y datos de angiografía cuantitativa en la inclusión.....	63
Tabla 7. Resultados del seguimiento angiográfico (angiografía cuantitativa) a los 9 meses.....	67
Tabla 8. Áreas por EIC del segmento diana ( <i>in-stent</i> ).....	70
Tabla 9. Áreas por EIC <i>in-stent</i> basales y en el seguimiento (evolución por lesiones).71	
Tabla 10. EIC análisis de los volúmenes basales y en el seguimiento por lesiones. ....	72
Tabla 11. Volúmenes por EIC en la referencia proximal (inclusión y seguimiento). .75	
Tabla 12. Volúmenes por EIC en la referencia distal (inclusión y seguimiento). ....	76
Tabla 13. EIC hallazgos cualitativos basales y en el seguimiento.....	77
Tabla 14. Eventos clínicos: periprocedimiento, durante el primer mes y al año de seguimiento. ....	79
Tabla 15. Datos analíticos a los 9 meses de seguimiento. ....	82
Tabla 16. Resultados en función de la hemoglobina glicosilada en el seguimiento.....	83
Tabla 17. Eventos Cardíacos Adversos Mayores en el primer año por estratos.....	86
Tabla 18 Nueva Revascularización de la lesión diana en el primer año, por estratos	87



# Índice de figuras.

Figura 1. Diseño tubular del stent Janus™ .....	42
Figura 2. Cubierta con carbofilm del stent Janus™ .....	43
Figura 3. Segmentos analizados en la angiografía cuantitativa y en la ecografía intracoronaria. ....	61
Figura 4. Representación de la terminología utilizada en el análisis angiográfico.....	66
Figura 5. Curvas de pérdida luminal tardía, por angiografía cuantitativa.....	67
Figura 6. Distribución de la pérdida luminal tardía por lesiones en cada grupo de stent. ....	68
Figura 7. Áreas de estudio por EIC.....	69
Figura 8. Proliferación neointimal (área) in-stent a los 9 meses.....	72
Figura 10. Referencia proximal.....	74
Figura 11. Referencia distal. ....	75
Figura 12. Ejemplos de stent bien y mal apuesto.....	77
Figura 13. Curvas ROC con la relación entre el área luminal mínima intra-stent y restenosis binaria. ....	79
Figura 14. Tiempo libre de revascularización del segmento diana (1 año). ....	81
Figura 15. Eventos cardiacos mayores al año de seguimiento. ....	82
Figura 16. Eventos en función del control metabólico (Hb glicada <7 ó > 7).....	84
Figura 17. Variables predictoras de ECAM en el análisis multivariante.....	89
Figura 18. Variables (angiográficas y de procedimiento) predictoras de TLR a un año. ....	90
Figura 19. Variables predictoras de TLR a un año. ....	90
Figura 20. Variables predictoras de reestenosis in-segmento (stent + bordes). ....	91

## Glosario de siglas

- ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.
- ACC: angiografía coronaria cuantitativa.
- CPK: creatin fosfo kinasa.
- CPK-mb: fracción mb de la creatin fosfokinasa.
- DES: stents recubiertos de fármacos antiproliferativos (Drug Eluting Stent).
- DM: diabetes mellitus.
- DMID: diabetes mellitus insul independiente.
- DMNID: diabetes mellitus no insul independiente.
- ECAM: eventos cardiacos adversos mayores.
- EIC: ecografía intracoronaria.
- FRCV: factores de riesgo cardiovascular.
- GEE: ecuación de estimación generalizada (Generalized Estimating Equation).
- HDL-C: lipoproteinas de alta densidad (High Density Lipoproteins, Colesterol).
- HTA: hipertensión arterial.
- HR: relación de riesgo (Hazard Ratio).
- IAM: infarto agudo de miocardio.
- IC: intervalo de confianza.
- IVUS: ecografía intracoronaria (del inglés: Intra Vascular Ultra Sound).
- LDL-C: lipoproteinas de baja densidad (Low Density Lipoproteins, Cholesterol).
- LL: Late-Loss, pérdida luminal tardía.
- MEE: membrana elástica externa.
- NIC: nefropatía inducida por contraste.
- NIH: hiperplasia neointimal (Neointimal hyperplasia).
- NS: no significativo.

- OR: odds ratio.
- RIS: reestenosis intra-*stent*.
- RR: riesgo relativo.
- SC: *stent* convencional.
- SLF: *stent* liberador de fármacos.
- SLP: *stent* liberador de paclitaxel.
- SLS: *stent* liberador de sirolimus (o rapamicina).
- SLT: *stent* liberador de tacrolimus.
- TVF: tasa de fallo del vaso diana (Target Vessel Failure).
- TVR: tasa de revascularización del vaso tratado (Target Vessel Revascularization).
- TLR: tasa de revascularización de la lesión diana (Target Lesion Revascularization).

# RESUMEN

Los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de reestenosis y eventos tras la revascularización coronaria mediante implantación de stents. Los *stents* liberadores de sirolimus (SLS) y paclitaxel (SLP) han demostrado reducir la proliferación neointimal y por tanto la reestenosis y necesidad de nueva revascularización cuando se comparan con stent convencional (SC), tanto en la población general como en este subgrupo de pacientes. El stent liberador de tacrólimus (SLT) consiguió reducir la pérdida luminal tardía en la población general frente a SC, pero no existen datos específicos en los pacientes diabéticos.

El **objetivo** de este estudio fue valorar la efectividad del SLT en pacientes diabéticos con lesiones coronarias de novo, utilizando como grupos de control pacientes diabéticos tratados con SC, SLS y SLP. El objetivo principal, fue evaluar la capacidad inhibitoria del SLT mediante cuantificación de la pérdida luminal intrastent (PLT) a los 9 meses de seguimiento, medida por análisis coronario cuantitativo (ACC). Los objetivos secundarios fueron: 1- clínicos: aparición de eventos cardíacos mayores (ECAM) en el primer año (muerte cardíaca, infarto agudo de miocardio y necesidad de nueva revascularización del segmento y vaso tratados), 2- angiográficos: reestenosis binaria a los 9 meses, 3- de ecografía intracoronaria (EIC): grado de proliferación neointimal y tasa de malposición a los 9 meses, 4- de seguridad: trombosis del *stent* en el primer año de seguimiento.

**Métodos:** se trata de un estudio de cohortes prospectivo, multicéntrico. En el que se incluyeron 80 pacientes diabéticos consecutivos, con una o más lesiones coronarias “de novo” en sus arterias nativas, susceptibles de tratamiento percutáneo con el *stent* a estudio y con clínica anginosa o test de provocación de isquemia positivo. Se excluyeron los pacientes con IAM con elevación del ST en las primeras 48h, los que tenían FEVI < 25%, creatinina > 2,5 mg/dl, o contraindicación para doble antiagregación con AAS y Clopidogrel. Se compararon con 240 pacientes (80 en cada grupo) de similares características que habían sido tratados con SC, SLS y SLP. Se realizó coronariografía basal y a los 9 meses, y EIC siempre que fuera posible en ambos procedimientos. Además de seguimiento clínico al mes, 9 meses y al año del procedimiento. La antiagregación recomendada fue: inhibidores de la GP IIb-IIIa periprocedimiento, AAS 100 mg/día de forma indefinida y Clopidogrel 75 mg/día al menos un año.

**Resultados:** se trataron 114 lesiones con el SLT, que comparamos con las tratadas con SC (110), SLS (111) y SLP (115). No había diferencias en las características clínicas en

el momento de la inclusión (edad media  $66 \pm 10$  años, 65 % de hombres, 26% de DMID, 72% de HTA, 67% de dislipemia, 50% fumadores), a excepción de que en el grupo tratado con SLP había mayor prevalencia de IAM previo. Sí las hubo en los datos angiográficos en el momento de la inclusión, ya que en general el grupo tratado con SLT era el que tenía lesiones más cortas (SLT:  $12 \pm 0,5$  mm, SC:  $15,3 \pm 0,8$  mm, SLS:  $14,5 \pm 0,7$  mm y SLP:  $15,7 \pm 0,9$  mm;  $p < 0,001$ ), mayor diámetro de referencia (SLT:  $2,65 \pm 0,05$  mm, SC:  $2,35 \pm 0,05$  mm, SLS:  $2,33 \pm 0,05$  mm, SLP:  $2,58 \pm 0,04$  mm;  $p < 0,001$ ), y menos lesiones tipo B2-C (SLT: 47%, SC: 81%, SLS: 79% y SLP: 69%;  $p < 0,001$ ). En los diámetros y longitudes de *stent* implantados no hubo diferencias significativas entre los SLT y el resto (diámetros de *stent*: SLT:  $2,90 \pm 0,40$  mm, SC:  $2,92 \pm 0,45$  mm, SLS:  $2,81 \pm 0,38$  mm, SLP:  $2,98 \pm 0,39$  mm; longitudes de *stent* por lesión: SLT:  $21,1 \pm 10,1$  mm, SC:  $23,3 \pm 13,3$  mm, SLS:  $21,8 \pm 10,4$  mm, SLP:  $18,9 \pm 6,0$  mm).

Se obtuvieron datos de ACC a los 9 meses en 81 lesiones del grupo de SLT, 100 del SC, 102 del SLS y 105 del SLP. La PLT intra-*stent* fue de  $0,67 \pm 0,06$  mm en el SLT, sin diferencias significativas frente al SC ( $0,66 \pm 0,04$  mm); sí había diferencias frente a SLS ( $0,08 \pm 0,03$  mm) y al SLP ( $0,42 \pm 0,04$  mm). Es decir, la pérdida luminal tardía fue similar en el SLT y en el SC y en ambos casos superior a la que presentaron el SLS y el SLP. Datos que se confirman con la cuantificación de las áreas de proliferación neointimal en la EIC (SLT:  $2,3 \pm 0,2$  mm<sup>2</sup>, SC:  $2,2 \pm 0,2$  mm<sup>2</sup>, SLS:  $0,1 \pm 0,03$  mm<sup>2</sup>, SLP:  $1,2 \pm 0,1$  mm<sup>2</sup>); no hubo ningún caso de malposición tardía en los SLT y SC, frente a 11 casos en los SLS y 4 en los SLP.

Los eventos adversos al año de seguimiento son en su mayoría debidos a necesidad de nueva revascularización de la lesión diana (TLR) por reestenosis, por ello los *stents* con más eventos fueron los SLT y SC (SLT: ECAM 26,2%, TLR 18,6%; SC: ECAM 38,7%, TLR 30%), diferencias numéricas que no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en ambos casos. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas entre estos *stents* y los SLS y SLP (SLS: ECAM 10% y TLR 5,4%, y SLP: ECAM 9% y TLR 4,4%).

No hubo trombosis en el primer año en los SLT y SLP, 2 en los SC, y 1 en los SLS. Todos los pacientes estaban con doble antiagregación.

El análisis para ECAM y TLR por estratos (tipo de DM, sexo, Hb glicada, uso de inhibidores de la GP IIb-IIIa, vaso pequeño ( $< 2,5$  mm), segmento tratado DA proximal o media, longitud de *stent*  $> 20$  mm, y oclusión crónica reprodujo estos resultados.

En el análisis multivariante resultaron predictores independientes de ECAM el tipo de stent, el tipo de DM y el número de stents implantados. Y predictores de TLR: el tipo de stent, diámetro de stent, longitud de stent por lesión y solapamiento de stents.

**Conclusiones;** La implantación de SLT es segura, su efectividad al año es similar a la del SC, y la de ambos inferior a la de los de los SLS y SLP, tanto en términos angiográficos, como por EIC y en número de eventos clínicos.

# INTRODUCCIÓN

## 1. La arteriosclerosis:

La arteriosclerosis es la causa más frecuente de morbimortalidad en el mundo occidental. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha previsto que en un futuro próximo se convertirá también en la primera causa de mortalidad a nivel mundial (1). Se trata de un proceso inflamatorio crónico sistémico que afecta sobre todo a las arterias elásticas (aorta, carótidas, iliacas...) y arterias musculares de tamaño grande y mediano (coronarias, poplíteas...). Se caracteriza por un engrosamiento de las capas íntima y media con pérdida de elasticidad de la pared vascular; “arteriosclerosis” significa literalmente “endurecimiento de las arterias”.

La lesión básica de la arteriosclerosis es la placa de ateroma compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias, y pasa por diferentes estadios (2). Este proceso patológico inicialmente se limita a la capa íntima de la pared arterial (3).

La arteriosclerosis generalmente se complica mediante la fisura, la erosión o rotura de la placa y la formación de un trombo en su superficie, lo que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis. De ahí que se utilice el término de enfermedad aterotrombótica.

La arteriosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a arterias de diferentes localizaciones pero con diferente grado de progresión. Esta afectación no es uniforme, sino que a pesar de ser una enfermedad sistémica se manifiesta en mayor grado de forma focal a uno o varios niveles. El término “placa” utilizado por los primeros anatomopatólogos para describir las lesiones que se observan en la superficie aórtica de algunas autopsias, resalta la naturaleza focal de este trastorno. A primera vista, la distribución focal de las lesiones contrasta con el hecho de que la mayoría de factores de riesgo para desarrollar

arteriosclerosis (hiperlipemia, hipertensión, tabaco y diabetes) actúan a nivel sistémico y probablemente ejercen un efecto similar en todas las partes del sistema arterial. Este contraste demuestra que además de los factores sistémicos, deben actuar conjuntamente factores locales. Uno de estos factores es la fuerza de cizallamiento que ejerce el flujo sanguíneo. Las placas ateroscleróticas no se desarrollan al azar en el sistema arterial, sino que se localizan preferentemente cerca de los puntos de ramificación, en áreas con fuerza de cizallamiento baja, donde el tiempo de interacción entre las partículas transportadas por la sangre (por ejemplo las lipoproteínas de baja densidad, LDL [del inglés low density lipoproteins]) y la superficie de la luz vascular están aumentados. La prolongación del tiempo de interacción se asocia con una mayor difusión a través del endotelio de las lipoproteínas, y cuando existe hiperlipemia, con una mayor acumulación de lípidos en la matriz subendotelial (4).

Otros factores de riesgo que pueden dañar las células endoteliales son: la hiperhomocisteinemia (actúa sobre la permeabilidad vascular) (5), y algunos microorganismos, como *Chlamydia Pneumoniae*, que se han encontrado en las biopsias del 50-75% de todas las placas ateroscleróticas (6).

En cuanto a la forma de presentación puede ser crónica, por estenosis progresiva de la luz arterial (como en la angina estable o la claudicación intermitente) o aguda, por la rotura súbita de una placa y la formación de un trombo (como ocurre en los síndromes coronarios agudos o en los ictus isquémicos) (7).

### ***Remodelado arterial coronario:***

Se refiere a la respuesta de la pared arterial ante la presencia de placas de ateroma. En primer lugar aparece el remodelado positivo, o expansión de la pared arterial que se adapta al crecimiento de la placa de ateroma en formación evitando la invasión de la luz arterial (8), finalmente, hay un remodelado negativo cuando el diámetro de la pared arterial es menor y la placa de ateroma ya establecida disminuye la luz del vaso (9). Este concepto, que se había descrito en autopsias de pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica y posteriormente con angiografía coronaria, podemos estudiarlo con mayor precisión en la actualidad mediante ecografía intracoronaria (EIC) (10).

Se ha sugerido que las estenosis coronarias sólo empiezan a ser evidentes angiográficamente cuando la acumulación de placa supera el 40% del área del vaso, sin embargo con EIC puede visualizarse la placa desde sus etapas más precoces (11, 12); esta



limitación de la angiografía se debe al remodelado positivo y a la afectación difusa a lo largo de todo el vaso en muchos pacientes.

La rotura de las placas a veces ocurre en zonas de gran remodelado positivo como muestran los análisis inmunohistoquímicos postmortem, en los que se encuentran más marcadores de “vulnerabilidad” (aumento de macrófagos y linfocitos y menos colágeno y células musculares lisas) en cortes con mayor ratio área placa/vaso (remodelado positivo) (13).

## **2. Factores de Riesgo Cardiovascular:**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en nuestro país (y en todo el mundo desarrollado). En el año 2000, las ECV causaron 124.000 muertes (el 34,8% del total de muertes en España; 29,4% en varones y 36,1% en mujeres). Entre las ECV, la cardiopatía isquémica (CI) fue la primera causa de muerte en los varones, seguida de la enfermedad cerebrovascular, mientras que en las mujeres ocurrió a la inversa (7).

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) están constituidos por cualquier hábito o característica biológica que sirva para predecir el aumento de probabilidad de un individuo de desarrollar una enfermedad cardiovascular. La existencia de un factor de riesgo (FR) no implica una relación obligatoria causa-efecto con la enfermedad. La presencia de varios FR en un mismo individuo multiplica su riesgo de forma importante. Si bien todos los FR favorecen el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, el poder predictivo de los FR es diferente para los distintos territorios. Así, el colesterol tiene mayor poder predictivo para el territorio coronario, el tabaco para el vascular periférico y la hipertensión arterial (HTA) para el cerebrovascular.

Se consideran factores mayores de riesgo cardiovascular: el sexo masculino, el colesterol total elevado (junto con niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad: HDL, y elevados de lipoproteínas de baja densidad: LDL), la elevación de los niveles de triglicéridos, la elevación de la presión arterial (140/90 mmHg), el tabaquismo, la edad, y la presencia de diabetes mellitus (14).

Los FR se pueden dividir en 3 grupos: causales, condicionales y predisponentes (15) (Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular:**

Factores de riesgo causales	Tabaco Hipertensión arterial Hipercolesterolemia - cLDL alto - cHDL bajo Diabetes Edad avanzada
Factores de riesgo condicionales	Hipertrigliceridemia Partículas LDL pequeñas y densas Homocisteína sérica elevada Lipoproteína-A sérica elevada Factores protrombóticos (fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno) Marcadores inflamatorios (proteína C reactiva)
Factores de riesgo predisponentes	Obesidad (IMC > 30) Inactividad física Insulinresistencia Obesidad central (diámetro cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres) Historia familiar de cardiopatía isquémica prematura Etnia Factores psicosociales Factores socioeconómicos

Los *FR causales* son los que promueven el desarrollo de la arteriosclerosis y predisponen a la enfermedad coronaria; se dispone de abundantes datos que apoyan su papel causal, aunque los mecanismos precisos no estén claramente explicados. Estos FR actúan con independencia unos de otros y multiplican su efecto.

Los *FR condicionales* son los que se asocian con un aumento del riesgo de CI, pero su relación causal con ésta no está documentada, debido a que su potencial aterogénico es menor y/o a que su frecuencia en la población no es lo suficientemente grande.

Por último los *FR predisponentes* son los que empeoran los FR causales. Su asociación con la enfermedad coronaria es compleja ya que, de una u otra forma, todos contribuyen a los FR causales y algunos también afectan a los FR condicionales (7).

A continuación comentaremos brevemente los FR causales:

## **1. Hipercolesterolemia:**

La asociación entre el colesterol sérico y la incidencia de CI se ha demostrado en estudios experimentales y epidemiológicos (16, 17). La relación entre el colesterol y la CI es continua, gradual y muy intensa (16). El valor predictivo del colesterol disminuye con la edad y es realmente bajo a partir de la sexta década de la vida. El riesgo atribuido a la hipercolesterolemia es debido al colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Numerosos estudios de intervención han demostrado que el descenso de cLDL mediante intervenciones dietéticas y/o fármacos hipolipemiantes se acompaña de reducciones significativas en la morbimortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como en secundaria (18). Hay una correlación inversa e independiente entre las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el riesgo de presentar CI, avalada por varios estudios epidemiológicos (19). La protección ejercida por el cHDL es independiente de las cifras de cLDL. El National Cholesterol Education Program (NCEP) considera un cHDL < 40 mg/dl como FR, mientras que las concentraciones > 60 mg/dl se valoran como un factor de riesgo negativo (20). Las concentraciones de cHDL se correlacionan negativamente con el consumo de cigarrillos, el peso y las concentraciones de triglicéridos (TG), y positivamente con el consumo de grasas saturadas, el consumo moderado alcohol y el ejercicio físico aeróbico (7).

## **2. Hipertensión arterial:**

Es uno de los grandes FR con independencia de la edad, el sexo o la raza. Las cifras de presión arterial, tanto sistólicas como diastólicas, se correlacionan con la incidencia de CI y accidentes cerebrovasculares (21). El riesgo aumenta al aumentar las cifras de tensión arterial. Se postula que el exceso de presión dañaría el endotelio y aumentaría su permeabilidad. Además, la HTA podría estimular la proliferación de las células musculares lisas o inducir la rotura de la placa. La presencia de lesión en los órganos diana (hipertrofia del ventrículo izquierdo y/o microalbuminuria) se acompaña de un incremento del riesgo cardiovascular (7).

El descenso de la presión arterial se acompaña de reducción de la incidencia de ictus, de CI y de la mortalidad cardiovascular (22). Un descenso de 5 mmHg en la presión arterial diastólica reduce un 34% la incidencia de ictus, un 19% la de CI y un 23% la mortalidad cardiovascular en 5 años (23).

### **3. Tabaco:**

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo de cigarrillos aumenta el riesgo de CI, ictus, enfermedad arterial periférica y muerte súbita (24). Hay una relación directa entre el consumo de cigarrillos y el riesgo de CI sin que haya una dosis mínima segura (25). Los cigarrillos bajos en nicotina, los puros y el tabaco de pipa también aumentan el riesgo cardiovascular, aunque parece que en los dos últimos casos algo menos que el consumo de cigarrillos (7). Los fumadores pasivos también tienen aumentado el riesgo de enfermedad coronaria entre un 10 y un 30% (26). Cuando se abandona el hábito tabáquico, el riesgo de enfermedad coronaria decrece en un 50% durante el primer año y se aproxima al de los no fumadores al cabo de 2 años (27).

Los mecanismos a través de los cuales el tabaco favorece la aterotrombosis son múltiples, entre ellos destacan la lesión del endotelio por el monóxido de carbono circulante, el aumento del fibrinógeno y del factor VII, el aumento de la adherencia y agregabilidad de las plaquetas, el aumento de la oxidación de las LDL y el descenso de la concentración de cHDL (7).

### **4. Edad:**

Es el FR con mayor valor predictivo. La incidencia de las ECV aumenta con la edad, con independencia del sexo y la raza. Es poco frecuente la aparición de ECV en menores de 40 años. En las recomendaciones de la NCEP se considera como FR tener más de 45 años para los varones y de 55 años para las mujeres (20). La edad de aparición de la CI se retrasa entre 10 y 15 años en las mujeres respecto a los varones. Con la menopausia aumenta de forma importante la incidencia de CI en mujeres, pero sin llegar a alcanzar la de los varones en ningún momento (28).

### **5. Diabetes mellitus:**

La diabetes mellitus (DM) se asocia con un elevado riesgo de CI y enfermedad arterial periférica, independientemente de que sea insulino dependiente o no; asimismo, esta asociación es más estrecha en las mujeres. La DM favorece el inicio y la progresión de las lesiones arterioscleróticas y aumenta la frecuencia de complicaciones trombóticas. Estos efectos cardiovasculares están mediados por múltiples procesos que incluyen cambios en la función endotelial, el metabolismo lipídico, la función fibrinolítica, el estrés oxidativo, la respuesta inflamatoria y la acumulación de productos terminales de la glucosidación. Estos

mecanismos aceleran la enfermedad en las arterias coronarias epicárdicas pero también producen daño microvascular y disfunción miocárdica. Por ello las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de morbi-mortalidad en pacientes diabéticos (21, 29).

Hay una relación directa entre los años de duración de la diabetes y el riesgo de CI (30). Los diabéticos de tipo II asintomáticos tienen un riesgo cardiovascular elevado que en ocasiones es similar al de los sujetos no diabéticos que ya han presentado un evento coronario (31). Por ello las principales guías consideran a los diabéticos como sujetos de alto riesgo cardiovascular en los que se debe aplicar un tratamiento igual al de los pacientes que han presentado un episodio cardiovascular previo (20). La DM favorece la aterotrombosis por distintos mecanismos: un perfil lipídico desfavorable (elevación de los triglicéridos, descenso del cHDL, partículas de LDL pequeñas y densas), presencia de LDL modificadas, hiperinsulinismo, hipercoagulabilidad y aumento de marcadores inflamatorios.

La prevalencia global de diabetes en la población general en nuestro país es de aproximadamente el 6%, pero alcanza el 17% en mayores de 60 años (32). Esta prevalencia está aumentando de forma lineal tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo, en el año 2000 era del 2,8% (171 millones de personas) la prevista para el año 2030 es del 4,4% (366 millones de personas) (33), y de un 7% para el año 2050 (34).

Tres cuartas partes de las muertes entre los diabéticos son consecuencia de enfermedad coronaria (35). La carga aterosclerótica de los pacientes diabéticos es más elevada que en el resto de las personas, tanto en las arterias principales como en la microcirculación y por ello tienen mayor tasa de complicaciones ateroscleróticas, tanto en prevención primaria como tras procedimientos de intervención coronaria (36).

Los pacientes con diabetes tienen tasas de eventos vasculares aumentados entre tres y cinco veces (37), con tasas aún mayores entre las mujeres diabéticas (38). El riesgo de enfermedad coronaria entre las mujeres premenopáusicas diabéticas recuerda al de los hombres no diabéticos, indicando que la diabetes disminuye los efectos protectores del sexo femenino (39, 40).

Frente a la evidencia en cuanto a las anomalías fisiopatológicas asociadas con la diabetes y los datos epidemiológicos que describen un aumento de peligro asociado con la hiperglucemia, pocos ensayos clínicos han evaluado si la mejora en el control glucémico mejora el riesgo cardiovascular. El ensayo *Diabetes Complication and Control Trial* de

estricto control glucémico entre los pacientes insulino dependientes informó de beneficios en los objetivos finales microvasculares, pero no encontró beneficios en las tasas de acontecimientos coronarios (41). De forma análoga, solo se han encontrado beneficios marginales en el control glucémico entre los diabéticos no insulino dependientes (42, 43).

### **3. La diabetes como factor de riesgo cardiovascular:**

#### ***3.1. Fisiopatología de la enfermedad vascular en los pacientes DM:***

La fisiopatología de la enfermedad vascular arteriosclerótica en los pacientes diabéticos incluye la disfunción endotelial, anormalidades en las células musculares lisas de la pared vascular y un estado inflamatorio-protrombótico junto con otros desórdenes metabólicos (44, 45).

##### **1- La disfunción endotelial:**

La disfunción endotelial se caracteriza por interacciones de numerosos procesos proinflamatorios, reducción de la vasodilatación y propiedades protrombóticas. Múltiples enfermedades y condiciones inician o se asocian con la disfunción endotelial: HTA, enfermedad coronaria (46), insuficiencia cardiaca congestiva (47), insuficiencia renal crónica (48), diabetes mellitus tipo 1 y 2 (49, 50), el síndrome metabólico, dislipemia (51), resistencia a la insulina (52), obesidad (53), hiperhomocisteinemia (54), vida sedentaria (55) y tabaquismo (56). Todo ello sugiere que la fisiopatología de la disfunción endotelial es compleja e implica múltiples mecanismos.

El óxido nítrico del endotelio es una de las sustancias más importantes para el normal funcionamiento de los vasos sanguíneos. Promueve la vasodilatación, inhibe el crecimiento anormal y la inflamación, y ejerce un efecto antiagregante en las plaquetas (57).

En los pacientes diabéticos la disfunción endotelial se caracteriza por descenso en la producción de óxido nítrico y un incremento en la síntesis de sustancias vasoconstrictoras como los prostanoïdes y endotelina (58-60).

La hiperglucemia disminuye la vasodilatación dependiente del endotelio incluso en sujetos sanos (61). También incrementa la producción de protein kinasa C (PKC) y de prostanoïdes vasoconstrictores que contribuyen a la inactivación del óxido nítrico (62).

La hiperinsulinemia (“el sello” de la resistencia a la insulina), se asocia con un aumento en la incidencia de enfermedad coronaria (63). La insulina estimula la producción de óxido nítrico en las células endoteliales (64, 65), por tanto, en los sujetos resistentes a la insulina la vasodilatación dependiente del endotelio está reducida. La insulina aumenta la secreción de vasoconstrictores potentes como el factor de crecimiento endotelial y la endotelina 1 (66). Además la resistencia a la insulina se asocia con elevación de los niveles de ácidos grasos libres, que pueden contribuir al descenso de actividad del óxido nítrico. Los fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina como la metformina y las tiazolidinedionas incrementan la vasodilatación endotelio-dependiente (67, 68).

## **2- DM y función del músculo liso de los vasos.**

La DM aumenta la migración y proliferación de células musculares lisas en las lesiones ateroscleróticas (69) y posteriormente la apoptosis de estas mismas células. Como resultado, las placas de estos pacientes tienen alto riesgo de ruptura debido al descenso relativo del contenido en células musculares lisas (70). La hiperglucemia aumenta la producción de factor de crecimiento fibroblástico y factor de crecimiento  $\alpha$  y promueve la síntesis de elementos de la matriz. Además la hiperglucemia transforma las cLDL en partículas oxidadas más aterogénicas y partículas glicadas que estimulan la migración de las células musculares lisas y su apoptosis. Todo ello junto con la disautonomía característica de los pacientes DM origina además alteraciones en la regulación del tono vascular (71).

## **3- Inflamación:**

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es, al menos en parte, un proceso inflamatorio (72), lo demuestra la elevación de marcadores inflamatorios en estos pacientes. Los niveles de proteína C reactiva (PCR) están elevados tanto en pacientes “no-diabéticos” con resistencia a la insulina y síndrome metabólico (73), como en pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 (74, 75). Además existe una fuerte correlación entre el índice de masa corporal y la resistencia a la insulina, lo que apuntaría una acción potencial de la insulina en el descenso de los niveles de PCR (76). Otros marcadores inflamatorios como las moléculas de adhesión endotelial y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  también están aumentados en los DM (77, 78).

#### **4- Estado protrombótico:**

Los pacientes DM presentan un estado protrombótico con fallos en la fibrinólisis. La función plaquetaria está alterada, hay un aumento de la expresión de las glicoproteínas Ib y IIb/IIIa, del factor de von-Willebrand y de la interacción plaquetas-fibrina (79); estos fenómenos promueven la activación y agregación plaquetaria.

### **3.2. Trastornos metabólicos asociados con la DM:**

#### **1- Resistencia a la insulina:**

La DM tipo 2 es la más prevalente en la población adulta, afectando al 90% del total de adultos diabéticos (80), es una enfermedad multifactorial que combina factores hereditarios y medioambientales. Se caracteriza por disminución de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas y resistencia periférica a la acción de la insulina (también llamado insulino-resistencia), ésta última no sería responsable de la aparición de DM en ausencia de un déficit en la secreción de insulina (81). La resistencia a la insulina está favorecida por el sedentarismo, la mayor ingesta de calorías, grasas, ácidos grasos saturados y susceptibilidad genética a la disfunción de las células beta pancreáticas con una incapacidad para compensar los mayores requerimientos de insulina. El 80% de los pacientes diabéticos son obesos o con sobrepeso (82). La obesidad y el síndrome metabólico están relacionados con la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina y son predictores independientes de enfermedad cardiovascular y arteriosclerosis coronaria (83).

El síndrome metabólico es un desorden metabólico caracterizado por obesidad central con aumento de la circunferencia abdominal, la tensión arterial y los niveles de triglicéridos, acompañados de niveles bajos de HDL-C e intolerancia a la glucosa (84), aunque las distintas sociedades científicas han propuesto diferentes criterios (Tabla 2) todas ellas coinciden en los puntos anteriormente citados.

#### **2- Hiperglucemia:**

No se ha encontrado un umbral de glucemia que reduzca el riesgo cardiovascular, pero sí que se sabe que incrementos en la HbA1C incluso del 1% se asocian con un incremento del 28% ( $p < 0,002$ ) del riesgo de muerte independiente de la edad, niveles de tensión arterial, colesterol, índice de masa corporal y consumo de tabaco. Este efecto se



mantiene incluso tras la exclusión de varones con diabetes o historia de eventos cardiovasculares (85).

### 3- Dislipemia:

El perfil lipídico de los diabéticos se caracteriza por la elevación plasmática de triglicéridos, niveles normales o escasamente elevados de cLDL, y niveles bajos de cHDL (45).

La corrección de las alteraciones en las lipoproteínas permiten disminuir la incidencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes diabéticos (45), incluso en pacientes sin elevación de las cifras de colesterol (86). Por ejemplo: el estudio HPS (Heart Protection Study) con 40 mg de Simvastatina al día disminuyó el 25% la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes diabéticos (86), y el estudio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) con Atorvastatina 10 mg/día, reduce hasta un 37% los eventos cardiovasculares mayores tras un seguimiento medio de 3,9 años (87).

**Tabla 2. Definiciones del Síndrome Metabólico.**

	<b>CRITERIOS OMS (1998)</b>	<b>CRITERIOS ATP III (2001)</b>
<b>Obesidad</b>	IMC $\geq$ 31 kg/m <sup>2</sup> Índice cintura/cadera: - Hombres > 0,9 - Mujeres > 0,85	Obesidad abdominal Circunferencia de cintura: - Hombres > 102 cm - Mujeres > 88 cm
<b>HTA</b>	> 160/90 mmHg	> 130/85 mmHg
<b>Dislipemia</b>	TG > 150 mg/dl cHDL: - Hombres < 35 mg/dl - Mujeres < 39 mg/dl	TG > 150 mg/dl cHDL: - Hombres < 40 mg/dl - Mujeres < 50 mg/dl
<b>Microalbuminuria</b>	Albúmina en orina $\geq$ 20 $\mu$ g/dl Albúmina/Creatinina $\geq$ 20 mg/dl	
	Resistencia a la insulina Intolerancia a la Glucosa Diabetes Mellitus	Glucemia > 110 mg/dl
<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>Último criterio y dos de los anteriores.</b>	<b>Tres o más criterios.</b>

Tomada de Lteif (88)

### **3.3. Epidemiología de la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos:**

La DM es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular.

La prevalencia de enfermedad coronaria en adultos diabéticos alcanza hasta el 55%, frente al 2-4% de la población general (45). Este exceso de riesgo afecta a los pacientes con DM tipo 1, tipo 2, estadios prediabéticos, obesidad y síndrome metabólico (88).

#### **1- Mortalidad en pacientes DM:**

El exceso de mortalidad por enfermedad cardíaca en pacientes diabéticos es el doble en hombres y 4 o 5 veces superior en mujeres, frente a los no diabéticos (45). La mortalidad cardiovascular causa la mitad de las muertes en pacientes diabéticos (tanto tipo 1 como tipo 2) (89).

#### **2- Morbilidad en pacientes DM:**

La cuarta parte de los pacientes que se presentan con un IAM son DM (90). La DM es predictor de IAM, insuficiencia cardíaca e ictus isquémico (91).

#### **3- Mecanismos del exceso de riesgo cardiovascular atribuibles a la DM:**

Además de tener frecuentemente otros factores de riesgo coronario asociados (tienen doble prevalencia que los sujetos no diabéticos de dislipemia, hiperglucemia, hipercoagulación, hiperinsulinemia e HTA (57)), los pacientes DM tienen con mayor frecuencia isquemia silente, insuficiencia cardíaca (tanto sistólica como diastólica), síndromes coronarios agudos e insuficiencia renal (90).

El incremento de mortalidad en pacientes diabéticos con disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca puede atribuirse a enfermedad coronaria, hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda, obesidad, disfunción autonómica y miocardiopatía DM (90, 92). A su vez la DM es un factor de riesgo mayor de eventos adversos en los pacientes que sufren angina inestable o IAM (88, 90). La disfunción autonómica disminuye los umbrales para aparición de arritmias con riesgo vital y aumenta el riesgo de inestabilidad hemodinámica. La disfunción endotelial, las alteraciones de la coagulación y de las plaquetas aumentan el riesgo de trombosis en los puntos de disrupción de placas e incrementan el riesgo de reinfarto tras la trombolisis.

Finalmente la diabetes se ha convertido en una de las principales causas de insuficiencia renal terminal en Estados Unidos, y, en esta situación, la supervivencia a 5 años de pacientes con DM y enfermedad coronaria es aproximadamente del 20% (90, 93). La albuminuria es un marcador pronóstico muy importante y posiblemente una de las dianas en el tratamiento de la hipertensión de los pacientes diabéticos que parece mejorar con la toma de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) y con los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II); ambos resultan protectores de la enfermedad renal en pacientes con DM tipo 2 independientemente del efecto hipotensor (94-96).

Todas estas características clínicas desfavorables a su vez contribuyen a una enfermedad coronaria más acelerada y difusa, con lesiones distales, y con exagerada proliferación neointimal en los casos que se tratan percutáneamente las lesiones pueden llevar a una revascularización incompleta (tanto en el tratamiento percutáneo como en el quirúrgico) e incrementan la morbi-mortalidad periprocedimiento y a largo plazo en los pacientes DM (45).

#### **4- Prevención secundaria y manejo de la enfermedad coronaria en los pacientes DM:**

##### **4.1- *Screening* de enfermedad coronaria en pacientes DM:**

Se consideran enfermos diabéticos de alto riesgo aquellos con síntomas típicos o atípicos, mayores de 55 años, enfermedad vascular periférica o carotídea, y dos o más de los siguientes factores de riesgo: dislipemia, hipertensión, tabaquismo, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (mujeres < 65 años y varones < 55 años), microalbuminuria y retinopatía. Los métodos de detección recomendados son la prueba de esfuerzo convencional o con isótopos y el ecocardiograma de estrés (97).

##### **4.2- Intervenciones farmacológicas para prevenir la enfermedad coronaria en pacientes DM:**

En primer lugar se recomienda un cambio en el estilo de vida, incluidas las medidas dietéticas, el ejercicio aeróbico y la pérdida de peso en los casos de obesidad o sobrepeso.

###### **4.2.1- *Antiagregantes:***

La prevención primaria con ácido acetil salicílico (AAS) se recomienda en los pacientes DM > 40 años con otros factores de riesgo cardiovascular o bien con DM de duración > 10 años; en los pacientes que no toleran el AAS o tienen contraindicación se puede utilizar clopidogrel (98), incluso hay estudios que indican que el clopidogrel podría ser superior al AAS en la prevención de IAM, ACV, muerte y reingreso hospitalario (99).

#### **4.2.2- Optimización del control glucémico:**

La cifra diana de HbA1c sería < 7%, e idealmente cercana al 6% siempre que fuera posible, para minimizar las complicaciones relacionadas con la DM (98, 100). Aunque no hay un umbral específico de glucemia en relación con el riesgo cardiovascular, el control óptimo de la glucemia es un objetivo para la prevención de enfermedad micro y macrovascular (45). Todavía no está claro cuál es el mejor antidiabético oral en los pacientes con enfermedad coronaria y DM tipo 2.

#### **4.2.3- Antihipertensivos:**

El objetivo tensional en los pacientes DM está en cifras <130/80 mmHg, y en <120/80 mmHg si ya han tenido un IAM (98). Varios estudios multicéntricos han demostrado los beneficios de mantener un buen control tensional en la reducción de muerte cardiovascular, IAM y ACV. Las guías recomiendan prevención primaria con IECAs en pacientes DM con otro FRCV, y prevención secundaria con estos mismos fármacos en los casos de enfermedad coronaria. Habrá algunos pacientes que necesiten incluso 3 o 4 fármacos para un adecuado control tensional. En la actualidad el orden de preferencia es: IECAs, ARA 2, calcioantagonistas; y como fármacos de segunda línea los betabloqueantes cardioselectivos y los diuréticos tiazídicos (98, 100).

#### **4.2.4- Hipolipemiantes:**

El tratamiento hipolipemiante se recomienda en los pacientes DM a partir de 40 años, y en los menores de 40 años con otros FRCV. Los límites de cLDL deberían estar por debajo de 100 mg/dl, o reducirse del 30 al 40%, los triglicéridos < 150 mg/dl y el cHDL > 40 mg/dl, incluso > 50 mg/dl en el caso de las mujeres (98). En los diabéticos con enfermedad coronaria conocida o en aquellos de mayor riesgo, los niveles recomendados de cLDL son de < 70 mg/dl.

Hay una relación logarítmica-lineal entre la concentración de cLDL y el riesgo de enfermedad coronaria. Ensayos recientes sugieren que el tratamiento hipolipemiante es beneficioso en pacientes con DM incluso en ausencia de enfermedad coronaria conocida o hipercolesterolemia, y recomiendan el inicio del tratamiento con estatinas independientemente de los niveles de cLDL (101-104). En los casos con asociación de hipertrigliceridemia y niveles bajos de cHDL podría ser adecuado añadir fibratos o ácido nicotínico (104, 105), pero la combinación de hipolipemiantes no ha sido completamente evaluada en estudios de seguimiento de enfermedad cardiovascular y todavía no existen documentos de consenso al respecto (98).

## **4. Revascularización coronaria en los pacientes diabéticos:**

La revascularización de pacientes diabéticos supone entre el 15-25% del total de procedimientos de revascularización coronaria realizados en Estados Unidos (106), (107).

La diabetes mellitus es factor de mal pronóstico tras cualquier modalidad de revascularización coronaria. Como ya se ha explicado previamente la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos es difusa, afecta con más frecuencia al tronco de la coronaria izquierda y a los lechos más distales, presenta progresión más rápida (108, 109) y tienen menos circulación colateral en comparación con los pacientes no diabéticos (110). Además como en estos pacientes la isquemia miocárdica puede ser poco sintomática cuando se les diagnostica la enfermedad coronaria presentan frecuentemente enfermedad multivazo (111).

### **4.1. Revascularización Percutánea:**

Los *stents* coronarios han mejorado considerablemente los resultados a corto y largo plazo de la angioplastia coronaria al aumentar el diámetro luminal ya en fase aguda (disminuyen el “recoil precoz” atribuible a la elasticidad del vaso y la incidencia de cierre agudo del vaso por disección en la zona tratada con balón) y de reestenosis a medio-largo plazo (112, 113). Sin embargo, el efecto de los *stents* convencionales (SC) sobre la

reestenosis está limitado por una proliferación neointimal exagerada (114), que tiene lugar en el 10-25% del total de lesiones tratadas. Porcentaje que es mayor, pudiendo alcanzar hasta el 50% en pacientes y/o lesiones de “alto riesgo”, como son: pacientes diabéticos (sobre todo insulino dependientes (115), reestenosis intra-*stent*, estenosis difusas largas, lesiones en bifurcación, oclusiones totales crónicas y enfermedad multivaso (20, 116-119).

El estudio con ecografía intracoronaria (EIC) de lesiones reestenóticas en pacientes diabéticos muestra una exagerada hiperplasia neointimal intra-*stent* (120). Es sobre esta hiperplasia sobre la que tratan de actuar los *stents* liberadores de fármacos (SLF).

### **1- Los *stents* liberadores de fármacos:**

Liberan in-situ y de forma controlada fármacos que inhiben la proliferación neointimal, así reducen la reestenosis angiográfica, la necesidad de nueva revascularización de la lesión tratada (TLR) y los ECAM totales con respecto a los SC (121-130).

Los estudios iniciales (122, 126, 127) realizados en pacientes y lesiones muy seleccionados parecían vencer por fin el obstáculo de la reestenosis (131), pero la utilización de estos SLF en el “mundo real” con situaciones clínicas y anatomías coronarias de mayor complejidad fueron algo peores; no obstante sus resultados continúan siendo favorables si se comparan con los de SC en estos mismos grupos de pacientes (132-134).

### **Componentes de un SLF.**

1- La **plataforma** del *stent*: es el dispositivo mecánico que mantiene abierta la luz vascular mediante el andamiaje del vaso. Actualmente las aleaciones metálicas más utilizadas son el acero inoxidable 316L y el cromo-cobalto (135). La biocompatibilidad del material del *stent* se relaciona con la trombogénesis y la reacción inflamatoria, y por tanto con la proliferación neointimal; algunos *stents* incorporan recubrimientos (fosforilcolina, silicio carbónico, carbono, titanox...) para mejorar la biocompatibilidad y la resistencia a la trombosis (136).

2- Algunos SLF necesitan una **matriz polimérica** fijada en la superficie metálica que incorpora el fármaco y se encarga de liberarlo a la pared arterial de forma controlada. Este polímero condiciona la liberación y disponibilidad del fármaco. Es el caso de los *stents* Cypher™, Taxus™ y Endeavor™, por ejemplo.

3- El **fármaco**: se han analizado muchos fármacos antiinflamatorios, inmunosupresores y antiproliferativos. Sin embargo, el sirolimus y sus derivados y los taxanos son los que han demostrado un mayor beneficio clínico, sin producir toxicidad sistémica (al no alcanzar concentraciones importantes en sangre) y por tanto son los fármacos predominantes en los actuales SLF (136).

A continuación citaremos brevemente las características de los fármacos antiproliferativos utilizados más frecuentemente hasta la actualidad.

*3.1. Sirolimus (rapamicina)*: es un antibiótico macrólido lipofílico con propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas e inmunosupresoras. Inhibe la división celular entre las fases G1 y S1. Se une a un receptor intracelular, la proteína ligadora FKBP12 y el complejo resultante inhibe la actividad de la tirosinasa mTOR esencial para la activación de las células T y la proliferación celular (137, 138). Se utiliza en el *stent* Cypher™.

*3.2. Fármacos análogos del sirolimus (Everolimus, Zotarolimus y Biolimus A9)*: comparten sus características antiproliferativas, antimigratorias e inmunomoduladoras, con el mismo mecanismo de acción. Las diferencias se deben a la biodisponibilidad, el tiempo de permanencia local y la estabilidad química.

El everolimus, en comparación con el sirolimus, se absorbe por los tejidos de forma más rápida y muestra un mayor tiempo de residencia y actividad celular (139). Es el fármaco utilizado en el *stent* Xience™.

El zotarolimus es un análogo sintético del sirolimus que posee un anillo tetrazólico en la posición 42 de la molécula (140). Se utiliza en los *stents* Endeavor™ y Zomax™.

*3.3. Tacrolimus*: es un macrólido, inicialmente se denominó FK-506 en relación con su mecanismo de acción. Al igual que el sirolimus se une a la proteína ligadora FKBP 12 inhibiendo mTOR, pero su acción es similar a la ciclosporina, inhibe la secreción de interleucina (IL) 2, interferón gamma y factor de necrosis tumoral (141). Es el fármaco del *stent* Janus™ sin polímero.

*3.4. Paclitaxel*: agente antineoplásico también comercializado con el nombre de Taxol™. Ejerce su acción a través de la inhibición de la migración y proliferación de los microtúbulos que frenan el ciclo celular en fase M (inhibe la división celular, la motilidad, la activación celular y el proceso de secreción y traducción de señales). Es altamente lipofílico y tiene un efecto intracelular de larga duración. A altas concentraciones (como se usa en el

tratamiento del cáncer) tiene efecto citotóxico, mientras que a bajas concentraciones, como las que se emplean en los SLF, es citostático (142). Es el fármaco utilizado en los *stents* Taxus™, CoStar™, Coroflex please™, Pico Elite™, Axion™ e Infinitum™.

## **2- Los *stents* liberadores de fármacos en pacientes diabéticos:**

Los SLF más utilizados hasta la fecha y que han demostrado en grandes estudios aleatorizados su eficacia para reducir la tasa de reestenosis son los liberadores de sirolimus (SLS) y de paclitaxel (SLP) (122-128, 143-146). Con la ventaja adicional de que en los casos en que aparece esta reestenosis suele ser focal y por tanto con un perfil más favorable de tratamiento (147), frente a la RIS de SC que es más frecuentemente difusa (SLF 82% de RIS focal vs SC 34%,  $p<0,01$ ) (148).

### **A) Principales estudios aleatorizados con *stents* liberadores de sirolimus:**

En el **estudio SIRIUS** (123) se aleatorizaron 1058 pacientes a recibir SC o SLS en lesiones coronarias de novo. El objetivo primario era evaluar la tasa de fallo del vaso diana (TVF) incluyendo un combinado de muerte cardíaca, infarto de miocardio y necesidad de revascularización del vaso diana (TVR) a los 270 días de seguimiento. La TVF fue significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con SLS (4,1% frente al 16,6%;  $p<0,001$ ), así como de la tasa de reestenosis (3,2% frente al 35,4 %;  $p<0,001$ ) y de revascularización del vaso diana (4,1% frente al 16,6%;  $p<0,001$ ). Resultados que se confirmaron en las series canadiense [C-SIRIUS(125)] y europea [E-SIRIUS(124)] del estudio.

En el subgrupo de pacientes diabéticos ( $n=279$ , 131 con SLS y 148 con SC), la tasa de RIS se redujo notablemente en los pacientes tratados con SLS (17,6% frente al 50,5%;  $p<0,001$ ), reducción de RIS angiográfica que se traduce clínicamente en una disminución de la tasa de ECAM (9,2% en el grupo de SLS frente al 25% en el de SC;  $p<0,001$ ). Sin embargo, este efecto beneficioso no tuvo lugar en el subgrupo de diabéticos insulino dependientes debido principalmente al desarrollo de RIS por efecto borde (144). Conviene cierta prudencia en la interpretación de estos resultados por tratarse de un análisis de subgrupos con un tamaño muestral relativamente pequeño ( $n=83$ ) de pacientes DMID.

El **estudio DIABETES** (145) ha sido el único estudio aleatorizado diseñado específicamente para pacientes diabéticos en el que se compara la implantación de SLS con SC (utilizando en este caso la misma plataforma que el SLS pero sin fármaco, *stent* Bx-



Velocity™). Se trata de un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado, que incluyó 160 pacientes diabéticos, aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir SLS o SC. Se estratificó según el tipo de tratamiento antidiabético (insulinodependiente o antidiabéticos orales). El objetivo primario fue evaluar la pérdida luminal tardía medida por angiografía cuantitativa a los 9 meses de seguimiento. Los resultados fueron favorables para el SLS, siendo la pérdida luminal tardía (PLT) de  $0,06 \pm 0,4$  mm con el SLS y de  $0,47 \pm 0,5$  mm con el SC ( $p < 0,001$ ) y la tasa de RIS de 7,8% con el SLS y del 33,7% con el SC ( $p < 0,001$ ). Es importante destacar que este beneficio fue independiente del tipo de tratamiento antidiabético del paciente; así la tasa de RIS en los pacientes DMID fue del 6,7% con SLS frente al 46,8% con SC ( $p = 0,001$ ). Resultados que se mantienen a los dos años de seguimiento con una tasa de revascularización del vaso tratado del 15,4% en el grupo de SLS y del 38,8% en el de SC ( $p = 0,001$ ) (146).

#### **B) Principales estudios aleatorizados con stents liberadores de paclitaxel:**

Los estudios **TAXUS I y II** (126, 127) demostraron su eficacia en la reducción de la tasa de reestenosis en lesiones coronarias cortas y focales. Pero es el **TAXUS IV** (128) el primer estudio a gran escala diseñado para evaluar la seguridad y eficacia del SLP de liberación lenta en lesiones complejas. Incluyó 1326 pacientes aleatorizados a SLP ( $n = 667$ ) o SC ( $n = 659$ ). Hubo una disminución significativa de la tasa de reestenosis en el grupo tratado con SLP (7,9% frente al 2,6,6%,  $p < 0,001$ ). En el subgrupo de los pacientes diabéticos (28% del total de pacientes) la reducción relativa del riesgo de RIS binaria fue del 77%. Y este efecto se mantenía en el subgrupo de pacientes diabéticos insulinodependientes (7,7% frente al 42,9%,  $p = 0,007$ ). En el conjunto de pacientes la PLT fue de  $0,23 \pm 0,44$  mm en el grupo de SLP y de  $0,61 \pm 0,57$  mm en el de SC ( $p < 0,001$ ). Además el patrón más frecuente de reestenosis en el grupo de SLP era focal (3,4%) y en el de SC, difusa (14,3%).

El estudio **ISAR-DIABETES** (149) compara la eficacia de los SLS frente a los SLP en pacientes diabéticos, se trata de un estudio de no inferioridad que incluyó 250 pacientes. La PLT fue menor en el grupo de SLS ( $0,43 \pm 0,45$  mm frente a  $0,67 \pm 0,62$  mm;  $p = 0,002$ ), y lo mismo la tasa de reestenosis binaria (6,9% frente al 16,5%;  $p = 0,03$ ); pero no tuvo suficiente potencia para demostrar diferencias clínicas entre grupos.

El resto de *stents* recubiertos comercializados no han sido testados específicamente en pacientes diabéticos y no hay datos disponibles que permitan sacar conclusiones en este grupo de pacientes con alto riesgo de RIS.

### **C) Otros stents liberadores de fármacos y sus resultados en diabéticos:**

*Stent Endeavor™* (liberador de Zotarolimus): los resultados clínicos y angiográficos años del ENDEAVOR II Trial (150) que compara *stent Endeavor™* con su plataforma en *stent* convencional (*stent Driver™*) fueron prometedores en el conjunto de la población disminuyendo la tasa de reestenosis binaria del 35% al 13,2% ( $p < 0,0001$ ) a los 8 meses, los ECAM totales a los 12 meses del 15,6% al 8,8% ( $p < 0,0004$ ), la necesidad de nueva revascularización de la lesión del 13,1% al 5,9% ( $p < 0,0001$ ); resultados que se mantienen favorables para el *stent Endeavor™* a los 2 años. Pero cuando se analiza el subgrupo de los pacientes diabéticos, se aprecia que a pesar de seguir siendo favorable en los DMINID ( $n=168$ ) (el *stent Endeavor™* disminuye la TLR de un 15,9% al 6,3%), no ocurre lo mismo con los DMID ( $n=70$ ), ya que la necesidad de revascularización es del 13,6% con *stent Driver™* y del 11,5% con *stent Endeavor™* ( $p=1$ ). Finalmente las trombosis aguda y subaguda fueron muy bajas en ambos grupos, sin diferencias. Por otra parte se realizó un análisis por EIC que demostró que no hubo ningún caso de malaposición tardía ni aneurisma y la pérdida luminal tardía in-*stent* por angiografía cuantitativa fue de  $0,61 \pm 0,46$  mm en el *stent Endeavor™* y de  $1,03 \pm 0,58$  mm en el *stent Driver™*.

### **D) Seguridad de los stents liberadores de fármacos en pacientes diabéticos:**

La seguridad de los SLF viene condicionada por la incidencia de trombosis tras su implantación. Los metanálisis muestran un incremento de riesgo de un 0,2-0,4% por año durante los primeros 4 años de seguimiento del total de pacientes (no existen datos a más largo plazo). Su aparición se ha relacionado con la suspensión precoz de la doble antiagregación (151).

En el caso particular de los pacientes diabéticos a parte del estado protrombótico, están presentes con más frecuencia los predictores independientes clínicos y angiográficos de trombosis del *stent* que en los pacientes no diabéticos: presencia de insuficiencia renal (sobre todo en pacientes en diálisis), baja fracción de eyección, bifurcaciones, lesiones largas y calcificadas, enfermedad de pequeño vaso, enfermedad difusa (106), historia previa de ictus y trombosis de *stent* previa. Ello justifica que varios autores hayan encontrado que la diabetes (sobre todo la DMID) (152-154) es un predictor independiente de trombosis (151, 155, 156).

El registro e-CYPHER con más de 15000 pacientes tratados con SLS describe una tasa global de trombosis a los 12 meses de 0,87%, siendo la DMID el predictor clínico

independiente más potente de trombosis (153). En el estudio DIABETES (146) la tasa de trombosis en los pacientes tratados con SLS fue del 0% en el primer año, pero del 2,5% (2 pacientes) en el 2º año tras abandonar la doble antiagregación. Un dato muy interesante y novedoso de este estudio es la posible asociación entre la presencia de malaposición tardía del *stent* y la trombosis tras la suspensión del clopidogrel.

En el estudio DIABETES se encontró este fenómeno en el 14,7% de los SLF a los 9 meses de seguimiento y en ningún caso de los pacientes tratados con SC. Los 2 pacientes que presentaron trombosis del SLS entre el 1º y 2º año de seguimiento tenían malaposición tardía documentada en la EIC (146); por ello hay quienes aconsejan mantener durante más tiempo la doble antiagregación en pacientes con malaposición documentada (106); en el estudio TAXUS IV se encontró hasta un 4% de malaposición a los 9 meses de seguimiento.

Finalmente otro dato relacionado con la trombosis de los SLF y que no es exclusivo de los pacientes diabéticos es la incompleta endotelización del interior de los SLF de primera generación (SLS y SLP), dato comprobado en estudios anatómo-patológicos (157) de EIC (158, 159) y por angioscopia coronaria (160). Estos estudios todavía no se han realizado en los SLF de “segunda” generación, entre los que se encuentra el *stent* Janus™, pero presumiblemente la endotelización es más completa que en los SLF de primera generación.

### **3- Complicaciones tras la revascularización percutánea en diabéticos:**

La presencia de DM es un predictor de muerte e IAM tras el intervencionismo coronario percutáneo (161). Una de las principales complicaciones tras la coronariografía es la nefropatía inducida por contraste (NIC), se trata de una complicación grave que se ha asociado con impacto pronóstico adverso (162, 163). Los factores determinantes del deterioro de la función renal tras angiografía son en primer lugar la presencia de insuficiencia renal previa y en segundo lugar ser diabético, siendo la incidencia del 50% cuando coexisten ambas circunstancias (164), el tercero de los factores es la cantidad de contraste administrada (162). Con el fin de minimizar este riesgo se recomienda una adecuada hidratación pre y periprocedimiento, control de las concentraciones de creatinina, evitar el uso de fármacos nefrotóxicos (ciertos antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina, metformina –esta última por el riesgo de acidosis láctica-) que deberían ser retirados 24-48h antes del procedimiento y no reiniciarse hasta 48h después de la administración del contraste si no se ha desarrollado nefropatía (165).

El ictus es una complicación poco frecuente (0,07-0,3% del total de cateterismos), pero una de las complicaciones más graves tras el intervencionismo percutáneo debido a su alta morbi-mortalidad. La DM se ha descrito como predictora de la aparición de ictus en pacientes con SCASEST (166). Sin embargo, no se ha demostrado que los pacientes DM que reciben una ACTP tengan un mayor riesgo de ictus (167) o complicaciones vasculares (168).

El resto de complicaciones derivadas del procedimiento son similares a las de los pacientes no diabéticos: relacionadas con el acceso vascular (hematoma, pseudoaneurisma, fístula arterio-venosa, disección arterial o vasoespasmos severos en el caso de la arteria radial) (169), su incidencia ha disminuido con la generalización del uso del acceso radial y los dispositivos de sellado femoral. Las complicaciones intravasculares del tipo disección iliaca, aórtica, subclavia o carótida son muy infrecuentes (<1%) pero en algunos casos mortales. Las disecciones coronarias durante el sondaje de la arteria generalmente se solucionan con la implantación de uno o varios *stents* cubriendo la puerta de entrada y cuerpo de la disección, pero en el caso de disección del TCI con ACTP fallida la mortalidad es superior al 50%. Cuando hay embolización de material trombotico o aire, la gravedad depende del territorio embolizado, ocurriendo daño cerebral permanente en un 0,05-0,1% de los procedimientos. El espasmo coronario generalmente es reversible con uso de vasodilatadores intracoronarios. La perforación cardiaca y el taponamiento son muy raros en procedimientos diagnósticos. Las complicaciones específicas de los procedimientos intervencionistas son: la disección coronaria, el no reflow, trombosis aguda o subaguda del *stent*, compromiso de ramas laterales, embolización distal, espasmo coronario, perforación vascular, taponamiento cardiaco e incluso la muerte. El riesgo de todas estas complicaciones es muy variable, y depende de las características de las lesiones, la comorbilidad del paciente y de la experiencia del hemodinamista (170).

#### **4.2. Revascularización quirúrgica versus percutánea en diabéticos.**

El efecto del tratamiento percutáneo (con balón o *stent*) se produce a nivel local en la lesión tratada, incluso la acción antiproliferativa de los SLF ocurre localmente en respuesta al daño inducido por el *stent* inhibiendo la proliferación de las células musculares lisas, pero no actúan sobre los mecanismos subyacentes sistémicos que afectan a la totalidad de la circulación (en este caso coronaria). Por tanto, aunque los SLF disminuyen la reestenosis no

influyen en la progresión de la enfermedad o en la ruptura de placas vulnerables. Por esta razón la revascularización quirúrgica tiene su papel sobre todo en la enfermedad multivazo, pudiendo ser superior al tratamiento local de una o varias lesiones que ofrecen los *stents* (171, 172).

Entre un 12 y un 38% de las cirugías de by-pass coronario se realizan a pacientes diabéticos (173), siendo la morbi-mortalidad mayor que en los pacientes no diabéticos (161) a corto y largo plazo.

Los dos principales estudios aleatorizados que comparaban la angioplastia balón frente a la cirugía de revascularización coronaria: BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) (172) y EAST (Emory Angioplasty versus Surgery Trial) (174), demostraron que los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivazo tenían peores resultados a largo plazo con angioplastia balón que con cirugía. Concretamente los pacientes del estudio BARI que recibieron al menos un injerto con arteria mamaria tenían una mortalidad significativamente menor (5,8% vs. 20,6%;  $p=0,003$ ) que los tratados con balón.

En la era del *stent* convencional cuando se implantan múltiples *stents* se consiguen buenos resultados intrahospitalarios, pero al año de seguimiento los pacientes diabéticos, (especialmente los insulino dependientes) tienen mayor necesidad de nueva revascularización del vaso tratado (25% en DMNID vs. 35% en DMID vs. 16% en no diabéticos,  $p < 0,001$ ) y mayor mortalidad que los pacientes no diabéticos (supervivencia del 85%-86% en pacientes DM vs. 95% en pacientes no diabéticos,  $p < 0,001$ ) (175).

El **estudio ARTS-I** (Arterial Revascularization Therapy Study) aleatorizado, se diseñó para comparar la revascularización coronaria quirúrgica con los *stents* convencionales en la enfermedad multivazo (20).

En el grupo de los pacientes diabéticos ( $n=208$ ) no había diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a 1 y 3 años frente a los no diabéticos (84,4% vs. 88,4%), pero sí que necesitaban con mayor frecuencia nuevos procedimientos de revascularización (36,6% vs. 15,6%;  $p<0,001$ ) (176).

Sin embargo, a los 5 años (173) aunque la mortalidad del total de pacientes tratados con *stent* y los tratados con cirugía no difería (8,0% vs. 7,6%,  $p=0,83$ ), sí lo hacía en el subgrupo de pacientes diabéticos ( $n=208$ ), encontrándose una mortalidad del 13,4% en los tratados con *stent* y del 8,3% en los tratados con cirugía ( $p = 0,27$ ; RR=1,61; IC 95%, 0.71-

3.63). Además, dentro del grupo de pacientes tratados con *stent* la mortalidad era significativamente mayor en los diabéticos que en los no diabéticos (13,4% vs. 6,8%,  $p=0,03$ ;  $RR=1,98$ ; 95% IC, 1,1-3,52). Mientras que no había diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad del grupo revascularizado quirúrgicamente si comparamos pacientes diabéticos con no diabéticos (8,3% vs. 7,5%;  $p=0,8$ ;  $RR=1,12$ ; IC 95%, 0,54-2,32).

Los eventos cardiacos mayores a 5 años de los pacientes tratados con *stent* fueron del 54,5% en los pacientes diabéticos frente al 38,7% en los no DM ( $p=0,003$ ); sin embargo en el grupo de pacientes operados las diferencias no eran estadísticamente significativas (25% de ECAM en los pacientes DM vs. 21,2% en los no DM,  $p=0,42$ ).

Las diferencias en los ECAM entre los pacientes DM tratados con *stent* frente a los no DM, son atribuibles en su mayoría a la mayor necesidad de nueva revascularización en los pacientes diabéticos (42,9% vs. 27,5%,  $p=0,002$ ). La mayor necesidad de cirugía tras el tratamiento con angioplastia se atribuyó a que la revascularización incompleta fue más frecuente en el grupo tratado con angioplastia (84,1% frente al 70,5% de los tratados quirúrgicamente;  $p<0,001$ ).

El **estudio ARTS-II** (177) se diseñó para evaluar el resultado de la implantación de *stents* liberadores de sirolimus en pacientes con enfermedad multivaso, utilizando como controles históricos el brazo de cirugía y el de *stent* convencional del estudio ARTS-I; los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos.

En el seguimiento a un año se encontró una menor incidencia de eventos cardiacos adversos mayores (muerte, ictus o infarto de miocardio) en el grupo tratado con SLS, pero la necesidad de nueva revascularización seguía siendo mayor que la de la corte histórica de pacientes revascularizados quirúrgicamente en el estudio ARTS-I.

En el subgrupo de pacientes diabéticos ( $n=267$ ) (178), la tasa de supervivencia libre de ECAM de los pacientes tratados con SLS fue similar a la de los tratados con cirugía del ARTS I (84,3% frente al 85,4%;  $p=0,86$ ). Sin embargo cuando comparamos dentro del estudio ARTS II a los pacientes diabéticos con los no diabéticos encontramos que los pacientes diabéticos tenían mayor mortalidad (2,5% frente a 0,4%;  $p=0,043$ ) y necesidad de nueva revascularización que los no diabéticos (12,5% frente a 5,6%;  $p=0,006$ ). ARTS II a 3 años: no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad en los pacientes tratados percutáneamente con cualquiera de los tipos de *stent*, ni con cirugía

(mortalidad SC=4%, SLS=3%, cirugía=4%). Pero la supervivencia sin nueva revascularización es mayor en los pacientes tratados con cirugía: 93,4%, del 85,5% en los pacientes tratados con SLS, y del 73,3% en los tratados con SC; siendo estadísticamente significativas las diferencias entre todos los grupos [(ARTS II vs ARTS I PCI: RR 0,54, IC 95%: 0,43-0,69,  $p < 0,0001$ )], [(ARTS II vs ARTS I CABG: RR 2,21, IC 95%:1,54-3,17,  $p < 0,0001$ )] (179).

El estudio ERACI-III (180) fue un registro multicéntrico prospectivo diseñado para evaluar los eventos en pacientes multivaso tratados con SLF (SLS y SLP) comparándolos con los pacientes tratados con SC y cirugía del estudio ERACI-II (aleatorizado) (181); el número de pacientes de cada grupo era de 225. Las características de los pacientes incluidos en el grupo de SLF eran más desfavorables que las de los pacientes del ERACI II: más edad, más fumadores, mayor porcentaje de EuroScore elevado, más frecuentemente lesiones tipo C y se implantaron mayor número de *stents*. Y aunque los datos del seguimiento al año eran muy favorables para los pacientes tratados con SLF frente a los otros dos grupos estas diferencias se acortan en el seguimiento a 3 años en el conjunto de la población Tabla 3.

**Tabla 3. Eventos a 1 y 3 años en el ERACI III.**

EVENTO	PERIODO	SLF % n=225	SC % n=225	CABG % n=225	SLF vs SC RR (IC 95%)	SLF vs CABG RR (IC 95%)
Muerte	0-1 año	3,1 (7)	3,1 (7)	7,6 (17)	1 (0,36-2,80)	0,41 (0,17-0,97)
	0-3 años	5,7 (13)	4,8 (11)	9,8 (22)	1,18 (0,54-2,58)	0,59 (0,31-1,14)
IAM (fatal y no fatal)	0-1 año	2,7 (6)	2 (5)	6,2 (14)	1,2 (0,37-3,87)	0,42 (0,17-1,09)
	0-3 años	6,2 (14)	2,7 (6)	6,2 (14)	2,3 (0,91-5,96)	1 (0,49-12,75)
ACV	0-1 año	2 (5)	1,8 (4)	1,3 (3)	1,75 (0,52-5,89)	2,3 (0,49-12,75)
	0-3 años	3,1 (7)	1,8 (4)	1,3 (3)	1,75 (0,52-5,89)	2,3 (0,61-8,91)
TVR	0-1 año	8,9 (20)	16,9 (38)	4,4 (11)	0,52 (0,32-0,87)	1,66 (0,82-3,41)
	0-3 años	14,2 (32)	24,4 (55)	5,8 (13)	0,58 (0,39-0,86)	2,46 (1,32-4,56)
ECAM	0-1 año	12 (27)	22,2 (50)	19,6 (44)	0,54 (0,35-0,83)	0,61 (0,39-0,95)
	0-3 años	22,7 (51)	29,8 (67)	22,7 (51)	0,68 (0,50-0,92)	1 (0,71-1,41)

En su conjunto los ECAM son menores en SLF frente a SC (22,7% vs. 29,8%  $p=0,015$ ), pero similares entre SLF y cirugía (ambos 22,7%); las diferencias de eventos entre SLF y SC se deben a una menor necesidad de nueva revascularización (14,2% vs. 24,4%,  $p=0,009$ ), pero hay que destacar que hay 9 trombosis subagudas o tardías en el grupo de SLF frente a 0 en el de SC ( $p=0,008$ ).

La incidencia de muerte e infarto es mayor en el grupo de cirugía (15,1%) que en el de SLF (10,2%) sin alcanzar significación estadística ( $p=0,07$ ), siendo la menor en el grupo de SC (6,2%) ( $p=0,08$  entre SLF y SC); sin embargo las diferencias entre cirugía y SC sí que fueron estadísticamente significativas ( $p=0,003$ ). En el análisis multivariante en el seguimiento a un año se encontraron como predictores de ECAM: la DM, hipercolesterolemia y el tipo de tratamiento (los mejores resultados eran con SLF), pero a los 3 años el único predictor de ECAM es la DM (dato concordante con los estudios ARTS-I y II).

Cuando comparan los resultados a 3 años en pacientes diabéticos frente a no diabéticos, la tasa de ECAM es mucho mayor que en los no DM en los 3 grupos (Tabla 4), en el conjunto de MACE no hay diferencias estadísticamente significativas entre un tipo u otro de tratamiento (SLF 36,2%, SC 43,6%, cirugía 30,8%;  $p=0,49$ ), pero sí que las hay en la necesidad de nueva revascularización del vaso tratado (SLF 21,3%, SC 38,5%, cirugía 15,4%;  $p=0,048$ ) (180).

**Tabla 4. Seguimiento a 3 años del ERACI III, diabéticos vs. no diabéticos.**

	No DM (n=178)	DM (n=47)	RR (IC 95%)	p
<b>ECAM</b>	34 (19,1%)	17 (36,2%)	0,81 (0,66-0,99)	0,018
<b>Muerte</b>	7 (3,9%)	6 (12,8%)	0,67 (0,4-1,1)	0,032
<b>IAM</b>	9 (5%)	5 (10,6%)	0,8 (0,54-1,19)	0,176
<b>TVR</b>	22 (12,4%)	10 (21,3%)	0,85 (0,67-1,1)	0,157

Teniendo en cuenta los resultados mencionados, Flaherty (161) propone cirugía para los pacientes diabéticos con indicación de revascularización coronaria y 1- enfermedad del tronco coronario (estenosis  $> 50\%$ ), ó 2- enfermedad de tres vasos o de dos vasos si uno de ellos es la arteria descendente anterior proximal (estenosis  $\geq 70\%$ ), aunque en estos últimos casos podría considerarse el tratamiento percutáneo basándose en la preferencia del paciente.

En la actualidad hay dos estudios aleatorizados en marcha para comparar la implantación de *stents* recubiertos con la cirugía en pacientes diabéticos con enfermedad multivaso: el estudio FREEDOM y el estudio CARDIA. Ambos incluyen el uso de nuevas tecnologías como la cirugía sin bomba y el uso de inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa, así darán una nueva visión sobre el tratamiento más adecuado en los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso.



## **Complicaciones tras revascularización coronaria quirúrgica en diabéticos:**

También en el caso de la revascularización quirúrgica, los pacientes diabéticos tienen mayor morbi-mortalidad que los no diabéticos, debido a una mayor frecuencia de oclusión del injerto, eventos cerebrales, problemas de la herida esternal, mediastinitis (106) e insuficiencia renal (182, 183).

La revascularización con injertos arteriales tiene mejor resultado que el uso de la vena safena, especialmente cuando el injerto es la arteria mamaria y algo menor con arteria radial (184, 185).

El injerto de mamaria bilateral mejora el pronóstico a largo plazo si se compara con el injerto de mamaria unilateral, pero aumenta el riesgo de mediastinitis especialmente en los pacientes diabéticos (186, 187). A pesar de los injertos arteriales los resultados a largo plazo de la cirugía son peores que en pacientes no diabéticos (mortalidad a 5 años en pacientes DM del 22% frente al 12% en pacientes no DM, y mortalidad a 10 años del 50% frente al 29% (ambas  $p < 0,05$ ) (183).

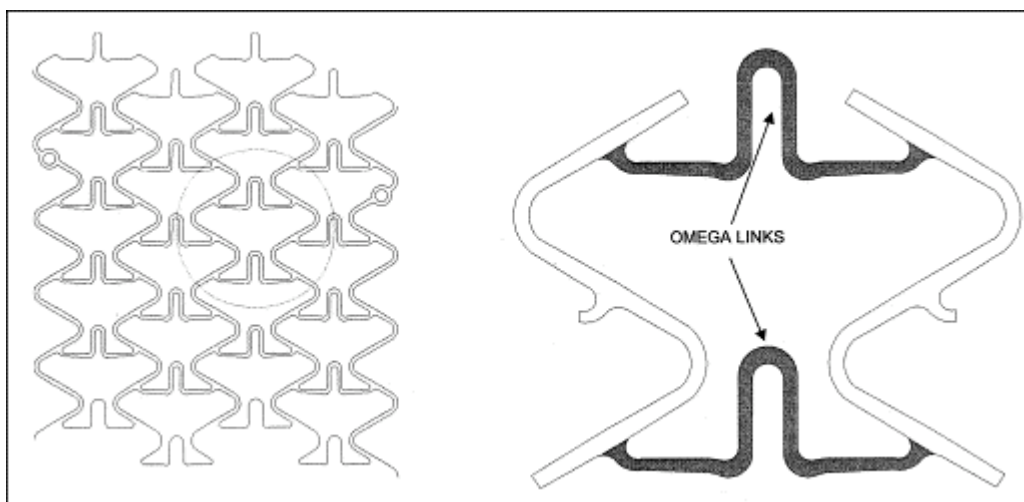
## **5. El *Stent* liberador de Tacrolimus.**

### **1- Plataforma:**

La plataforma del *stent* Janus™ (Janus *CarboStent*™) es el *stent* Tecnic *CarboStent*™ (Sorin Biomédica, Saluggia, Italia) de acero inoxidable recubierto de carbono. El diseño es tubular, la arquitectura homogénea de sus celdillas (Figura 1) se adapta a la pared del vaso con el fin de lograr una aposición óptima (uniforme), para ello cada celdilla consta de varias curvas que se entrecruzan a distintos niveles optimizando la respuesta mecánica a la expansión del *stent*, flexibilidad y torsión. Las celdillas están interconectadas mediante uniones en forma de omega en el punto medio de los elementos de expansión. Este diseño aporta flexibilidad longitudinal, evitando el acortamiento en las zonas de curva cuando se expande el *stent*. Además hay dos marcadores radio-opacos (de platino) en los extremos del *stent*, que ayudan a su visión con la fluoroscopia (188). Toda la superficie del *stent* está recubierta de Carbofilm™ aportando su característica biocompatibilidad y resistencia a la formación de trombos (189-191).

En los seguimientos a 6 meses, los pacientes tenían muy baja o ausente tasa de trombosis subaguda y menor reestenosis en pacientes considerados de alto riesgo que los controles históricos, (se consideraron factores de riesgo de reestenosis: edad > 75 años, diabetes mellitus, localización ostial de la lesión diana, longitud de lesión > 10 mm, diámetro de referencia < 3.0 mm, oclusión crónica). Cuando sólo había uno de los factores de riesgo descritos la tasa de reestenosis binaria era del 20%, si había 2 del 25%, y hasta del 35% cuando coincidían 3 o más de los factores (190); frente a una serie de Kastrati de 1.084 pacientes con seguimiento angiográfico en la que el riesgo de reestenosis era del 16% si no había ninguno de estos factores, y hasta del 54% si coincidían 3 de ellos (192).

**Figura 1. Diseño tubular del stent Janus™.**



*Tomada de Bartorelli (188)*

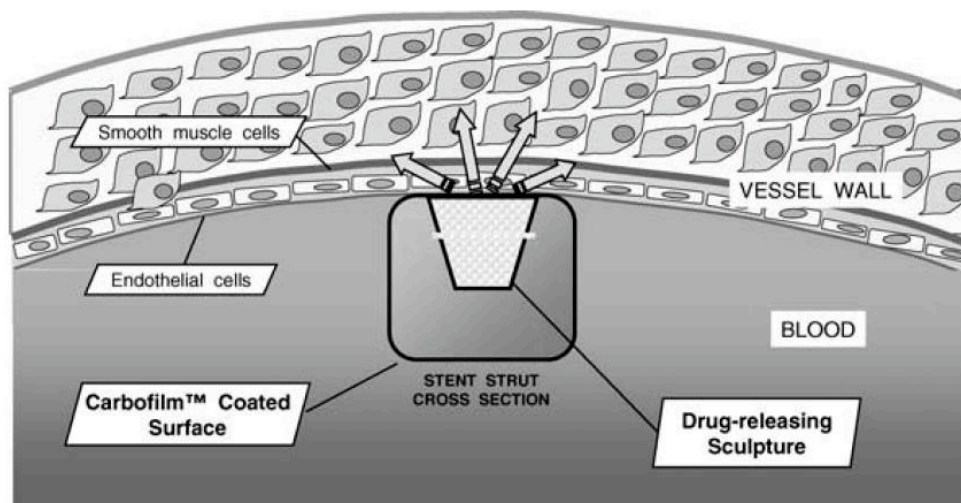
## **2- Fármaco:**

El tacrolimus es un fármaco que actúa en la fase G0, no es citotóxico ni citotáxico, previene el crecimiento de la hiperplasia neointimal y permite una mejor re-endotelización.

La superficie externa del *stent* Janus™ consta de múltiples reservorios que contienen dosis de 2,3 µgr /mm<sup>2</sup> de Tacrolimus, limitando la liberación de la droga a la pared del vaso y no al torrente sanguíneo (193).

La cubierta con carbofilm (Figura 2) y la ausencia de polímero para liberar la droga aumentan la biocompatibilidad y efectividad del *stent* (mayor cantidad de fármaco disponible), y disminuyen al menos en teoría la trombogenicidad tardía del mismo (188).

**Figura 2. Cubierta con carbofilm del stent Janus™.**



**Figure 2.** The Janus Carbostent™. This innovative drug-eluting stent is characterized by deep sculptures on the outer stent surface that contain and release the drug only toward the vessel wall, and by a Carbofilm™-coated nonthrombogenic surface toward the blood.

*Tomada de Bartorelli (188)*

### **3- Estudios en humanos realizados con stent Janus™ :**

El primer estudio en humanos (FIM: first in man, presentado como comunicación oral por el Dr. Antonio Bartonelli en 2004 en la reunión Transcatheter Cardiovascular Therapeutics) la implantación de SLT se asoció con un 3,8% de reestenosis binaria en el seguimiento angiográfico a 6 meses, y del 16,9% en los pacientes diabéticos. No se registraron trombosis del *stent* a los 12 meses de seguimiento clínico. Debido a la alta tasa de reestenosis en el grupo de pacientes diabéticos se aumentó la dosis de tacrolimus de 1,5  $\mu\text{gr}/\text{mm}^2$  a 2,3  $\mu\text{gr}/\text{mm}^2$ .

El estudio JÚPITER II se diseñó para comparar la seguridad y efectividad de la implantación de *stent* directo en lesiones coronarias “de novo” con angina o isquemia silente; se randomizaron 332 pacientes a *stent* liberador de tacrolimus (Janus™, Sorin Biomédica Cardio s.r.l., Saluggia, Italy) (n= 166) frente a *stent* convencional (su plataforma Tecnic™ CCS coronary Carbostents) (n=166). Con un éxito inicial del 99,4% en ambos grupos. Se completó el seguimiento angiográfico a los 6 meses en 94% de las lesiones de SC y en el 95% de SLT no mostrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a reestenosis binaria ni late-loss, la tasa de reestenosis binaria fue del 19% en los tratados con

SC y del 12,4% en los SLT, con una PLT de  $0,48 \pm 0,52$  mm en los SC y del  $0,42 \pm 0,46$  mm en los SLT. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento clínico al mes, 6 y 12 meses: ECAM del 19,5% en SC y del 16,1% en SLT, TLR 16,4% (SC) frente a 10,3% (SLT) y TVR del 17% y del 12,9% respectivamente. A pesar de ello, la ausencia de trombosis de *stent* en el grupo de SLT es un punto de seguridad muy importante.

El porcentaje de pacientes diabéticos fue del 20,5% en SC y del 18,1% en el SLT. Los resultados al mes, 6 y 12 meses no difieren del grupo de pacientes no diabéticos; si bien insulino dependientes sólo eran el 6 y el 3% respectivamente (193). Por ello, aunque con cierta cautela, cabría esperar buenos resultados con este *stent* en este subgrupo de pacientes.

## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El *stent* Janus™, liberador de tacrolimus, pertenece a lo que actualmente llamamos “segunda generación” de SLF cuyo objetivo no es inhibir por completo la hiperplasia neointimal, sino ser capaces de conseguir una endotelización “saludable”, un forro capaz de modular el proceso de cicatrización de cara a prevenir los inconvenientes potenciales de los SLF (Trombosis tardía)(194).

La biocompatibilidad de la cubierta de carbofilm de este *stent* junto con el efecto antiproliferativo del tacrolimus deberían disminuir tanto la reestenosis como la trombosis de estos *stents*, incluso en grupos de alto riesgo como son los pacientes diabéticos.

# HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

La implantación del *stent* Janus™, recubierto de tacrolimus, en pacientes diabéticos es segura, reduce la tasa de eventos clínicos y la necesidad de una nueva revascularización coronaria, al disminuir el grado de proliferación neointimal intra-*stent* en lesiones coronarias “de novo”.

# OBJETIVOS

## Objetivo primario

Evaluar la efectividad del *stent* Janus™ recubierto de tacrolimus en el grado de inhibición de la proliferación neointimal, por medio de análisis coronario cuantitativo (ACC) de la pérdida luminal tardía intra-*stent* (PLT) a los 9 meses de seguimiento. En comparación con la conseguida con *stent* convencional y otros *stents* liberadores de fármacos (Cypher™ y Taxus™) en estos pacientes.

## Objetivos secundarios

1- Valorar la efectividad clínica al año de seguimiento de la variable combinada de eventos cardiacos adversos mayores (ECAM): muerte cardiaca, infarto agudo de miocardio Q y no Q, y necesidad de nueva revascularización del vaso o del segmento diana) tras la implantación de uno o más *stents* coronarios recubiertos de tacrolimus en pacientes diabéticos. Ver definiciones en Anexo I.

2- Cuantificar por ACC la tasa de reestenosis binaria (estenosis > 50% del diámetro de referencia) intra-*stent* e in-segmento (*stent* + 5 mm de borde proximal y distal) así como los diámetros lumbinales mínimos y medios.

3- Cuantificar mediante ecografía intracoronaria (EIC) el grado de proliferación intra-*stent* y de los bordes proximal y distal a los 9 meses de seguimiento por medio del análisis del área y volúmenes de hiperplasia neointimal.

4- Análisis cualitativo por EIC de: infraexpansión y malaposición de los *stents*.

5- Valorar la seguridad del *stent* liberador de tacrolimus en cuanto a la incidencia de trombosis coronaria durante el seguimiento.

Todas estas medidas y eventos se compararán con las realizadas en los *stents* convencional, Cypher™ y Taxus™.

# PACIENTES Y MÉTODOS

## Tipo de estudio

Estudio de cohortes prospectivo de pacientes consecutivos, multicéntrico. Centros participantes: Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, Hospital de Bellvitge.

## Selección de los pacientes

### Criterios de Inclusión

1. Pacientes diabéticos tipo 1 o tipo 2 que lleven al menos un mes bajo tratamiento farmacológico (insulina o antidiabéticos orales), con estenosis “de novo” en arterias coronarias nativas y síntomas o evidencia objetiva de isquemia.
2. Lesión en un vaso o multivaso susceptible de angioplastia con implantación de *stent* y a ser posible realización de ecografía intracoronaria.
3. Tamaño del vaso entre 2.5-4.0 mm por análisis coronario cuantitativo.
4. Clínica de angina estable, angina inestable o síndrome coronario agudo sin elevación del ST con CPK menos del doble del límite alto de la normalidad, independientemente de la cifra de troponina
5. Firma de consentimiento informado en la que el paciente acepta las condiciones del estudio y los seguimientos derivados del mismo (controles clínicos y angiográficos).

### Criterios de Exclusión

1. Pacientes diabéticos que no desean participar en el registro.
2. Edad < 18 años.



3. Mujeres embarazadas o en edad fértil.
4. Lesiones con evidencia angiográfica de trombo que ocluya más del 50% de la luz del vaso antes del tratamiento.
5. Estenosis en bypass de safena o mamaria.
6. Estenosis en bifurcación con rama lateral  $\geq 2$  mm que vaya a ser tratada durante la ACTP.
7. La presencia de estenosis en el límite de la significación (40-60%) proximales o distales a la que se va a tratar contraindica el estudio a no ser que vayan a ser cubiertas por el *stent* durante el procedimiento. (Sí que se acepta el tratamiento multisegmento de un vaso siempre que las lesiones estén separadas entre sí por al menos 10 mm).
8. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $<25\%$ .
9. Tamaño del vaso  $< 2.5$ mm o  $>4.0$  mm por estimación visual.
10. Historia previa de braquiterapia intracoronaria o implantación de cualquier *stent* recubierto de fármacos en la arteria a tratar.
11. Lesiones reestenóticas.
12. Severa calcificación coronaria y excesiva tortuosidad.
13. Uso de técnicas de ablación pre-implantación de *stent* (rotablator, aterectomía direccional, o balón de corte).
14. Alergias conocidas a la aspirina, ticlopidina o clopidogrel.
15. Estar participando en otro estudio de investigación clínica.
16. Síndrome coronario agudo con elevación persistente del ST de menos de 72 horas de evolución con CPK elevada en el momento del procedimiento.
17. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST, si el valor de CPK y CPK-Mb se encuentra por encima del doble del límite alto de normalidad, en el momento de la angioplastia.
18. Situación terminal conocida.
19. Alteración hepática o renal importante (ALT, AST superior al doble del límite normal, aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min o creatinina basal  $>2,5$  mgr/dl).

## **Sujetos a estudio y grupo control:**

Un total de 80 pacientes consecutivos se incluirán en el estudio. Este número de pacientes, permitiría determinar una diferencia del 36% en la variable de efectividad primaria (PLT *in-stent*) entre el *stent* convencional (SC) (0,66 mm en el estudio Diabetes (145)) y el *stent* liberador de tacrolimus (SLT) (0,42 mm en el estudio Júpiter II (193)) con un poder estadístico del 90% y un error alfa de 0,05.

Se trata de pacientes diabéticos a los que se les vaya a realizar angioplastia, que cumplan los criterios de inclusión y de exclusión anteriormente descritos. El periodo de inclusión abarca desde diciembre de 2004 a mayo de 2005.

Se utilizarán como grupos control, los 160 pacientes que fueron incluidos en el estudio DIABETES 1 [aleatorizados 1/1 a *stent* recubierto de sirolimus (Cypher™, Cordis) y *stent* convencional (BX Velocity/Sonic™, Cordis, Johnson & Johnson)] (145), y los 80 pacientes incluidos en el registro DIABETES 2 [tratados con *stent* recubierto de paclitaxel (Taxus™, Boston Scientific, Natick, Massachusetts)]. Se trata de ensayos coordinados por el mismo centro con los mismos criterios de inclusión y exclusión, protocolo diagnóstico, terapéutico, seguimiento, y duración del tratamiento antiagregante. Seguidos prospectivamente durante al menos 1 año

Estos estudios se han realizado de forma secuencial en el tiempo (debido a la aparición en diferentes momentos de los distintos tipos de *stent* estudiados), el estudio DIABETES 1 se inició en el año 2003, en registro DIABETES 2 en el 2004, y el DIABETES 3 en 2005.

## Procedimiento

### **Angioplastia coronaria e implantación de *stent*:**

La angioplastia coronaria será realizada según la experiencia del operador y los estándares convencionales. No se permite la utilización de técnicas de ablación (aterectomía direccional ni rotacional) ni de balón de corte previa a la implantación de *stent*. La predilatación con balón es opcional antes de la implantación del *stent*, ajustando a la longitud de la lesión, y que el *stent* cubra la zona tratada con el balón (evitando el “geographical miss”, definido como aquel segmento dañado con balón y no cubierto con *stent*). Deberán filmarse todos los hinchados de balón y la posición del mismo una vez deshinchado. Después de la implantación del *stent* con éxito, siempre que sea posible, se llevará a cabo un estudio de ecografía intracoronaria (EIC) con *pull-back* automático a velocidad de 0,5 mm/sg, con el sistema Atlantis SR de 40 MHz (Boston Scientific Corp./SCIMED, Minneapolis, Minnesota) para confirmar la correcta colocación, expansión y aposición del *stent* y la ausencia de complicaciones (trombo intra-*stent*, disección de bordes). En caso de que se traten 2 o 3 arterias coronarias se repetirá el procedimiento en cada una de ellas.

Todos los pacientes recibirán dosis de aspirina, clopidogrel y heparina convencional ajustada al peso durante el procedimiento (70 UI/Kg si recibe abciximab o 100UI/Kg en caso contrario, y dosis adicionales si son necesarias para mantener el ACT [activated clotting time] entre 200-250 sg si se asociaban anti IIb-IIIa y, entre 250-300 sg si era sólo con heparina Na). El tratamiento con abciximab es altamente recomendable durante la intervención, a no ser que exista contraindicación para su uso. Se mantendrá el tratamiento con clopidogrel 75 mg/día durante 1 año y AAS 100 mg/día de forma indefinida en todos los pacientes salvo contraindicación. La prolongación del tratamiento con clopidogrel durante más tiempo queda a elección del médico tratante.

### **Normas para el Análisis Coronario Cuantitativo (ACC):**

Elegir y anotar las 3 proyecciones para la coronaria izquierda y 2 para la derecha que mejor visualicen el segmento coronario a tratar evitando la superposición de ramas y “acortamiento” angiográfico del vaso.

Realizar la inyección de contraste después de la administración de NTG 0.2 mg, con el catéter vacío y con el cartel de NTG.

Repetir idénticas proyecciones pre-, post-tratamiento y a los 9 meses de seguimiento angiográfico, sin guía de angioplastia (+ 5 grados).

Realizar este procedimiento para cada estenosis a tratar.

Almacenamiento de las imágenes en CD formato DICOM.

Se medirán las longitudes de: lesión, referencia proximal y distal, del *stent*, y del segmento. Los diámetros lumbales máximo, mínimo y medio en los bordes proximal y distal, en la zona de la lesión y en el *stent*. La late-loss o pérdida luminal tardía (PLT) es la diferencia entre el diámetro luminal mínimo tras la implantación del *stent* y el diámetro luminal mínimo en el seguimiento (9 meses).

Se considera in-*stent* únicamente a la zona del *stent*, e in-segumento al *stent* junto con los bordes proximal y distal (5 mm en cada uno). Para el objetivo primario se ha elegido la cuantificación de la PLT in-*stent* por ser el parámetro más relacionado con la eficacia del *stent*, ya que la PLT in-segumento se relaciona además con la técnica de implantación (geographical miss).

### **Normas para el Análisis de ecografía intracoronaria:**

Antes de la inserción del catéter se recomienda la inyección intracoronaria de 250-200  $\mu$ gr de NTG y progresar el catéter al menos 5 mm distales al *stent*, realizando pull-back automático a 0,5 mm/sg hasta al menos 5 mm proximales al mismo (195). Las imágenes se graban en cintas VHS o CDs para el análisis off-line.

Las lesiones fueron divididas en 5 secciones: segmentos proximal y distal al de referencia, borde proximal y distal al *stent* (5 mm en cada caso) y cuerpo del *stent*.

El análisis cualitativo evalúa: disección de los bordes, malaposición del *stent*, infraexpansión, prolapso de placa.

Medidas de área en los cortes transversales: área de la membrana elástica externa, área del *stent*, área de la luz, área de placa y área de la media (placa y media, entre la membrana elástica externa y área de la luz), y carga de placa (entre la media y la membrana elástica externa); dichas mediciones se realizaron cada mm tanto en el *stent* como en los 5 mm proximales y distales; en el caso de encontrar ramas laterales cerca de los bordes proximal o distal las referencias terminaban en ellas. Se calcularon todas las áreas medias, máxima y mínima en los segmentos citados.

La longitud del *stent* se midió atendiendo al pull-back automático.

Los volúmenes se calcularon con la fórmula de Simpson.

Los análisis cuantitativos angiográficos y de EIC fueron realizados por un laboratorio independiente (University of Florida Cardiovascular Imaging Core Laboratories, Jacksonville, Florida).

Las razones para no completar el análisis de todos los segmentos podrían ser: calcificación importante con sombra acústica o ramas localizadas en los 5 mm proximales o distales al *stent* (que no permiten dibujar la membrana elástica externa), calidad de imagen no óptima con artefactos, o adquisición incompleta. Sin embargo en alguna de estas circunstancias sí que se podía realizar el análisis de datos cualitativos como presencia de disección, trombo, malaposición, etc.

Con el fin de que la comparación basal y en el seguimiento de los diferentes tipos de *stent* fuera lo más real posible, sólo se utilizaron para las comparaciones aquellos datos con ambas mediciones en cada lesión (basal y seguimiento). Esto justifica, para algunas mediciones, un número menor de lesiones analizado con respecto al número total de estudios de EIC realizados (195).

## Desarrollo del registro:

-Visita 1: **Inclusión:** Coronariografía diagnóstica. A los pacientes en que se prevea realizar una ACTP coronaria sobre una lesión con características favorables para implantar un *stent* y realizar ecografía intracoronaria, se les informará sobre el estudio y se les pedirá que firmen el consentimiento. Antes de la ACTP se llevarán a cabo las exploraciones clínicas pertinentes. Dichas exploraciones complementarias incluirán un examen clínico cardiológico y analítica de laboratorio: hemograma, bioquímica general con función renal, enzimas cardíacas (CPK / CPK-MB / Troponina I), hemoglobina glicosilada, enzimas hepáticas, perfil lipídico en sangre.

-Visita 2: **Procedimiento:** Procedimiento de revascularización (ver antes).

-Visita 3: **Seguimiento:** Se realizará una visita de evaluación cardiológica pre-alta, donde se descartará la presencia de complicaciones de la angioplastia coronaria y una analítica de laboratorio que incluya hemograma y bioquímica general con función renal y enzimas cardíacos (CPK / CPK-MB / Troponina I), según protocolo hospitalario.

-Visita 4: **Seguimiento:** A los 30 días de la ACTP (+/- 5 días), e incluirá evaluación clínica cardiológica y realización de un test de esfuerzo.

-Visita 5: **Seguimiento:** A los 270 días desde la ACTP (+/- 15 días) e incluirá una evaluación clínica cardiológica, realización de test de esfuerzo y de coronariografía con ecografía intravascular. Asimismo, se realizará analítica de laboratorio que incluirá las mismas determinaciones que la inclusión. Toda revascularización durante el seguimiento deberá estar clínicamente justificada por evidencia objetiva de isquemia.

-Visita 6: **Seguimiento:** A los 12 meses (+/- 15 días) se realizará un control clínico cardiológico. Se suspenderá el clopidogrel, salvo que exista otra indicación para su mantenimiento (tratamiento de RIS, intolerancia AAS, aparición de aneurismas coronarios, trombosis intra-*stent*, malaposición, infraexpansión u otro criterio médico).

## Análisis estadístico

Todas las variables tanto clínicas, como angiográficas y de EIC se comparan en los 4 grupos de pacientes.

La efectividad (observacional) del *stent* a estudio (Janus®) se evaluará mediante la comparación de la variable principal (pérdida luminal tardía intra-*stent*) con los grupos de control de los estudios DIABETES 1 (*Stent* Convencional Velocity™ y Cypher™) y registro DIABETES 2 (*Stent* Taxus™).

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media, desviación estándar (DE) y, en caso de asimetría, con la mediana y el rango intercuartil (RIQ) (cuartiles calculados con la definición de Tukey).

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, en caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías) y/o el análisis de la variancia (ANOVA). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias. En las variables con distribución asimétrica se utilizó el test de la mediana para contrastar sus diferencias entre grupos.

Se estimaron las funciones de supervivencia por el método de tabla de vida para las variables independientes para el estudio de los eventos: ECAM, TLR y TVR. Se presentan las gráficas de las curvas estimadas. La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se realizó mediante el test exacto de Breslow.

Se ajustó un modelo de regresión de riesgos proporcionales condicional de Cox. Este modelo permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y el tiempo de ocurrencia de un evento y también predecir el tiempo de

supervivencia de un determinado sujeto a partir de los valores que toma en las variables explicativas o pronósticas.

Se evaluó la relación entre los factores predictores y las variables resultado (ECAM, TVR, TLR y RIS). Los factores predictores analizados fueron aquellas variables que en el análisis univariado presentaban una  $p \leq 0,10$  y/o fueran clínicamente relevantes. Para la variable resultado ECAM (valorada por pacientes) se introdujeron los siguientes factores predictores: antecedentes de IAM previo, SCASEST como indicación de revascularización, creatinina basal  $> 1,5$  mg/dl, FEVI en el momento de la inclusión, tratamiento con estatinas, tratamiento con IECAs, tipo de *stent*, tipo de DM y número de *stents* implantados por paciente. Para las otras variables resultado: TLR, TVR y RIS los factores predictores analizados fueron: tipo de *stent*, tipo de lesión B2\_C, realización de IVUS en la inclusión, realización de postdilatación, necesidad de solapamiento de *stents*, calcificación moderada o severa de la lesión, longitud de la lesión a tratar y diámetro de referencia, diámetro y longitud de *stents*, máxima presión de implantación, relación diámetro máximo del balón utilizado/diámetro de arteria, tipo de diabetes; tipo de *stent*, longitud de la lesión a tratar, diámetro y longitud de los *stents* implantados, relación máximo tamaño de balón utilizado/diámetro de arteria, área luminal mínima de *stent* post-implantación, áreas lumenales mínimas en las referencias proximal y distal, infraexpansión del *stent*.

Se realizó un modelo multivariado GEE, (Generalized Estimating Equations) estratificado por lesión. Se calcularon tanto las *odds ratio* (OR) crudas como las ajustadas, con sus intervalos de confianza del 95%. Se evaluó la existencia de interacciones, introduciendo las variables independientes multiplicativas con pruebas de significación estadística y se mantienen en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos. Se presentan los “riesgos relativos” ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%. Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%.

Se realizó análisis estratificado de los siguientes subgrupos pre-especificados: tipo de tratamiento antidiabético, sexo, segmento tratado DA proximal o media, utilización de inhibidores de la GP IIb-IIIa en la inclusión, tamaño de vaso  $< 2,5$  mm, longitud estentada  $> 20$  mm y oclusiones crónicas. En ellos se analizó la LL in-*stent*, RIS, TLR y ECAM.



El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 15.0.

# RESULTADOS

Entre diciembre de 2004 y mayo de 2005 se estudiaron prospectivamente 80 pacientes diabéticos (114 lesiones) tratados con SLT, sus características basales, tanto clínicas (Tabla 5), como angiográficas (Tabla 6) y de EIC (Tabla 8) se compararon con tres grupos de 80 pacientes cada uno que habían sido tratados con SC (110 lesiones), SLS (111 lesiones) (tratados en el año 2003) y SLP (115 lesiones) (tratados en el año 2004) con los mismos criterios de inclusión y exclusión, y con las mismas recomendaciones técnicas durante el procedimiento y seguimiento ulterior. En total se siguieron 320 pacientes y 450 lesiones.

## 1. Características clínicas en la inclusión.

En todos los grupos había alta prevalencia de factores de riesgo coronario en el momento de la inclusión (sin diferencias estadísticamente significativas con la excepción del antecedente de IAM previo <sup>(1)</sup>, mayor en los pacientes tratados con *stent* Taxus™ (52,5%), siendo la diferencia significativa sólo frente al grupo de pacientes tratados con Cypher™ (31,3%) [p<0,05]).

El motivo más frecuente de realización del cateterismo fue en todos los grupos el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (55-68%).

La prevalencia de enfermedad multivaso fue superior al 55% en todos los grupos. Aunque el número de lesiones tratadas por paciente era similar, sí había diferencias significativas en el número de *stents* implantado por paciente (p=0,049) entre los SC (1,74 ± 0,89) frente a Taxus™ (1,39 ± 0,62) <sup>(2)</sup>.

En el caso de la fracción de eyección de VI las diferencias que eran estadísticamente significativas, no tienen relevancia clínica ya que en todos los grupos estaba conservada y por encima del 60% <sup>(3)</sup>. No se incluyó ningún paciente con disfunción sistólica severa (FEVI <35%) en el grupo tratado con Janus™, y tan solo 2

con SC, 2 pacientes con Cypher™ y 4 con Taxus™. El perfil lipídico más favorable fue el de los pacientes incluidos en el grupo de *stent* Janus™, con diferencias significativas en el c-LDL frente a SC y a Cypher™ (5), y en el colesterol total sólo frente a Cypher™(4).

El uso de antiagregantes plaquetarios inhibidores de la GP IIb-IIIa periprocedimiento fue similar en todos los grupos (55%-69%), en la mayoría de los casos Reo-pro, pero si algún paciente ya llevaba Tirofiban se le mantuvo durante el procedimiento.

El número de pacientes dados de alta con tratamiento antiagregante AAS y Clopidogrel fue del 100% en todos los grupos, tampoco hubo diferencias en el uso de betabloqueantes e IECAs, pero sí que el grupo de pacientes que recibió más tratamiento hipolipemiente con estatinas fueron los pacientes tratados con *stent* Taxus™ .

Tabla 5: Características clínicas basales.

	Janus™ P (%)	Convencional P(%)	Cypher™ P (%)	Taxus™ P (%)	P
<b>Total pacientes (P)(320)</b>	80	80	80	80	
<b>Edad (años±DE)</b>	66 ± 10	67 ± 10	66 ± 9	65 ± 10	0,610
<b>Hombres</b>	52 (65,0%)	50 (62,5%)	50 (62,5%)	56 (70,0%)	0,725
<b>DM Insulinodependiente</b>	21 (26,3%)	27 (33,8%)	26 (32,5%)	31 (38,8%)	0,411
<b>HTA</b>	58 (72,5%)	53 (63,3%)	53 (66,3%)	58 (72,5%)	0,689
<b>Hipercolesterolemia</b>	54 (67,5%)	49 (61,3%)	49 (61,3%)	56 (70,0%)	0,554
<b>Hábito tabáquico*</b>	40 (50,0%)	40 (50,0%)	36 (45,0%)	44 (55,0%)	0,659
<b>Arteriopatía periférica</b>	2 (2,5%)	8 (10,0%)	9 (11,3%)	6 (7,5%)	0,173
<b>IAM previo</b>	<b>37 (46,3%)</b>	<b>34 (42,5%)</b>	<b>25 (31,3%)</b>	<b>42 (52,5%)</b>	<b>0,050<sup>1</sup></b>
<b>ACTP previa</b>	17 (21,3%)	11 (13,8%)	14 (17,5%)	11 (13,8%)	0,524
<b>Historia familiar</b>	2 (2,5%)	3 (3,8%)	1 (1,3%)	7 (8,8%)	0,084
<b>Motivo ACTP:</b>					
Isquemia silente	7 (8,8%)	7 (8,8%)	4 (4,9%)	6 (7,5%)	0,763
Angina Estable	26 (32,5%)	24 (30,4%)	24 (29,6%)	33 (41,3%)	0,379
Sd. Coronario Agudo	55 (68,8%)	53 (67,1%)	54 (66,7%)	44 (55,0%)	0,358
Otras indicaciones	0	2 (2,5%)	3 (3,7%)	3 (3,8%)	0,381
<b>Enfermedad multivaso</b>	46 (57,5%)	55 (69,6%)	49 (60,5%)	54 (67,5%)	0,335
<b>Nº vasos enf/paciente</b>	1,73 ± 0,71	1,95 ± 0,76	1,86 ± 0,79	1,86 ± 0,77	0,311
<b>Número de lesiones tratadas/paciente</b>	1,43 ± 0,61	1,36 ± 0,55	1,38 ± 0,60	1,31 ± 0,54	0,662
<b>Núm. stents/paciente</b>	<b>1,60 ± 0,78</b>	<b>1,74 ± 0,89</b>	<b>1,55 ± 0,84</b>	<b>1,39 ± 0,62</b>	<b>0,049<sup>2</sup></b>
<b>FEVI (%)</b>	<b>60,71 ± 11,52</b>	<b>63,74 ± 13,69</b>	<b>66,46 ± 13,11</b>	<b>64,38 ± 12,76</b>	<b>0,030<sup>3</sup></b>
<b>Datos analíticos basales:</b>					
Hb Glicada (mg/dl)	7,49 ± 1,70	7,25 ± 1,41	7,38 ± 1,51	7,73 ± 1,74	0,376
Creatinina (mg/dl)	0,97 ± 0,25	0,97 ± 0,27	1,02 ± 0,34	1,02 ± 0,27	0,583
<b>Colesterol T (mg/dl)</b>	<b>154,11 ± 32,41</b>	<b>169,69 ± 32,27</b>	<b>172,30 ± 44,93</b>	<b>163,39 ± 35,55</b>	<b>0,019<sup>4</sup></b>
C-HDL (mg/dl)	41,15 ± 14,32	40,80 ± 8,82	39,36 ± 8,53	43,66 ± 10,08	0,161
<b>C-LDL (mg/dl)</b>	<b>87,30 ± 25,07</b>	<b>103,79 ± 28,41</b>	<b>103,73 ± 31,11</b>	<b>90,10 ± 31,31</b>	<b>0,001<sup>5</sup></b>
Triglicéridos (mg/dl)	133 (96-164)	133 (93-157)	134 (101-167)	142 (103-173)	0,810
<b>Tratamiento médico:</b>					
Inhibidores GP IIb-IIIa	55 (69,3%)	43 (54,4%)	51 (63,0%)	54 (67,5%)	0,199
Estatinas pre-ACTP	54 (70,1%)	54 (67,5%)	47 (58%)	47 (63,5%)	0,400
<b>Estatinas al alta</b>	<b>54 (70,1%)</b>	<b>65 (81,3%)</b>	<b>55 (68,8%)</b>	<b>67 (87%)</b>	<b>0,017</b>
IECA al alta	39 (51,3%)	42 (52,5%)	45 (57%)	54 (70,1%)	0,07
Betabloqueantes al alta	54 (71,1%)	51 (63,8%)	50 (63,3%)	57 (74%)	0,380
AAS al alta	80 (100%)	80 (100%)	80 (100%)	80 (100%)	>0,999
Clopidogrel al alta	80 (100%)	80 (100%)	80 (100%)	80 (100%)	>0,999

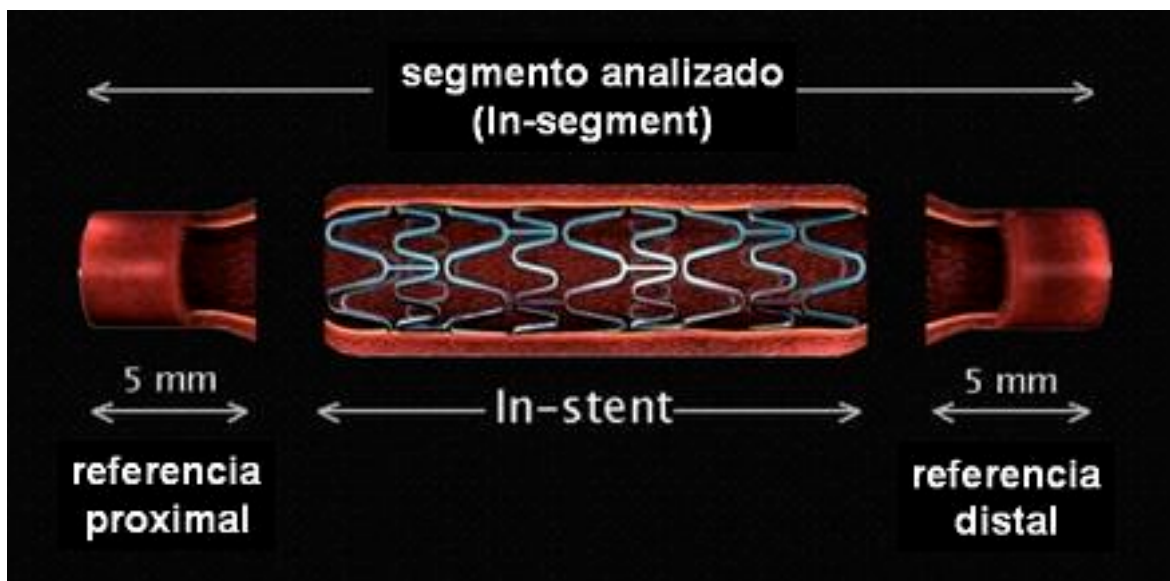
\*Hábito tabáquico incluye fumadores actuales y exfumadores.

Los datos de las celdas se expresan en número de pacientes y porcentaje respecto al total, las variables cuantitativas en medias ± desviación estándar, con excepción de la variable Triglicéridos que se expresa en mediana y rango intercuartílico.

## 2. Datos angiográficos del stent.

Los segmentos analizados tanto por angiografía cuantitativa (ACC) como por ecografía intracoronaria (EIC) se muestran en la Figura 3. En resumen, se analizan las referencias o bordes proximal y distal que comprenden 5 mm desde el extremo del *stent* y la zona del *stent* propiamente dicha.

*Figura 3. Segmentos analizados en la angiografía cuantitativa y en la ecografía intracoronaria.*



Los datos angiográficos en el estudio basal para los 4 grupos estudiados se presentan en la Tabla 6.

### **Características cualitativas de las lesiones:**

El porcentaje de lesiones complejas tipo C era significativamente mayor en los *stents* convencional (20% C) y Cypher™ (23,4%), que en los *stents* Taxus™ (7,8%) y Janus™ (7,3%)  $p < 0,05$ . Ocurría lo mismo si se agrupan las lesiones en B2-C, siendo el grupo con menos lesiones desfavorables el de *stent* Janus™ (47,3%), con diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) frente al resto de subgrupos (SC: 80,9%, Cypher™: 79,3%, Taxus™: 69,3%), también eran significativas las diferencias entre SC y Cypher™ frente a Taxus™. Igualmente el porcentaje de lesiones con calcificación angiográfica significativa fue más bajo en el grupo tratado con Janus™ que en las lesiones tratadas con el resto de *stents*. Como vemos las lesiones con características “más favorables” fueron las tratadas con *stent* Janus™.

**Tabla 6: Características angiográficas basales de las lesiones y datos de angiografía cuantitativa en la inclusión.**

	<b>Janus™</b>	<b>Convencional</b>	<b>Cypher™</b>	<b>Taxus™</b>	<b>P</b>
	<b>L (%)</b>	<b>L (%)</b>	<b>L (%)</b>	<b>L (%)</b>	
<b>Lesiones inclusión (L)</b>	114	110	111	115	
<b>Características angiográficas:</b>					
Arteria tratada (DA/Cx/CD) (%)	35/31/34	43/24/33	39/22/39	43/18/39	0,5/0,1/0,6
<b>Lesión tipo C (%)</b>	8 (7,3%)	22 (20%)	26 (23,4%)	9 (7,8%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Lesión tipo B2 o C (%)</b>	52 (47,3%)	89 (80,9%)	88 (79,3%)	80 (69,3%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Oclusión crónica (%)</b>	10 (9%)	7 (6,4%)	11 (9,9%)	4 (3,5%)	0,226
<b>Calcificación moderada-severa (%)</b>	27 (24,3%)	39 (35,8%)	46 (43,4%)	48 (41,7%)	<b>0,014</b>
<b>Datos angiografía cuantitativa:</b>					
<b>Diámetro ref. bordes (mm)</b>	2,72 ± 0,04	2,53 ± 0,04	2,54 ± 0,04	2,78 ± 0,03	<b>&lt;0,001<sup>1</sup></b>
<b>Diámetro ref. lesión (mm)</b>	2,65 ± 0,05	2,35 ± 0,05	2,33 ± 0,05	2,58 ± 0,04	<b>&lt;0,001<sup>1</sup></b>
<b>Diámetro de stent (mm)*</b>	2,90 ± 0,40	2,92 ± 0,45	2,81 ± 0,38	2,98 ± 0,39	<b>0,016<sup>2</sup></b>
<b>Longitud lesión (mm)**</b>	12,00 ± 0,53	15,31 ± 0,78	14,55 ± 0,73	15,68 ± 0,87	<b>&lt;0,001<sup>3</sup></b>
<b>Longitud stent /lesión (mm)</b>	21,14 ± 10,06	23,35 ± 13,33	21,77 ± 10,41	18,90 ± 6,04	<b>0,008<sup>4</sup></b>
<b>Diámetro luminal mínimo (mm):</b>					
<b>Basal</b>	0,85 ± 0,03	0,87 ± 0,03	0,90 ± 0,04	0,77 ± 0,03	0,096
<b>Post-stent</b>	2,28 ± 0,04	2,05 ± 0,03	2,09 ± 0,04	2,34 ± 0,04	<b>&lt;0,001<sup>5</sup></b>
<b>% de Diámetro de estenosis:</b>					
<b>Basal</b>	67,59 ± 1,29	62,66 ± 1,54	60,74 ± 1,72	70,13 ± 1,23	<b>&lt;0,001<sup>6</sup></b>
<b>Post-stent</b>	15,49 ± 0,53	16,61 ± 0,73	15,17 ± 0,55	14,51 ± 0,73	0,233
<b>Ganancia aguda</b>	1,45 ± 0,04	1,16 ± 0,04	1,20 ± 0,04	1,55 ± 0,05	<b>&lt;0,001<sup>7</sup></b>
<b>Éxito del procedimiento</b>	114 (100%)	109 (99,1%)	109 (99,1%)	115 (100%)	0,595
<b>Datos procedimiento:</b>					
<b>Predilatación (%)</b>	60 (54,1%)	71 (64,5%)	74 (66,7%)	No disponible	0,117
<b>Solapamiento (%)</b>	13 (11,4%)	24 (21,8%)	14 (12,6%)	8 (7%)	<b>0,009</b>
<b>Postdilatación (%)</b>	21 (18,9%)	39 (35,8%)	43 (39,4%)	19 (16,7%)	<b>0,002</b>
<b>Máx Diam balón/Diámetro ref.†</b>	1,11 ± 0,10	1,22 ± 0,1	1,16 ± 0,13	1,07 ± 0,12	<b>&lt;0,001<sup>8</sup></b>
<b>Presión máxima (atm)</b>	17,38 ± 0,21	15,85 ± 0,29	15,52 ± 0,28	15,27 ± 0,29	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ecografía Intracoronaria</b>	95 (87,2%)	80 (72,7%)	84 (75,7%)	91 (79%)	<b>0,054</b>

\*El diámetro de stent se refiere al diámetro teórico, \*\*Las oclusiones totales fueron excluidas del análisis de la longitud de la lesión.

† Máx Diam balón/Diámetro ref. = Relación entre el máximo tamaño de balón utilizado y los diámetros de referencia del vaso.

Los datos de las celdas se expresan en número de pacientes y porcentaje respecto al total, las variables cuantitativas en medias ± desviación estándar.

### **Angiografía cuantitativa basal:**

Los diámetros de referencia del vaso y de la lesión fueron mayores para las lesiones tratadas con los *stents* Janus™ ( $2,65 \pm 0,05$  mm) y Taxus™ ( $2,58 \pm 0,04$  mm) con diferencias estadísticamente significativas frente a las lesiones tratadas con SC ( $2,35 \pm 0,05$  mm) y Cypher™ ( $2,33 \pm 0,05$  mm). No había diferencias estadísticamente significativas entre Taxus™ frente a Janus™, y SC frente a Cypher™ (<sup>1</sup>), con el porcentaje de estenosis ocurría lo mismo (<sup>6</sup>).

Las lesiones fueron más cortas en el grupo tratado con *stent* Janus™ ( $12,00 \pm 0,53$  mm), siendo esta diferencia estadísticamente significativa entre Janus™ y el resto de los *stents* (<sup>3</sup>). Las diferencias no eran estadísticamente significativas entre SC ( $15,31 \pm 0,78$  mm), Cypher™ ( $14,55 \pm 0,73$  mm) y Taxus™ ( $15,68 \pm 0,87$  mm).

### **Datos del procedimiento:**

No hubo diferencias entre grupos en la predilatación de las lesiones, la utilización de inhibidores de la GP IIb-IIIa, y la antiagregación periprocedimiento.

La presión de implantación fue mayor en los *stents* Janus™ ( $17,32 \pm 0,21$  atm) con diferencias significativas con el resto de *stents* cuyas presiones de implantación estaban entre 15,2 y 15,8 atm.

El porcentaje de lesiones que se post-dilataron fue significativamente menor en el grupo tratado con *stent* Janus™ y Taxus™ que en SC y Cypher™.

Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el éxito angiográfico post-implantación (diámetro de estenosis de *stent* <20% por QCA).

En el grupo de *stent* Janus™ fue en el que más EIC se realizaron en el momento de la inclusión, siendo estas diferencias significativas frente a SC y Cypher™. A pesar de ello, los porcentajes de éxito angiográfico fueron similares en todos los grupos.

El grupo de Taxus™ fue en el que hubo menos solapamiento de *stents* (6,9%), pero esta diferencia únicamente era significativa frente a *stent* convencional (21,8%) y no con el resto.



En cuanto a la relación máximo tamaño de balón utilizado (bien sea el del *stent* o un balón de post-dilatación) respecto a los diámetros de referencia del vaso en todos los casos es superior a 1, siendo la más pequeña en las lesiones tratadas con *stent* Taxus™, y con diferencias significativas respecto a los *stents* convencionales y Cypher™, pero no frente al *stent* Janus™. También son estadísticamente significativas las diferencias entre *stent* Janus™, Cypher™ y convencional (<sup>8</sup>).

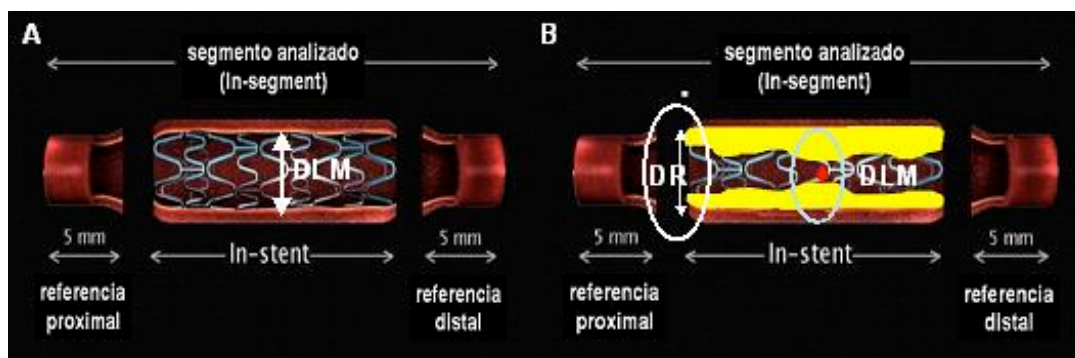
El número de *stents* implantados por paciente (Tabla 5) fue menor en el grupo Taxus™, con diferencias frente al grupo de SC.

### **Angiografía cuantitativa post-procedimiento:**

La longitud total de *stent* por lesión fue menor en el grupo de pacientes tratados con *stent* Taxus™ (18,90 ± 6,04 mm), pero esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa frente a SC (23,35 ± 13,33 mm) (<sup>4</sup>). Respecto a los diámetros de *stent* implantados, sólo había diferencias significativas entre Taxus™ (2,98 ± 0,39 mm) y Cypher™ (2,81 ± 0,38 mm)(<sup>2</sup>). El diámetro de referencia del *stent* post-implantación fue significativamente mayor en el *stent* Janus™ frente a Cypher™ y SC, como corresponde a vasos de mayor calibre (no disponemos de esta medida en los *stent* Taxus™). Este razonamiento explica que los diámetros lumbales mínimos intra-*stent* post-implantación sean significativamente menores en los grupos de SC y Cypher™, con respecto al resto de los grupos, siendo los mayores en los *stent* Taxus™, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre Taxus™ y Janus™ (<sup>5</sup>). Esto también se refleja en la ganancia aguda post-implantación (<sup>7</sup>).

Los datos analizados en el estudio angiográficos y las variables analizadas se explican en la Figura 4.

**Figura 4. Representación de la terminología utilizada en el análisis angiográfico.**



En la figura A se representa el resultado post-implantación de un stent, la flecha señala el diámetro luminal mínimo (DLM) post-implantación. En la figura B vemos el resultado en el seguimiento angiográfico, en amarillo se ha pintado la proliferación neointimal del stent. DR: Diámetro de Referencia, y DLM en el seguimiento. La pérdida luminal tardía (PLT) o late lumen loss (LLL) se calcula como la diferencia entre el DLM post-implantación menos el DLM en el seguimiento. La reestenosis binaria (RIS) como el porcentaje del DLM respecto al DR, si es inferior al 50% hay RIS.

### **Angiografía cuantitativa a los 9 meses de seguimiento.**

Los datos angiográficos en el seguimiento (Tabla 7) muestran que las lesiones tratadas con el stent Cypher™ son las que tienen menor pérdida luminal in-stent (0,08 mm), con diferencias significativas frente al resto de stents, seguido de las tratadas con stent Taxus™ (0,42 mm) que también fue superior a los stents convencional (0,66 mm) y Janus™ (0,67 mm), no habiendo diferencias entre estos últimos. Se calculó el poder del estudio para poder concluir la equivalencia resultando de un 80%. Los resultados fueron los mismos si se realizaba comparación de las medianas y RIC (Janus $\hat{O}$  0,59 [0,36; 0,91], SC 0,61 [0,32; 0,97], Cypher $\hat{O}$  0,03 [-0,11; 0,21] y Taxus $\hat{O}$  0,35 [0,19; 0,55]).

A pesar de que la pérdida luminal tardía fue similar en los *stents* convencional y Janus™, la tasa de reestenosis binaria fue superior en el SC debido a que el diámetro de referencia de las lesiones tratadas con estos *stents* (2,35 mm) era menor al de las tratadas con *stent* Janus™ (2,65 mm), diferencias no significativas. Así pues el grupo que mayor reestenosis tuvo tanto intra-*stent* como intra-segmento fueron las lesiones tratadas con SC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa frente a Cypher™ y Taxus™ (p<0,05). También había diferencias en la reestenosis in-segmento entre Cypher™ frente a SC y Janus™ (p<0,05), pero no entre Cypher™ y Taxus™. No hubo diferencias entre grupos en la aparición de efecto borde en el seguimiento.

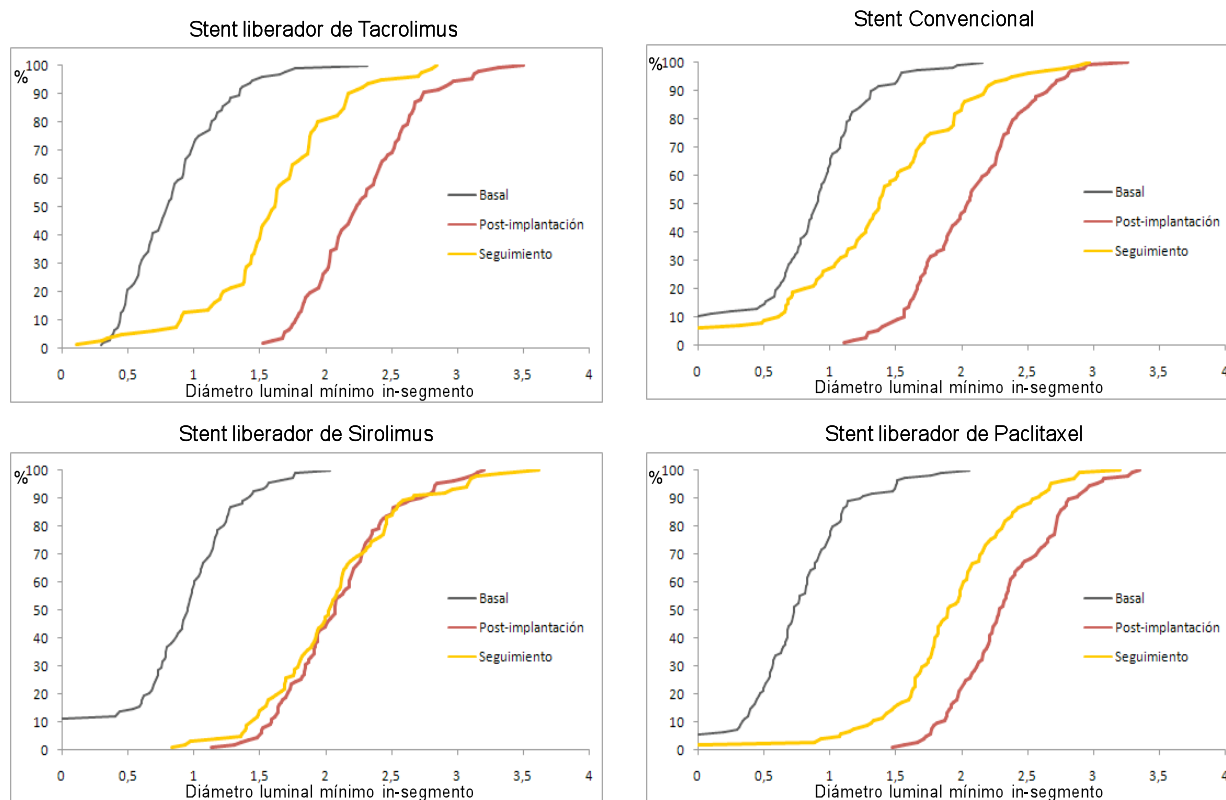
**Tabla 7. Resultados del seguimiento angiográfico (angiografía cuantitativa) a los 9 meses.**

	Janus™ N (%)	Convencional N (%)	Cypher™ N (%)	Taxus™ N (%)	P
<b>Número de lesiones</b>	81	100	102	105	
<b>PLT intra-stent</b>	0,67 ± 0,06	0,66 ± 0,04	0,08 ± 0,03	0,42 ± 0,04	<b>&lt;0,001</b>
<b>D. luminal mínimo ST</b>	1,8 ± 0,03	1,4 ± 0,06	2,1 ± 0,05	1,9 ± 0,05	<b>0,04</b>
<b>% D. estenosis ST</b>	35,3 ± 1,9	42,5 ± 2,3	20,2 ± 1,2	24,8 ± 1,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Reestenosis binaria:</b>					
<b>Intra-stent</b>	18 (21,2%)	32 (31,7%)	4 (3,9%)	7 (6,7%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Stent + bordes</b>	22 (25,9%)	34 (33,7%)	8 (7,8%)	8 (7,6%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Borde proximal</b>	2 (2,5%)	2 (2%)	2 (1,9%)	1 (1%)	0,874
<b>Borde distal</b>	3 (3,8%)	0	2 (1,9%)	4 (3,8%)	0,232

D.= diámetro

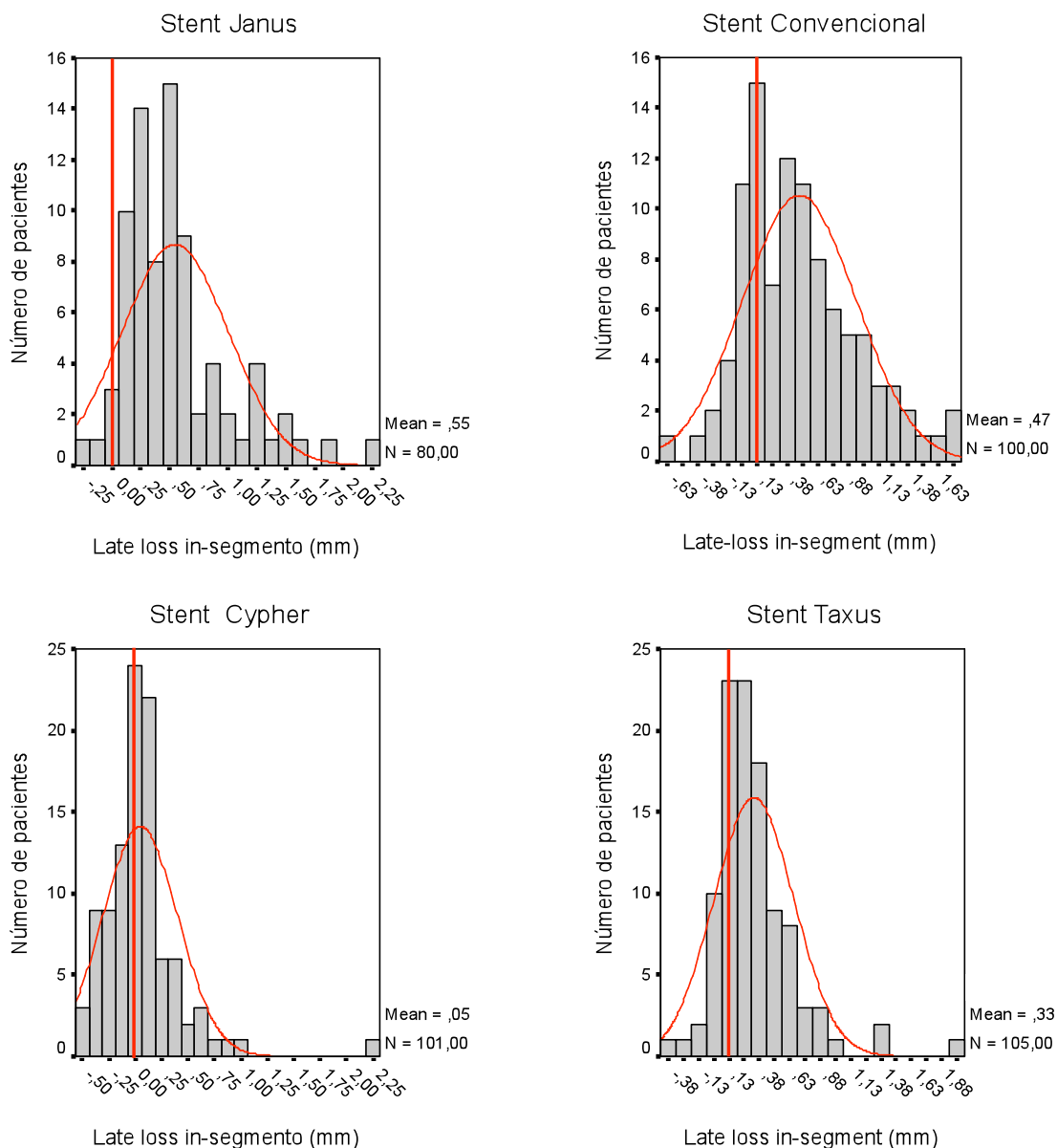
La Figura 5 muestra las curvas para cada *stent* con la evolución de los diámetros lumbinales mínimos: basal, post-implantación y en el seguimiento a los 9 meses. Llama la atención sobre todo el *stent* Cypher™ cuyas curvas post-implantación y en el seguimiento prácticamente se superponen.

**Figura 5. Curvas de pérdida luminal tardía, por angiografía cuantitativa.**



La Figura 6 muestra la distribución de la PLT por lesiones para cada grupo de *stent*, en los *stents* Janus™, convencional y Taxus™ se trata de una distribución normal, no así en el *stent* Cypher™. La línea roja vertical se sitúa en el “0”, por tanto a su izquierda quedan las lesiones con “PLT negativa”. Apenas hubo PLT negativa en las lesiones tratadas con *stent* Janus™ 2 [2,5%], que no mostró diferencias significativas frente a SC 11 [11,1%] ni Taxus™ 5 [4,8%] y sin embargo sí había diferencias ( $p < 0,001$ ) entre el grupo de *stent* Cypher™ 47 [46,1%] y los otros 3 *stents*.

**Figura 6. Distribución de la pérdida luminal tardía por lesiones en cada grupo de *stent*.**

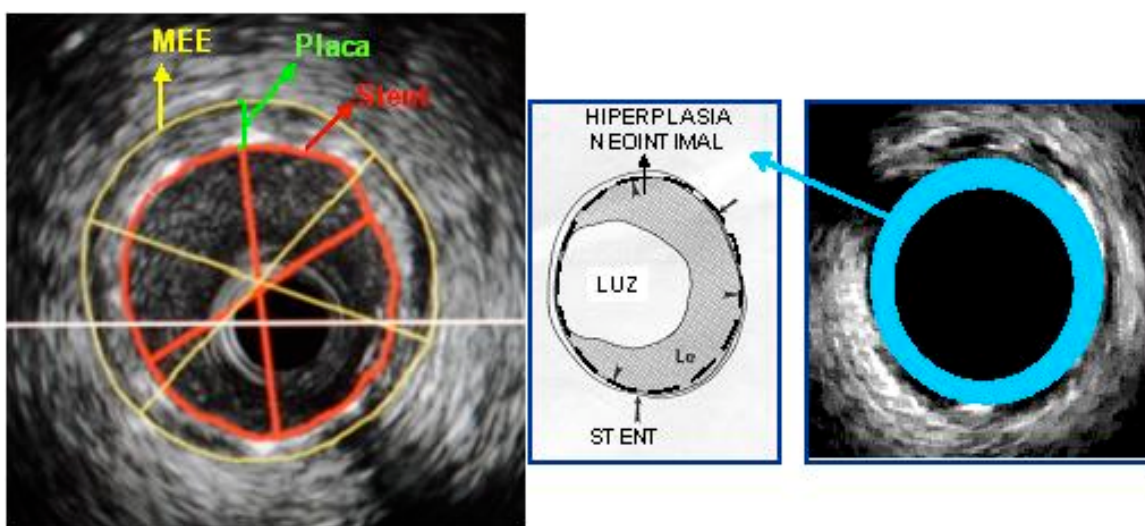


**Análisis Cuantitativo de Áreas dentro del *stent* (Tabla 4 y 5).**

Se ha llevado a cabo el análisis en los mismos segmentos indicados en la Figura 1, es decir, en los bordes o referencias proximal y distal y dentro del *stent*.

La Figura 7 muestra las áreas principales medidas en el análisis de EIC. A la izquierda vemos en amarillo el área del vaso (medida a nivel de la membrana elástica externa, MEE), y en rojo el área del *stent*. En el centro se visualiza el área de crecimiento intra-*stent* (o hiperplasia neointimal). A la derecha se ha expresado en color azul el área de hiperplasia neointimal a analizar.

**Figura 7. Áreas de estudio por EIC.**



En las medidas de áreas basales (Tabla 8) observamos que los vasos de mayor tamaño (mayor MEE) estaban en las lesiones tratadas con *stent* Taxus™ diferencia que es estadísticamente significativa frente a los de *stents* Convencional y Cypher™. No había diferencias en la carga de placa (área de placa media, cantidad de placa entre el *stent* y la MEE) entre grupos.

El grupo tratado con *stent* Taxus™ fue el que tenía mayores áreas de luz y de *stent* (tanto el área media, como el área mínima), con diferencias significativas en todas ellas frente a *stent* Cypher™, y en las área luminal media y área media de *stent* también frente a *stent* Janus™ (1).

Respecto a las medidas de las áreas en el seguimiento, lo más importante es que la proliferación neointimal (NIH: neointimal hyperplasia) en las lesiones tratadas con *stent*

Cypher™ es mínima (0,1 mm<sup>2</sup>), diferencia significativa frente a los otros 3 tipos de *stent*, esta área también es pequeña en el *stent* Taxus™ (1,2 mm<sup>2</sup>) con diferencias significativas frente al *stent* Janus™ y al SC que tienen un comportamiento similar (<sup>6</sup>). Ello se traduce en los datos encontrados en las áreas lumen mínimas in-segmento (<sup>3</sup>) mayores en los *stents* Cypher™ y Taxus™. Finalmente, ya relacionado con el tamaño del vaso inicial y con el tamaño de *stent* implantado encontramos que en el área de vaso media en el segmento diana había diferencias significativas entre lesiones tratadas con *stent* Taxus™ y Janus™, frente a las tratadas con Cypher™ (menor MEE) (<sup>2</sup>). Y las áreas de *stent* media y máxima fueron mayores en los *stents* Taxus™, con diferencias significativas con los otros 3 *stents* (<sup>4</sup>); en el área mínima de *stent* las diferencias fueron significativas para Taxus™ frente a Cypher™ y Janus™ (<sup>5</sup>).

**Tabla 8. Áreas por EIC del segmento diana (in-stent).**

	Janus™	Convencional	Cypher™	Taxus™	P
<b>Áreas en la inclusión (mm<sup>2</sup>) media ± DE:</b>					
<b>Lesiones inclusión (n)</b>	65	66	74	79	
Membr Elástica Externa	18,3 ± 0,9	16,8 ± 1	16,4 ± 0,9	19,3 ± 0,6	<b>0,026</b>
Área de placa media	10,2 ± 0,6	8,5 ± 0,6	8,9 ± 0,5	9,9 ± 0,4	0,086
Área luminal media	8,1 ± 0,5	8,3 ± 0,5	7,5 ± 0,4	9,3 ± 0,3	<b>0,002</b>
Área media de <i>Stent</i>	8,1 ± 0,5	8,3 ± 0,5	7,6 ± 0,4	9,4 ± 0,3	<b>0,003<sup>1</sup></b>
Área mínima de <i>Stent</i>	6,7 ± 0,4	7,0 ± 0,5	6,2 ± 0,4	7,6 ± 0,3	<b>0,035<sup>1</sup></b>
<b>Áreas a los 9 meses (mm<sup>2</sup>) media ± DE:</b>					
<b>Lesiones a 9 meses (n)</b>	45	63	71	65	
Membr Elástica Externa	19,4 ± 0,8	18,1 ± 0,8	17,1 ± 0,6	20,0 ± 0,5	<b>0,006<sup>2</sup></b>
Área de placa media	6,1 ± 0,3	6,4 ± 0,4	8,0 ± 0,3	8,6 ± 0,3	<b>&lt;0,001<sup>3</sup></b>
Área luminal mínima	4,3 ± 0,3	4,5 ± 0,34	6,3 ± 0,3	6,6 ± 0,4	<b>&lt;0,001<sup>3</sup></b>
Área media de <i>Stent</i>	8,29 ± 0,4	8,6 ± 0,4	8,1 ± 0,3	9,7 ± 0,3	<b>0,004<sup>4</sup></b>
Área mínima de <i>Stent</i>	6,90 ± 0,3	7,2 ± 0,4	6,6 ± 0,3	8,0 ± 0,3	<b>0,015<sup>5</sup></b>
<b>Área media NIH</b>	<b>2,3 ± 0,2</b>	<b>2,2 ± 0,2</b>	<b>0,1 ± 0,03</b>	<b>1,2 ± 0,1</b>	<b>&lt;0,001<sup>6</sup></b>

Membr. = Membrana

A partir de aquí se presentan los datos valorando la progresión de cada lesión (in-stent y bordes proximal y distal) con los datos basales y en el seguimiento. Se reduce el número de lesiones comparables, pero permite una comparación del efecto individual del *stent* sobre cada lesión; así el valor de P al final de las filas representa las diferencias entre grupos de *stent*, y el valor de P de las columnas las diferencias entre los datos basales y en el seguimiento dentro de cada grupo de *stent*.

**Tabla 9. Áreas por EIC in-stent basales y en el seguimiento (evolución por lesiones).**

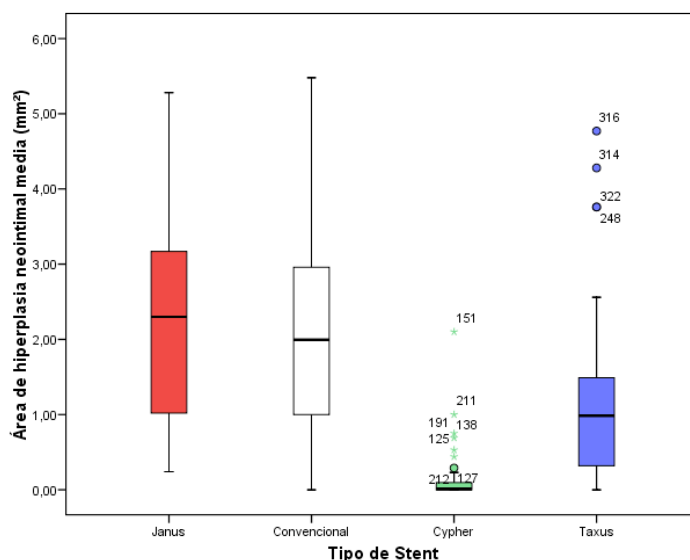
	Janus™	Convencional	Cypher™	Taxus™	
Áreas (mm <sup>2</sup> ± DE)	40 L	32L	43 L	58 L	P
MEE* basal	19,1 ± 7,6	16,2 ± 4,9	15,8 ± 4,8	19,5 ± 5,4	0,0031
MEE 9 meses	19,4 ± 6,0	16,5 ± 4,9	16,7 ± 4,3	20,6 ± 5,0	0,0012
	<i>P</i> = 0,689	<i>P</i> = 0,498	<i>P</i> = 0,047	<i>P</i> = <0,001	
A.Placa basal	10,7 ± 4,7	8,1 ± 3,0	8,4 ± 3,1	10,1 ± 3,5	<b>0,004</b>
A.Placa 9 meses	13,2 ± 4,3	10,8 ± 3,6	9,0 ± 2,6	11,5 ± 3,1	<b>&lt;0,001</b>
	<b><i>P</i> &lt;0,001</b>	<b><i>P</i> &lt;0,001</b>	<i>P</i> = 0,064	<b><i>P</i> &lt;0,001</b>	
<b>EIC Seguimiento</b>	<b>45 L</b>	<b>63 L</b>	<b>71 L</b>	<b>65 L</b>	
NIH. (mm <sup>2</sup> ±DE)	2,2 ± 1,3	2,2 ± 1,7	0,1 ± 0,03	1,2 ± 1,1	<b>&lt;0,001</b>
Malaposición (%)	0	1 (1,6%)	13 (18,3%)	4 (6,1%)	<b>&lt;0,001</b>

\*MEE membrana elástica externa. ^NIH Área de hiperplasia neointimal.

(1) Diferencias significativas entre Cypher™ y Taxus™. (2) Diferencias significativas entre Taxus™ frente a SC y Cypher™. (3) Diferencias significativas entre Janus™ frente a SC y Cypher™. (4) Diferencias significativas entre Janus™ frente a SC y Cypher™, y entre Cypher™ y Taxus™.

En este análisis (Tabla 9) se demuestra un crecimiento significativo en las áreas de MEE en los *stents* Cypher™ y Taxus™, pero no en SC y Janus™. Y en las áreas de placa (material entre el *stent* y la MEE) que numéricamente crecen en todos los *stents*, la progresión es significativa en todos excepto en el *stent* Cypher™. El crecimiento neointimal (NIH) representado también en la Figura 8 fue menor en las lesiones tratadas con Cypher™, diferencias significativas frente a los otros 3 *stents*, seguido del *stent* Taxus™ con diferencias significativas frente a SC y Janus™. No hubo diferencias entre estos dos últimos.

**Figura 8. Proliferación neointimal (área) in-stent a los 9 meses.**



**Análisis cuantitativo de volúmenes dentro del stent (Tabla 6)**

**Tabla 10. EIC análisis de los volúmenes basales y en el seguimiento por lesiones.**

	<b>Janus™</b>	<b>Convencional</b>	<b>Cypher™</b>	<b>Taxus™</b>	<b>P</b>
<b>Progresión del volumen del vaso en el segmento diana (mm<sup>3</sup>)</b>	N= 40 7,7 (-21,3; 42,2)	N= 28 3,8 (-17,3; 42,0)	N= 34 17,9 (6,14; 49,4)	N= 58 1,6 (-35,1; 43,2)	<i>0,105</i>
<b>Progresión de volumen de placa (mm<sup>3</sup>)</b>	N= 40 56,4 (19,1; 88,3)	N= 28 40,0 (22,7; 64,3)	N= 34 11,2 (-0,1; 37,1)	N= 58 15,8 (0,6; 44,7)	<b><i>0,001</i></b>
<b>Progresión del volumen de luz (mm<sup>3</sup>)</b>	N=40 -39,8 (-75,0; -15,6)	N= 31 -38,8 (-72,1; -22,4)	N= 34 9,88 (-2,7; 19,4)	N= 58 -19,66 (43,3; 5,5)	<b><i>&lt;0,001</i></b>
<b>Volumen de NIH (mm<sup>3</sup>)</b>	N= 45 41,52 (18,4; 66,71)	N= 62 35,31 (16,9; 62,4)	N= 71 0,11 (0; 2,52)	N= 66 17,86 (3,9; 33,5)	<b><i>&lt;0,001</i></b>
<b>Porcentaje de volumen de hiperplasia neointimal en el segmento diana (mm<sup>3</sup>)</b>	N= 45 28,52 (15,3; 37,3)	N= 62 26,59 (12,7; 33,4)	N= 71 0,1 (0; 1,46)	N= 66 9,6 (2,6; 18,5)	<b><i>&lt;0,001</i></b>

*Los datos de expresan en medianas y rango intercuartílico.*

Los valores expresados se corresponden con los calculados tras ajustar por diámetro y longitud de *stent*, de manera que sean comparables los distintos grupos.

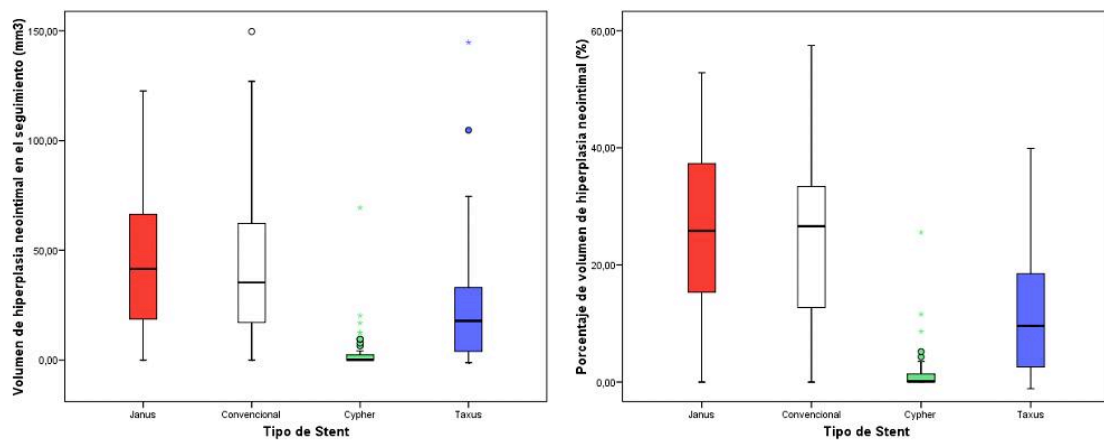
En la **Figura 9** se muestra en un diagrama de cajas lo expresado en la tabla anterior, y entre qué grupos están las diferencias.



A destacar que el porcentaje de hiperplasia neointimal es mucho mayor en las lesiones tratadas con los *stents* convencional y Janus™, que dicha hiperplasia es prácticamente nula en los *stents* Cypher™ y muy baja en los Taxus™, lo que es una expresión de la capacidad antiproliferativa de los distintos fármacos utilizados.

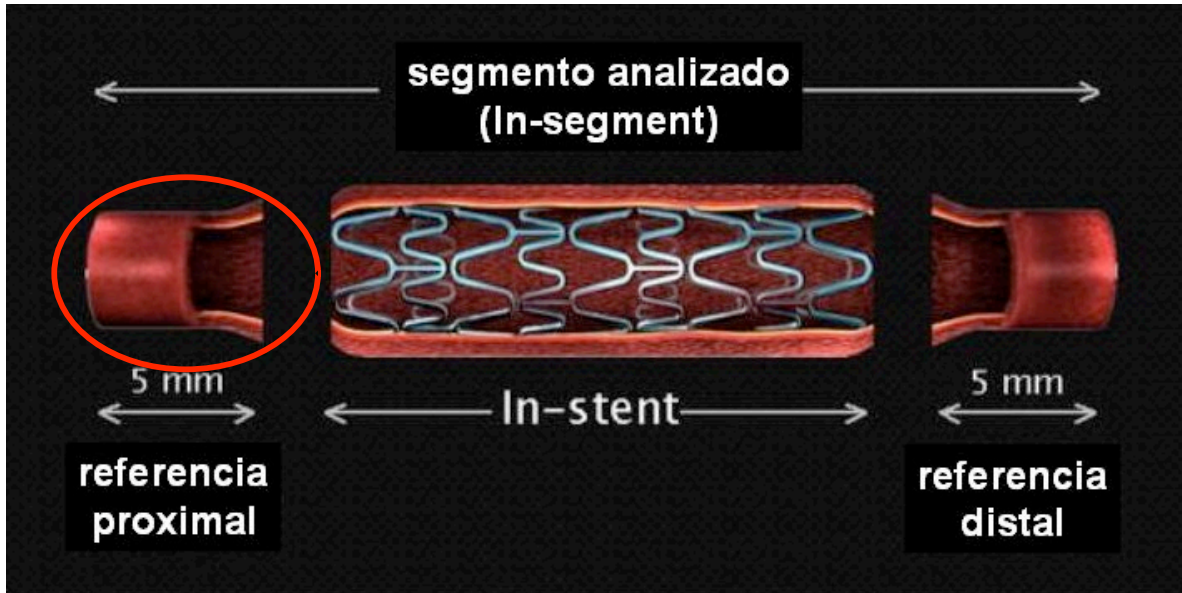
La progresión del volumen del vaso en el segmento diana, es llamativamente mayor en el *stent* Cypher™, debido a su acción antiproliferativa tanto a nivel de la luz como a nivel de la pared del vaso; hecho que podría justificar el mayor número de *stents* con malposición tardía en este grupo, y que por lo mismo haya pocas malposiciones resueltas.

**Figura 9. Volúmenes de hiperplasia neointimal en el segmento diana.**



## **Análisis cuantitativo del borde proximal (Tabla 7)**

*Figura 10. Referencia proximal.*



La Tabla 11 muestra los resultados del análisis volumétrico en el borde proximal (Figura 10). Existen diferencias significativas en los volúmenes de vaso basales entre *stent* convencional frente a Taxus™ y Janus™, y, entre *stent* Cypher™ y Janus™. En los volúmenes del vaso en el seguimiento las diferencias se mantienen entre *stent* Convencional frente a Taxus™ y Janus™.

Tanto en los volúmenes de placa, como en los de la luz del vaso, las diferencias basales están entre Janus™ y Cypher™, y en el seguimiento entre Janus™ y S.Convencional.

La progresión de los volúmenes muestra una disminución del volumen de la luz del vaso significativa en el SC, y con tendencia a la significación en el S. Janus™. Debido a una disminución (no significativa) del volumen de la MEE y no a la progresión de la placa (remodelado negativo). En el borde proximal de las lesiones tratadas con Cypher™ hay un remodelado positivo (crece la MEE más que la placa, y por tanto aumenta el volumen de luz).

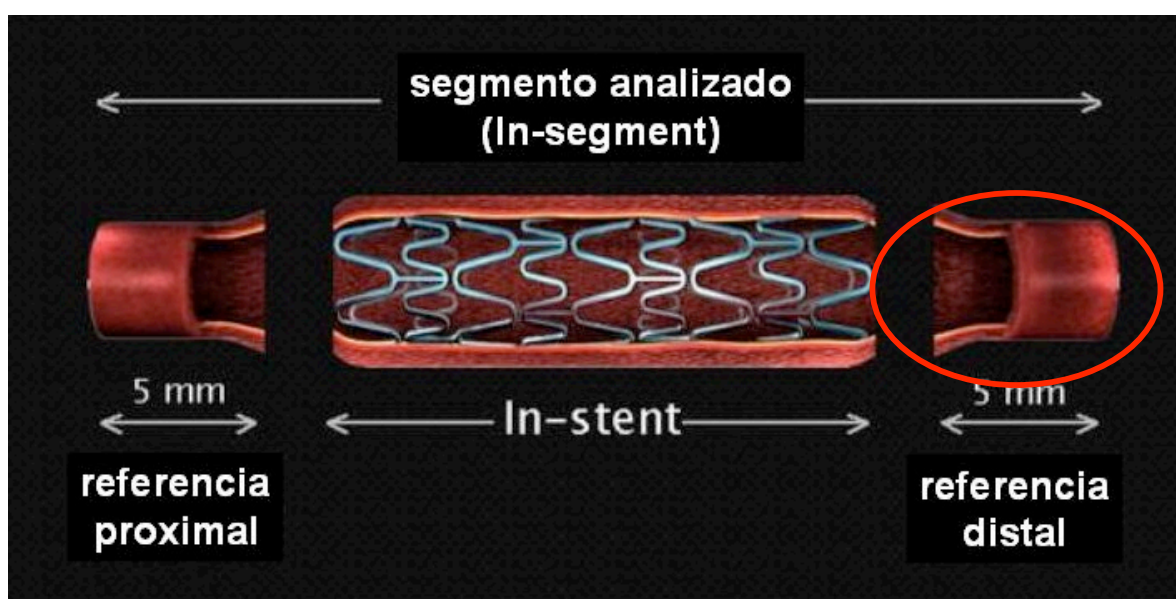
**Tabla 11. Volúmenes por EIC en la referencia proximal (inclusión y seguimiento).**

	Janus™	Convencional	Cypher™	Taxus™	P
<b>Total lesiones</b>	40	22	29	49	
<b>Volúmenes de vaso (MEE), mm<sup>3</sup></b>					
Post-procedimiento	100,2 ± 44,6	74,5 ± 30,4	71,3 ± 22,4	98,5 ± 29,1	<b>&lt;0,001</b>
9 meses	96,4 ± 36,1	68,1 ± 28,2	79,9 ± 28,1	97,9 ± 26,3	<b>&lt;0,001</b>
<i>P</i>	0,399	0,092	<b>0,027</b>	0,832	
Progresión Med (RIC)	-3,4 (-13,6; 8,3)	-1,95 (-2,56; -1,35)	4,1 (-5,1; 13,3)	-1,9 (-9,6; 9,9)	<b>0,041</b>
<b>Volúmenes de placa, mm<sup>3</sup></b>					
Post-procedimiento	48,6 ± 24,8	35,1 ± 4,3	32,8 ± 14,6	44,9 ± 21,1	<b>0,007</b>
9 meses	48,7 ± 22,2	33,0 ± 3,5	37,0 ± 17,5	45,4 ± 17,8	<b>0,005</b>
<i>P</i>	0,967	0,333	0,098	0,766	
Progresión Med (RIC)	-6,4 (1,8; 8,5)	-4,2 (-5,2; -3,3)	-1,6 (-2,9; -0,2)	-0,9 (-6,4; 7,5)	0,338
<b>Volúmenes de luz, mm<sup>3</sup></b>					
Post-procedimiento	51,6 ± 27,3	39,4 ± 16,3	38,5 ± 15,9	53,5 ± 20,8	<b>0,005</b>
9 meses	47,7 ± 22,9	35,1 ± 17,4	42,9 ± 16,3	52,5 ± 20,0	<b>0,007</b>
<i>P</i>	0,072	<b>0,044</b>	<b>0,036</b>	0,635	
Progresión Med (RIC)	2,1 (-6,6; 21,0)	-4,4 (-7,5; -1,4)	23,0 (12,1; 33,9)	10,9 (0,1; 23,2)	0,221

*Los datos se expresan en media ± DE, salvo los de progresión que son medianas (Med) y rango intercuartílico (RIC).*

### **Análisis cuantitativo del borde distal**

**Figura 11. Referencia distal.**



**Tabla 12. Volúmenes por EIC en la referencia distal (inclusión y seguimiento).**

	Janus™	Convencional	Cypher™	Taxus™	P
<b>Total lesiones</b>	40	25	28	50	
<b>Volúmenes de vaso (MEE), mm<sup>3</sup>. Media ± DE.</b>					
Post-procedimiento	77,3 ± 35,5	65,0 ± 28,8	57,2 ± 27,2	77,6 ± 30,5	<b>0,017</b>
9 meses	71,3 ± 28,4	56,9 ± 27,9	62,3 ± 26,8	81,5 ± 28,8	<b>0,002</b>
<i>P</i>	<b>0,129</b>	<b>0,047</b>	<b>0,045</b>	<b>0,080</b>	
Progresión (Med, RIC)	-6,3 (-12,4; 0,8)	1,8 (-0,1; -3,6)	-0,03 (-0,7; 0,6)	2,6 (-6,3; 13,1)	<b>0,002</b>
<b>Volúmenes de placa, mm<sup>3</sup>. Media ± DE.</b>					
Post-procedimiento	37,1 ± 23,4	29,9 ± 15,4	24,7 ± 17,9	34,9 ± 20,4	<b>0,359</b>
9 meses	35,5 ± 18,6	29,2 ± 15,9	31,3 ± 18,0	37,0 ± 17,9	<b>0,063</b>
<i>P</i>	<b>0,611</b>	<b>0,737</b>	<b>0,033</b>	<b>0,103</b>	
Progresión (Med, RIC)	-0,6 (-7,7; 9,5)	3,5 (-3,3; 10,3)	-2,0 (-6,6; 2,6)	2,5 (-4,7; 11,2)	<b>0,434</b>
<b>Volúmenes de luz, mm<sup>3</sup>. Media ± DE.</b>					
Post-procedimiento	40,2 ± 18,9	35,1 ± 18,0	32,5 ± 19,5	42,7 ± 17,5	<b>0,087</b>
9 meses	35,8 ± 16,4	27,7 ± 17,4	33,9 ± 15,9	44,5 ± 16,5	<b>&lt;0,001</b>
<i>P</i>	<b>0,034</b>	<b>0,001</b>	<b>0,438</b>	<b>0,308</b>	
Progresión (Med, RIC)	-5,9 (-12,4; 0,8)	-1,7 (-6,7; -3,2)	1,9 (-3,3; 7,2)	0,2 (-5,7; 9,3)	<b>&lt;0,001</b>

*Los datos de progresión se expresan en mediana (Med) y rango intercuartílico (RIC).*

En las comparaciones entre grupos de los volúmenes en el borde distal (Figura 11 y Tabla 12) se encuentran diferencias significativas en los volúmenes de vaso tanto basales como en el seguimiento entre los stents Cypher™ y Taxus™. No hay diferencias en la carga de placa. Y sí las hay en los volúmenes de luz en el seguimiento, que son menores en los stents Convencional y Cypher™ frente a Taxus™.

En cuanto a la progresión, volvemos a encontrar remodelado negativo en los stents Janus™ y SC, y crecimiento de la MEE en el grupo de Cypher™ (remodelado positivo), acompañado de un aumento de la carga de placa (¿crecimiento compensador?) sin repercusión sobre el volumen de la luz.

Las diferencias entre grupos en ambos bordes fueron similares en las mediciones por áreas.

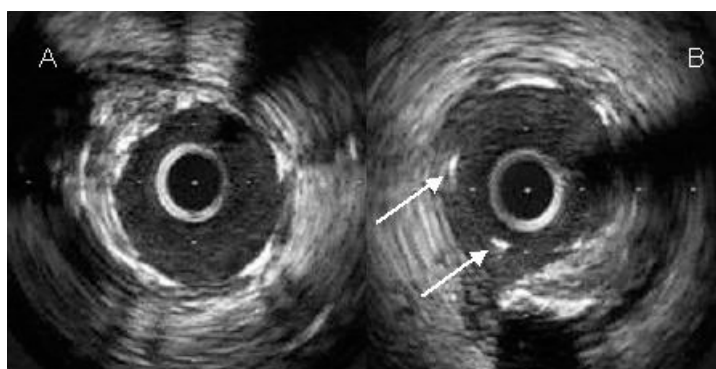
## Análisis cualitativo de ecografía intracoronaria (Tabla 9)

Tabla 13. EIC hallazgos cualitativos basales y en el seguimiento.

	Janus™, N (%)	Convencional, N (%)	Cypher™, N (%)	Taxus™, N (%)	P
<b>Total lesiones (n)</b>	47	63	71	40	
<b>Mala-aposición:</b>					
basal	5 (8,5%)	5 (8,9%)	7 (12,1%)	6 (8,0%)	0,865
seguimiento	1 (2,2%)	3 (5,1%)	18 (26,9%)	10 (14,7%)	<0,001
adquirida tardía	0	0	11	4	<0,001
resuelta	4	2	0	1	0,10
persistente	1	2	6	5	0,14
<b>Infraexpansión:</b>					
basal	7 (11,9%)	15 (26,8%)	22 (15,5%)	37 (49,3%)	<0,001
tardía	0	0	2	0	0,236
<b>Diseción en los bordes</b>					
basal	0	3	5	1	0,271
seguimiento	0	0	1	0	0,552

En el número de lesiones con mala-aposición basal no había diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de *stents*, pero llama la atención que la aparición de malaposición tardía fue claramente mayor en el *stent* Cypher™, nula en el *stent* Janus™ y prácticamente nula en el *stent* convencional (Figura 12). Hecho este relacionado con la capacidad antiproliferativa de esta primera generación de *stents* recubiertos (Cypher™ y Taxus™) con efecto tanto hacia el interior de la luz como hacia la pared del vaso. Por ello en la tabla de volúmenes de EIC, son estos últimos los que tienen menor proliferación neointimal y mayor porcentaje de “crecimiento” de la pared del vaso.

Figura 12. Ejemplos de *stent* bien y mal apuesto.



La figura A muestra un *stent* bien apuesto y la B uno mal apuesto, las dos flechas señalan struts del *stent* que no contactan con la pared del vaso.

La *infraexpansión* basal (por criterios de ecografía intracoronaria) estaba presente en casi la mitad de los *stents* Taxus™ estudiados, y el grupo con menor *infraexpansión* en el momento de la implantación fue el de *stent* Janus™, siendo la diferencia estadísticamente significativa frente a *stent* Cypher™ y Taxus™.

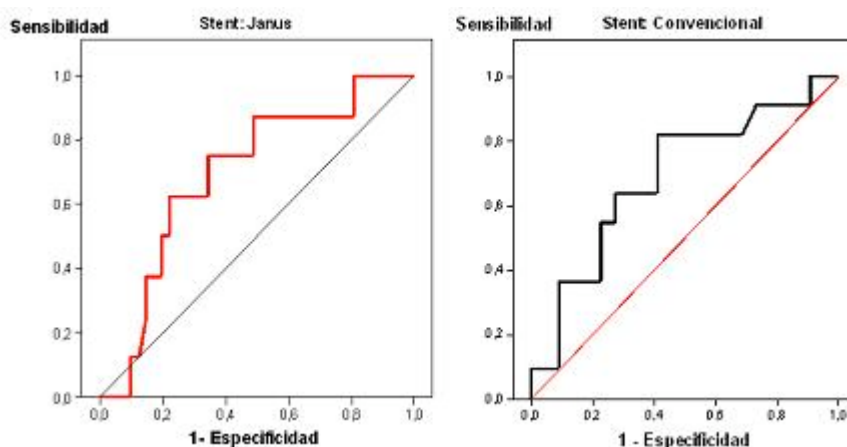
Se buscaron variables relacionadas con *infraexpansión* del *stent* por EIC de los *stents* (en total 91 pacientes), las variables estudiadas fueron: longitud de la lesión, calcificación moderada-severa, uso de predilatación y presión de implantación, la única que mostró relación con este fenómeno fue la presión de implantación del *stent*, que si es <16 atm tiene una sensibilidad del 73% y una especificidad del 41% (con una OR de 0,85 [IC 0,75-0,96] p=0,008).

La presencia de *disección de bordes* es muy baja en todos los grupos, ninguna de ellas era oclusiva, y hay que tener en cuenta que es un diagnóstico ecocardiográfico en ninguno de los casos angiográfico, por tanto se trata de un hallazgo casual, y la mayoría de ellas se habían resuelto en el seguimiento.

### **Otros datos de ecografía intracoronaria:**

En los *stents* convencional y Janus™ existe una *relación entre el área luminal mínima tras la implantación del stent y la restenosis binaria intra-stent*, con unas áreas bajo la curva de 0,688 en el *stent* convencional y del 0,697 en el caso del *stent* Janus™ ; siendo los puntos de corte para el *stent* Convencional área mínima post implantación  $\leq 5,83 \text{ mm}^2$  (Sensibilidad 64% y Especificidad 73%) y para el *stent* Janus™ área  $\leq 5,09 \text{ mm}^2$  (S 63% y E 88%) (Figura 13). En los *stents* Cypher™ y Taxus™ no se encontró esta relación probablemente porque hubo muy pocos casos de restenosis *intra-stent* en ambos grupos.

**Figura 13. Curvas ROC con la relación entre el área luminal mínima intra-stent y restenosis binaria.**



#### 4. Resultados clínicos en el seguimiento.

##### Eventos clínicos durante el seguimiento

**Tabla 14. Eventos clínicos: periprocedimiento, en el primer mes y al año.**

	Janus™ N (%)	Convencional N (%)	Cypher™ N (%)	Taxus™ N (%)	P
<b>Total de pacientes</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	
<b>Trombosis:</b>					
aguda	0	1 (1,3)	0	0	>0,99
subaguda (1-30d)	0	1 (1,3)	1 (1,3)	0	0,571
primer año	0	2 (2,5)	1 (1,3)	0	0,299
<b>Mortalidad:</b>					
periprocedimiento	0	0	0	1	>0,99
entre 1 y 30 días	0	0	0	0	>0,99
cardiaca 1 año	0	2 (2,5)	1 (1,3)	0	0,297
Total 1 año	1 (1,3)	2 (2,5)	3 (3,8)	2 (2,5)	0,796
<b>IAM:</b>					
periprocedimiento	0	3 (3,8)	0	0	>0,99
<b>al año</b>	0	6 (7,6)	2 (2,5)	1 (1,3)	<b>0,023</b>
Elevación de Tn	22 (28,9)	35 (44,9)	37 (50)	28 (38,9)	0,054
<b>Pico de Tn*</b>	2,15 (0,76-3,26)	0,89 (0,35-2,26)	0,41 (0,20-0,86)	0,69 (0,18-2,05)	<b>0,002</b>
<b>Necesidad de nueva revascularización:</b>					
1 mes	0	0	0	0	>0,99
<b>1 año segmento diana</b>	21 (18,6%)	33 (30%)	6 (5,4%)	5 (4,4%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>1 año vaso diana</b>	25 (21,9%)	33 (30%)	10 (9%)	8 (7%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ECAM (pacientes)</b>	21 (26,2)	31 (38,7)	8 (10)	7 (8,9)	<b>&lt;0,001</b>

\* *Sólo en los casos que hubo elevación de Troponina (Tn) tras el procedimiento. Se expresa en mediana y rango intercuartílico.*

Muertes de causa cardíaca: Las 2 muertes de los pacientes tratados con *stent* convencional fueron una a los 2 días por una rotura cardíaca, y la otra a los 29 días por una muerte súbita (este paciente además se considera que pudo tener una trombosis del *stent*, por lo que se ha incluido en trombosis entre 1 y 30 días). La muerte cardíaca del paciente del grupo Cypher™ fue a los 2 meses de la implantación debida a insuficiencia cardíaca congestiva refractaria a tratamiento. No hubo muertes en el primer año en los pacientes tratados con *stent* Janus™ .

Las muertes de causa no cardíaca se debieron en el grupo de pacientes tratados con Cypher™ a un shock séptico (a los 3 meses) y a un ACV (a los 8 meses); y en el grupo de Taxus™ a un hematoma retroperitoneal (mortalidad intrahospitalaria periprocedimiento) y a un hematoma cerebral post-traumatismo (a los 3 meses).

IAM: en el grupo de SC hubo 3 IAM periprocedimiento (1 debido a una trombosis aguda del *stent*, y 2 debidos a pérdidas de ramas laterales), y los 3 IAM en el seguimiento fueron SCASEST debidos a progresión de la enfermedad fuera del segmento diana. Los 2 IAM del grupo Cypher™ también fueron SCASEST debidos a progresión de la enfermedad fuera del segmento diana, y lo mismo ocurrió con el IAM del grupo Taxus™ . No hubo ningún IAM con elevación del ST fuera del procedimiento.

Las elevaciones de troponina (sin considerarse en si mismas evento clínico se recogen como expresión de daño miocárdico mínimo) que se exponen en esta misma tabla, son relativamente frecuentes en todos los grupos (entre el 29 y el 45% de los pacientes), pero tal y como se detalla en la siguiente fila son elevaciones mínimas de troponina, que únicamente en los casos de IAM periprocedimiento del grupo de SC tuvieron elevación de CK y CK-mb significativa; en el resto de los casos no tuvieron trascendencia clínica periprocedimiento ni en el seguimiento. En el test de medianas las diferencias fueron significativas únicamente entre SC frente a Cypher™ y frente a Janus™ ( $p < 0,05$ ).

En cuanto a disminuir la necesidad de nueva revascularización del vaso tratado, los *stents* Cypher™ y Taxus™ fueron superiores a los convencionales y Janus™. Las diferencias entre Janus™ y convencional no fueron significativas.

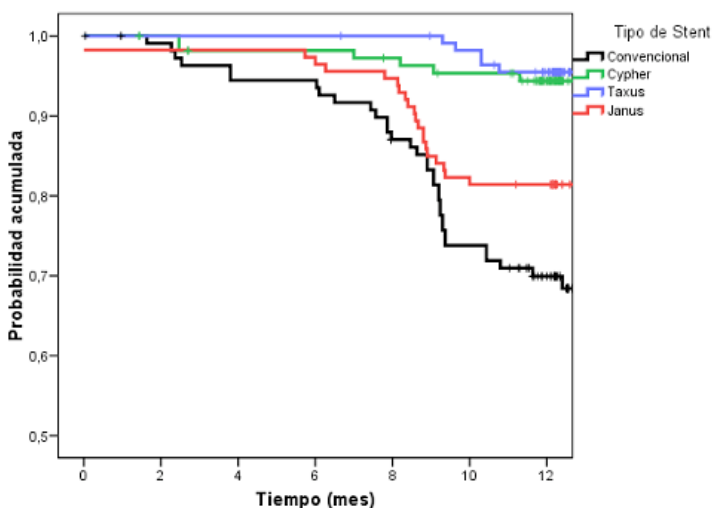


La necesidad de nueva revascularización del segmento diana al año (TLR) de seguimiento fue mayor en el *stent* convencional, teniendo una HR de 1,7 frente a los pacientes tratados con *stent* Janus™ (p = 0,041), los *stents* Cypher™ y Taxus™ fueron los que tuvieron menos necesidad de nueva revascularización del segmento diana, con una reducción de la misma del 71,7% en el caso del *stent* Cypher™ frente a Janus™ (p = 0,006) y del 78,5% en el caso de *stent* Taxus™ frente a Janus™ (p = 0,002). En la Figura 14 vemos el tiempo libre de revascularización de la lesión diana según los distintos tipos de *stent*.

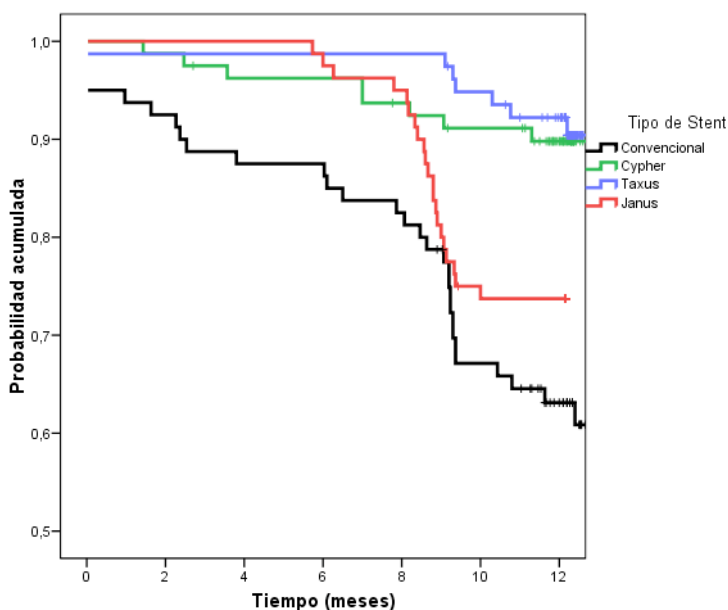
Los eventos cardiacos adversos mayores globales (analizados por pacientes que incluyen: muerte, infarto agudo de miocardio, y necesidad de nueva revascularización) fueron mayores en los pacientes tratados con *stent* convencional (38,7%) y Janus™ (26,25%). Los pacientes tratados con *stent* Convencional tenían una probabilidad de ECAM 1,5 veces superior a los tratados con *stent* Janus™, pero sin llegar a alcanzar significación estadística (p=0,146). Y los *stents* Cypher™ (10%) y Taxus™ (8,97%) también tienen mayor capacidad en la reducción de eventos (reducción de ECAM con *stent* Cypher™ frente a Janus™ del 66,4% (p=0,009); y Taxus™ frente a Janus™ reducción de ECAM del 70,7% (p=0,005). Las curvas de supervivencia libre de eventos por *stent* se muestran en la Figura 15.

Hubo éxito inicial en la implantación de todos los *stents* liberadores de tacrolimus (SLT), entendiéndose con ello que todos los *stents* fueron correctamente implantados y no hubo complicaciones periprocedimiento. Hubo 2 pacientes con complicaciones hemorrágicas periprocedimiento en el grupo de *stent* convencional y otros 2 en el de *stent* Taxus™, y ninguna complicación en los grupos tratados con *stent* Cypher™ y Janus™.

**Figura 14. Tiempo libre de revascularización del segmento diana (1 año).**



**Figura 15. Eventos cardiacos mayores al año de seguimiento.**



### Datos Analíticos durante el seguimiento

**Tabla 15. Datos analíticos a los 9 meses de seguimiento.**

	Janus™	Convencional	Cypher™	Taxus™	P
<b>Total de pacientes</b>	38	51	62	53	
Hb glicada (mg/dl)	7,15 ± 1,43	7,21 ± 1,21	7,36 ± 1,32	7,08 ± 1,24	0,696
Hb glicada < 7 mg/dl	28 (56%)	24 (48%)	25 (40%)	30 (56,6%)	0,257
Creatinina (mg/dl)	1,08 ± 0,30	1,04 ± 0,31	1,04 ± 0,45	1,04 ± 0,27	0,957
Colesterol (mg/dl)	160,50 ± 37,06	165,23 ± 38,29	166,90 ± 38,33	163,39 ± 35,55	0,860
cHDL (mg/dl)	45,53 ± 8,61	46,00 ± 11,25	43,65 ± 10,34	43,66 ± 10,08	0,525
cLDL (mg/dl)	86,55 ± 31,36	90,02 ± 31,51	92,29 ± 32,42	90,10 ± 31,31	0,858
cLDL ≤ 70 mg/dl	12 (31,6%)	13 (26%)	14 (23,3%)	12 (22,6%)	0,771
Triglicéridos (mg/dl)	114,5 (85-167)	127,5 (93-163)	130,5 (84-192)	125,0 (100-153)	0,776

*Los resultados de cada celda se expresan en media ± desviación estándar a excepción de los triglicéridos que se expresan en mediana y rango intercuartílico.*

Los datos analíticos en el seguimiento a 9 meses no se consiguieron en todos los pacientes, pero en los que estaban disponibles no hubo diferencias significativas entre grupos; los niveles de hemoglobina glicada eran cercanos a 7 en todos ellos (aproximadamente la mitad de los pacientes de todos los grupos estaban adecuadamente controlados), la función renal globalmente no había empeorado, y aunque la elevación

del colesterol total era ligera sólo la cuarta parte de pacientes alcanzaron cifras de cLDL inferiores a 70 mg/dl (que sería lo recomendado por las guías de práctica clínica como prevención secundaria en pacientes DM), sin diferencias entre grupos.

Teniendo en cuenta el control metabólico de la diabetes (con un punto de corte de 7 para la Hb glicada) vemos que hay una tendencia a la reducción de eventos (Tabla 16 y Figura 16) cuando la Hb glicada es <7 mg/dl en todos los grupos de *stent*, a excepción del *stent* Cypher™. No obstante no se pueden obtener conclusiones con estos datos debido al escaso número de pacientes.

**Tabla 16. Resultados en función de la hemoglobina glicosilada en el seguimiento.**

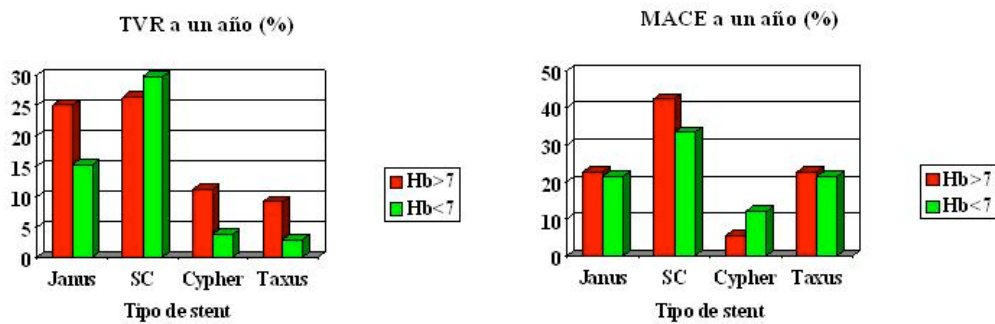
	<b>Janus™</b>	<b>Convencional</b>	<b>Cypher™</b>	<b>Taxus™</b>	<b>P</b>
<b>Hb glicada ≥ 7 mg/dl</b>	<b>P= 22, L= 40</b>	<b>P= 26, L= 38</b>	<b>P= 37, L= 36</b>	<b>P= 23, L= 44</b>	
Restenosis in- <i>stent</i> %	5 (14,3%)	11 (29,7%)	2 (5,6%)	3 (7%)	<b>0,009</b>
Restenosis in-segmento %	8 (22,9%)	11 (29,7%)	5 (13,9%)	3 (7,0%)	<b>0,046</b>
TLR a 1 año	7 (17,5%)	10 (26,3%)	4 (11,1%)	1 (2,3%)	<b>0,020</b>
TVR a 1 año	10 (25%)	10 (26,3%)	4 (11,1%)	4 (9,1%)	0,089
MACE a 1 año	5 (22,7%)	11 (42,3%)	2 (5,4%)	1 (4,3%)	<b>0,001</b>
<b>Hb glicada &lt; 7 mg/dl</b>	<b>P= 28, L= 32</b>	<b>P= 24, L= 37</b>	<b>P= 25, L= 53</b>	<b>P= 30, L= 34</b>	
Restenosis in- <i>stent</i> %	4 (16%)	10 (27%)	1 (1,9%)	0	<b>&lt;0,001</b>
Restenosis in-segmento %	4 (16%)	11 (29,7%)	1 (1,9%)	1 (3%)	<b>&lt;0,001</b>
TLR 1 año	4 (12,5%)	11 (29,7%)	1 (1,9%)	1 (2,9%)	<b>&lt;0,001</b>
TVR a 1 año	5 (15,2%)	11 (29,7%)	2 (3,8%)	1 (2,9%)	<b>0,001</b>
MACE a 1 año	6 (21,4%)	8 (33,3%)	3 (12%)	3 (10%)	0,112

En pacientes con Hb glicada ≥ 7 La mayor RIS in-ST es para el SC, con diferencias estadísticamente significativas frente a Cypher™ y Taxus™. En la RIS in-segmento solo hay diferencias entre SC y Taxus™. No hubo diferencias en la necesidad de revascularización del vaso diana.

En pacientes con Hb glicada <7 mg/dl. En la RIS in-ST solo hay diferencias entre SC y Cypher™ (p<0,05). La mayor RIS in-segmento es para el SC, con diferencias estadísticamente significativas frente a Cypher™ y Taxus™ (p<0,05). La necesidad de nueva revascularización del vaso diana solo hay diferencias entre SC y Taxus™.

Dentro de cada grupo de *stents*, en relación al control metabólico y la aparición de eventos sólo se encontraron diferencias significativas en la disminución de TLR en lesiones tratadas con *stent* Cypher™ en los pacientes con mejor control metabólico (1,9% vs. 11,1%, p=0,038).

**Figura 16. Eventos en función del control metabólico (Hb glicada <7 ó ≥7).**



## 5. Análisis por estratos.

Se ha realizado el análisis estratificado por las siguientes variables: tipo de DM, sexo, Hb glicada (punto de corte 7 mg/dl), uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa periprocedimiento, vaso pequeño (diámetro de referencia  $\leq 2,5$  mm), segmento tratado (DA proximal y media frente al resto de segmentos), longitud de *stent* implantado (con punto de corte en 20 mm) y que la lesión diana fuera o no una oclusión crónica; los datos se presentan en las Tabla 18 y Tabla 19. Globalmente para ECAM y TLR el comportamiento del *stent* liberador de tacrolimus es similar al del *stent* convencional. Por otro lado los *stent* farmacoactivos Cypher™ y Taxus™ presentan un beneficio clínico evidente frente al convencional y liberador de tacrolimus.

Únicamente cuando se implantaban stents cortos ( $< 15$  mm) de calibre mayor o igual a 3 mm, encontramos que no había diferencias en cuanto a reestenosis y TLR a pesar de haberlas en la PLT in-stent Tabla 17. Se trata de un punto de corte arbitrario en un grupo pequeño de lesiones, pero los datos son interesantes para el tratamiento de lesiones focales en vasos grandes.

**Tabla 17. Estratificado por diámetro de ST  $\geq 3$  y longitud  $< 15$  mm.**

	<b>Janus™</b>	<b>Cypher™</b>	<b>Taxus™</b>	<b>Convencional™</b>	<b>P</b>
Lesiones (L)	L=29	L=10	L=16	L=23	
Diámetro de ST medio, mm	2,92 $\pm$ 0,06	2,86 $\pm$ 0,12	2,84 $\pm$ 0,07	2,89 $\pm$ 0,06	0,863
<b>PLT in-stent, mm</b>	<b>0,69 <math>\pm</math> 0,07</b>	<b>-0,03 <math>\pm</math> 0,06</b>	<b>0,32 <math>\pm</math> 0,07</b>	<b>0,59 <math>\pm</math> 0,09</b>	<b>&lt;0,001</b>
Restenosis in-stent %	1 (4,3%)	0	1 (6,3%)	1 (4,3%)	0,894
TLR 1 año	5 (16,1%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (13%)	0,204

**Tabla 18. Eventos Cardiacos Adversos Mayores en el primer año por estratos.**

Variables	Tipo de Stent	N	ECAM a un año	Razón de Tasas IC (95%)	P
<b>Global</b>					
	Janus	21/80		HR 1	
Global	Convencional	31/80		HR 1.55 (0.86-2.65)	P=0.146
	Cypher	8/80		HR 0.33 (0.15-0.76)	P=0.009
	Taxus	7/80		HR 0.29 (0.12-0.69)	P=0.005
<b>Tipo de DM</b>					
	Janus	8/21		HR 1	
DMID	Convencional	13/27		HR 1.11 (0.45-2.76)	P=0.816
	Cypher	2/26		HR 0.16 (0.03-0.78)	P=0.023
	Taxus	3/31		HR 0.20 (0.05-0.77)	P=0.020
	Janus	13/59		HR 1	
DMNID	Convencional	18/53		HR 1.73 (0.85-3.54)	P=0.130
	Cypher	6/54		HR 0.47 (0.18-1.24)	P=0.130
	Taxus	4/49		HR 0.34 (0.11-1.05)	P=0.060
<b>Sexo</b>					
	Janus	13/52		HR 1	
Hombre	Convencional	22/50		HR 1.95 (0.96-3.89)	P=0.058
	Cypher	7/50		HR 0.49 (0.19-1.25)	P=0.136
	Taxus	3/56		HR 0.18 (0.05-0.65)	P=0.008
	Janus	8/28		HR 1	
Mujer	Convencional	9/30		HR 0.98 (0.38-2.59)	P=0.963
	Cypher	1/30		HR 0.09 (0.01-0.79)	P=0.029
	Taxus	4/24		HR 0.54 (0.16-1.81)	P=0.322
<b>Hb glicada</b>					
	Janus	6/32		HR 1	
Hb<7	Convencional	8/24		HR 1.45 (0.49-4.25)	P=0.499
	Cypher	3/25		HR 0.41 (0.10-1.72)	P=0.228
	Taxus	3/10		HR 0.26 (0.09-1.48)	P=0.159
	Janus	5/22		HR 1	
Hb≥7	Convencional	11/26		HR 1.86 (0.64-5.42)	P=0.252
	Cypher	2/37		HR 0.20 (0.04-1.05)	P=0.058
	Taxus	1/23		HR 0.16 (0.02-1.39)	P=0.098
<b>Inhibidores GP IIb-IIIa</b>					
	Janus	13/55		HR 1	
Sí	Convencional	19/43		HR 1.95 (0.95-3.99)	P=0.069
	Cypher	4/51		HR 0.27 (0.09-0.85)	P=0.025
	Taxus	5/54		HR 0.25 (0.12-0.98)	P=0.046
	Janus	8/24		HR 1	
No	Convencional	12/36		HR 1.00 (0.41-2.46)	P=0.990
	Cypher	4/29		HR 0.37 (0.11-1.25)	P=0.110
	Taxus	2/26		HR 0.19 (0.04-0.90)	P=0.037

**Tabla 19 Nueva Revascularización de la lesión diana en el primer año, por estratos.**

Variables	Tipo de Stent	n/Total	TLR a un año	Razón de Tasas IC (95%)	P
<b>Global</b>					
	Janus	21/114		HR 1	
Global	Convencional	33/110		HR 1,77 (1,02-3,06)	P=0,041
	Cypher	6/111		HR 0,28 (0,11-0,70)	P=0,006
	Taxus	5/115		HR 0,21 (0,08-0,57)	P=0,002
<b>Tipo de DM</b>					
	Janus	7/29		HR 1	
DMID	Convencional	13/36		HR 1,78 (0,71-4,47)	P=0,217
	Cypher	2/34		HR 0,26 (0,05-1,28)	P=0,100
	Taxus	3/40		HR 0,27 (0,07-1,05)	P=0,060
	Janus	14/78		HR 1	
DMNID	Convencional	20/73		HR 1,69 (0,85-3,35)	P=0,131
	Cypher	4/77		HR 0,29 (0,09-0,88)	P=0,029
	Taxus	2/71		HR 0,15 (0,03-0,67)	P=0,013
<b>Sexo</b>					
	Janus	14/67		HR 1	
Hombre	Convencional	24/69		HR 1,93 (0,99-3,77)	P=0,051
	Cypher	5/72		HR 0,35 (0,12-0,97)	P=0,043
	Taxus	2/77		HR 0,11 (0,02-0,51)	P=0,004
	Janus	7/40		HR 1	
Mujer	Convencional	9/40		HR 1,43 (0,53-3,84)	P=0,477
	Cypher	1/39		HR 0,14 (0,02-1,18)	P=0,071
	Taxus	3/34		HR 0,52 (0,13-2,01)	P=0,345
<b>Hb glicada</b>					
	Janus	10/40		HR 1	
Hb <7	Convencional	10/38		HR 2,64 (0,84-8,31)	P=0,097
	Cypher	4/36		HR 0,15 (0,01-1,32)	P=0,087
	Taxus	4/44		HR 0,22 (0,02-1,96)	P=0,175
	Janus	5/32		HR 1	
Hb ≥7	Convencional	11/37		HR 1,48 (0,56-3,9)	P=0,423
	Cypher	2/53		HR 0,60 (0,17-2,06)	P=0,420
	Taxus	1/34		HR 0,12 (0,01-0,96)	P=0,045
<b>Inhibidores GP IIb-IIIa</b>					
	Janus	13/76		HR 1	
Sí	Convencional	22/65		HR 2,34 (1,18-4,64)	P=0,015
	Cypher	2/69		HR 0,16 (0,04-0,71)	P=0,016
	Taxus	4/71		HR 0,31 (0,1-0,96)	P=0,042
	Janus	8/34		HR 1	
No	Convencional	11/45		HR 1,02 (0,41-2,54)	P=0,963
	Cypher	4/42		HR 0,41 (0,12-1,35)	P=0,142
	Taxus	1/42		HR 0,08 (0,01-0,69)	P=0,021



Variables	Tipo de Stent	n/Total	TLR a un año	Razón de Tasas IC (95%)	P
<b>Global</b>					
Global	Janus	21/114		HR 1	
	Convencional	33/110		HR 1,77 (1,02-3,06)	P=0,041
	Cypher	6/111		HR 0,28 (0,11-0,70)	P=0,006
	Taxus	5/115		HR 0,21(0,08-0,57)	P=0,002
<b>Segmento tratado</b>					
DA proximal o media	Janus	5/33		HR 1	
	Convencional	14/46		HR 2,26 (0,81-6,28)	P=0,117
	Cypher	1/37		HR 0,17 (0,20-1,47)	P=0,108
Resto de segmentos	Janus	16/80		HR 1	
	Convencional	19/64		HR 1,60 (0,82-3,12)	P=0,164
	Cypher	5/74		HR 0,33 (0,12-0,90)	P=0,031
	Janus	4/68		HR 0,26 (0,08-0,79)	P=0,018
	Convencional	19/64		HR 1,60 (0,82-3,12)	P=0,164
	Cypher	5/74		HR 0,33 (0,12-0,90)	P=0,031
<b>Diámetro del vaso (mm)</b>					
≤ 2,5	Janus	9/45		HR 1	
	Convencional	24/66		HR 2,20 (1,02-4,47)	P=0,043
	Cypher	3/64		HR 0,24 (0,06-0,89)	P=0,033
	Taxus	2/50		HR 0,19 (0,04-0,90)	P=0,037
> 2,5	Janus	9/51		HR 1	
	Convencional	5/33		HR 0,78 (0,26-2,35)	P=0,671
	Cypher	1/32		HR 0,15 (0,02-1,20)	P=0,075
	Taxus	3/51		HR 0,29 (0,08-1,09)	P=0,067
<b>Diámetro del stent (mm)</b>					
≤ 2,5	Janus	10/43		HR 1	
	Convencional	16/41		HR 1,98 (0,89-4,36)	P=0,090
	Cypher	2/44		HR 0,20 (0,04-0,93)	P=0,041
	Taxus	0/24		HR 0,97	P=0,972
> 2,5	Janus	11/69		HR 1	
	Convencional	17/69		HR 1,64 (0,77-3,51)	P=0,198
	Cypher	4/67		HR 0,35 (0,11-1,11)	P=0,075
	Taxus	5/88		HR 0,33 (0,11-0,95)	P=0,040
<b>Longitud del stent (mm)</b>					
< 20	Janus	14/76		HR 1	
	Convencional	17/62		HR 1,59 (0,78-3,24)	P=0,196
	Cypher	4/63		HR 0,33 (0,11-1,01)	P=0,052
	Taxus	1/48		HR 0,10 (0,01-0,78)	P=0,028
≥ 20	Janus	7/33		HR 1	
	Convencional	16/48		HR 1,76 (0,72-4,28)	P=0,212
	Cypher	2/48		HR 0,19 (0,04-0,92)	P=0,040
	Taxus	4/65		HR 0,26 (0,08-0,91)	P=0,034

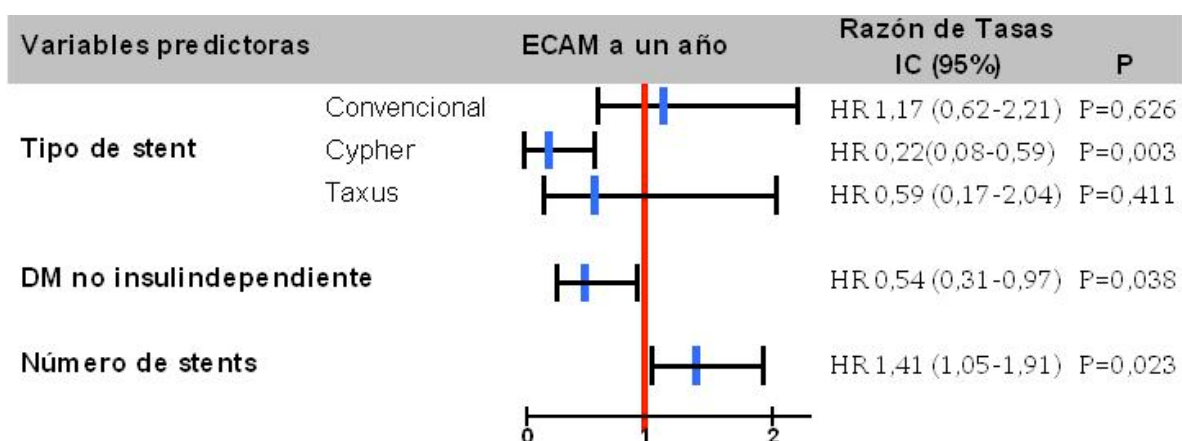


## 6. Análisis multivariante:

En todos los casos se introdujeron en el análisis multivariante aquellas variables en las que habíamos encontrado diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) o con tendencia a la significación ( $p < 0,10$ ) en los diferentes grupos, o las que se consideraron clínicamente relevantes por haber resultado predictores de riesgo en otros estudios.

Para el evento combinado de ECAM (muerte, IAM Q o no Q, necesidad de nueva revascularización) las variables introducidas fueron: antecedente de IAM previo, indicación de revascularización por SCASEST, creatinina basal  $> 1,5$  mg/dl, FEVI en el momento de la inclusión, tratamiento con estatinas, tratamiento con IECAS, tipo de *stent*, tipo de DM, y número de *stents* implantados por paciente. Resultaron predictoras el tipo de *stent*, el tipo de diabetes y el número de *stents* implantados Figura 17.

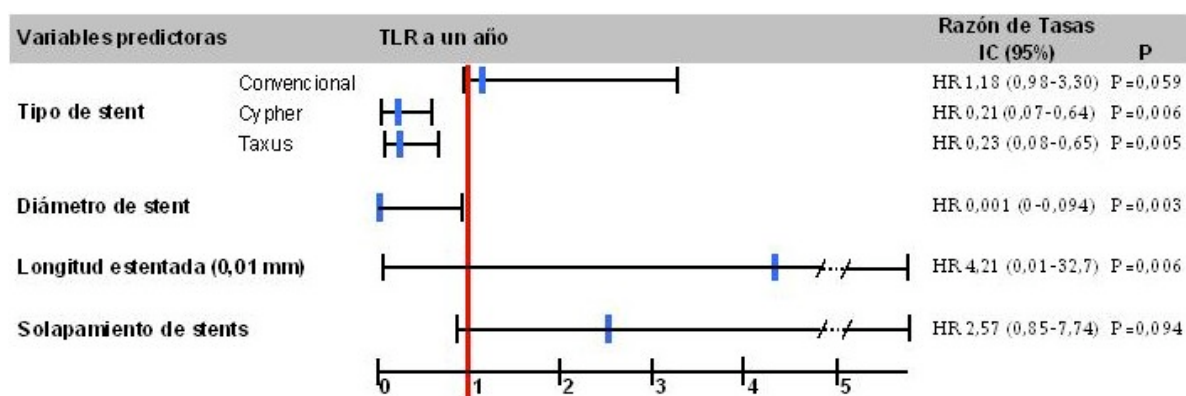
**Figura 17. Variables predictoras de ECAM en el análisis multivariante.**



Para el evento TLR (Necesidad de nueva revascularización del segmento diana) las variables introducidas fueron: 1- angiográficas y de procedimiento: el tipo de *stent*, tipo de lesión B2\_C, realización de IVUS en la inclusión, realización de postdilatación,

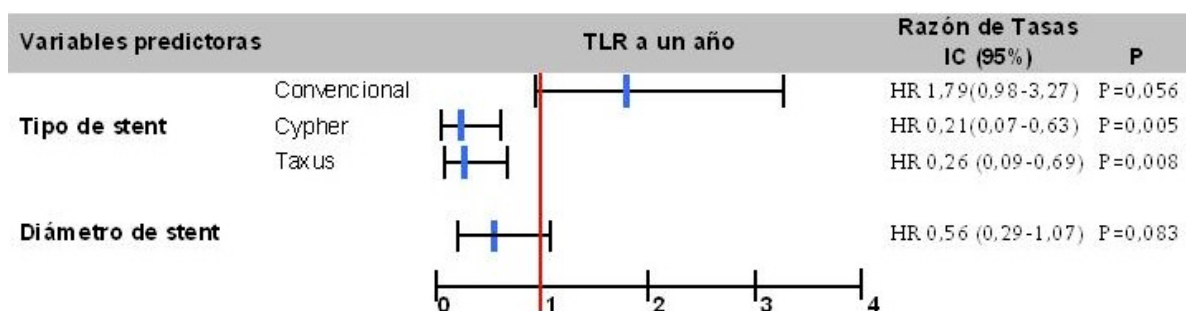
necesidad de solapamiento de *stents*, calcificación moderada o severa de la lesión, longitud de la lesión a tratar, diámetro de referencia de la lesión, diámetro de *stent* implantado, longitud total de *stent* por lesión, máxima presión de implantación, relación diámetro máximo de balón utilizado/diámetro de arteria. Resultaron variables independientes predictoras de TLR: el tipo de *stent*, el solapamiento de *stents*, el diámetro de *stent* implantado y la mayor longitud de *stent* por lesión Figura 18.

**Figura 18. Variables (angiográficas y de procedimiento) predictoras de TLR a un año.**



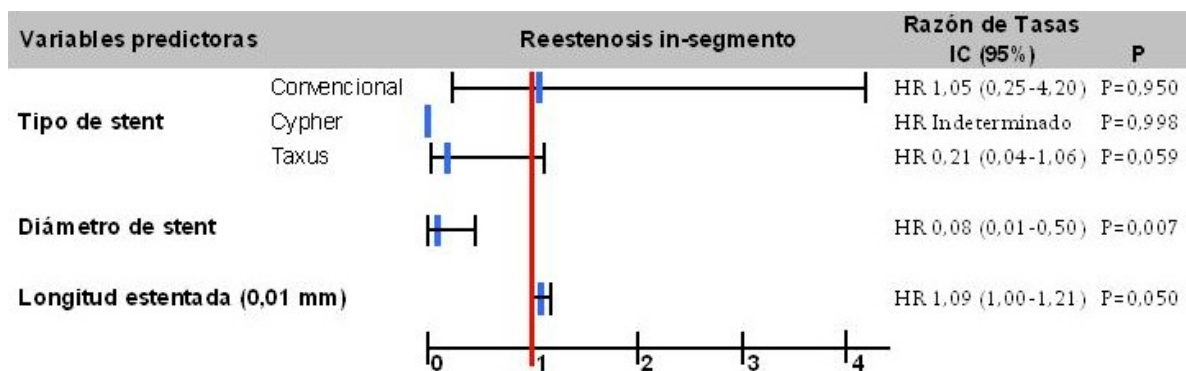
Si en el modelo anterior se añadía el tipo de DM únicamente quedaban como predictores independientes de TLR: el tipo de *stent*: y el diámetro de *stent* implantado Figura 19.

**Figura 19. Variables predictoras de TLR a un año.**



Para RIS angiográfica in-segmento las variables consideradas fueron el tipo de *stent* y tipo de diabetes y las mediciones en la inclusión de las siguientes variables angiográficas (longitud de la lesión a tratar, diámetro de *stent* implantado, longitud total de *stent* por lesión, relación diámetro máximo de balón utilizado/diámetro de arteria) y medidas de IVUS (área luminal mínima de *stent* post-implantación, y áreas lumenales mínimas en las referencias proximal y distal, infraexpansión del *stent*). Resultaron predictores independientes de restenosis in-segmento: el tipo de *stent*, la longitud de la lesión y el diámetro de *stent* Figura 20.

**Figura 20. Variables predictoras de reestenosis in-segmento (*stent* + bordes).**



# DISCUSIÓN

El tratamiento de la enfermedad coronaria en pacientes diabéticos es un reto para cualquier tipo de estrategia revascularizadora debido a que sus resultados, sea cual sea el método elegido (percutáneo o quirúrgico), son peores que en otros subgrupos de pacientes (161, 196-198).

Las alteraciones metabólicas de la diabetes (hiperglucemia y resistencia a la insulina), la disfunción endotelial, plaquetaria y de la coagulación (199) son responsables de una aterosclerosis acelerada y una excesiva proliferación neointimal tras el intervencionismo coronario (120).

La principal limitación del tratamiento percutáneo en pacientes diabéticos, especialmente aquellos insulino dependientes, es la aparición de reestenosis a medio-largo plazo y la necesidad de nueva revascularización (36). La implantación de SLF ha mostrado un descenso marcado en la incidencia de ECAM cuando se compara con SC, sobre todo por disminuir la reestenosis y por ello la necesidad de nueva revascularización (123, 128), beneficio que se mantiene en el subgrupo de pacientes diabéticos (144-146, 149). Sin embargo se desconoce cuál es el SLF con mejores resultados en estos pacientes.

El estudio ISAR-DIABETES (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen - DIABETES) es el único estudio aleatorizado que compara SLS y SLP en pacientes diabéticos, y aunque los resultados angiográficos a los 6-8 meses de seguimiento son mejores en el grupo de SLS (menor PLT), la potencia del estudio no fue suficiente para encontrar diferencias en cuanto a la necesidad de nueva revascularización de la lesión diana y la incidencia de ECAM (149). Un metanálisis de 35 estudios que comparaba SLS y SLP con SC tampoco encontró diferencias significativas entre ambos SLF en los pacientes DM (200), ni tampoco en estudios observacionales (201-203).

Este trabajo es el primero en analizar el impacto del SLT en pacientes diabéticos en términos de seguridad y eficacia clínica. Se utilizan como grupos de control no sólo el SC, sino también SLS y SLP con eficacia probada en este tipo de pacientes, en un intento de compararse con los tratamientos percutáneos que han demostrado mayor efectividad hasta el momento según el principio de Equipoise (204, 205). Los pacientes

fueron incluidos en 3 estudios clínicos consecutivos en el tiempo y contemporáneos llevados a cabo en el mismo centro coordinador. Así las características clínicas de los pacientes en el momento de la inclusión eran similares en los 4 grupos y los criterios de inclusión, exclusión y recomendaciones de tratamiento fueron iguales.

Los resultados de este estudio demuestran que la PLT del *stent* liberador de tacrolimus es similar al *stent* convencional, dato confirmado por el área de proliferación neointimal visualizada en la EIC. Así no hubo diferencias en la tasa de ECAM al año de seguimiento (debidos en su mayoría a necesidad de nueva revascularización del segmento tratado), siendo en ambos casos (SLT y SC) mayores a los de SLS y SLP. Un dato a favor de este *stent* (SLT) es la seguridad tanto periprocedimiento como a lo largo del primer año de seguimiento en ya que no ha habido ningún caso de trombosis.

### **Datos angiográficos:**

El *stent* liberador de tacrolimus no ha demostrado una disminución en la pérdida luminal tardía frente al *stent* convencional en nuestra serie de pacientes diabéticos, en este sentido es menos eficaz que los SLS y SLP. A pesar de que las pérdidas lumenales tardías fueron similares entre el *stent* Janus™ y el SC, la tasa de reestenosis binaria fue menor en el primero debido probablemente a que se trataba de lesiones “más favorables”: con mayor diámetro de referencia ( $2,65 \pm 0,05$  vs  $2,35 \pm 0,05$  mm,  $p < 0,001$ ), más cortas ( $12 \pm 0,53$  mm vs  $15,31 \pm 0,05$  mm,  $p = 0,001$ ), y menor porcentaje de lesiones tipo B2-C (47,3% vs 80,9%,  $p < 0,05$ ). Al igual que en el SC la mayor parte de las reestenosis fueron intra-*stent* (82%), sólo hubo 4 reestenosis por efecto borde “puro” (4,7%), que podrían deberse a una técnica incorrecta (que se cubriera de forma incompleta una lesión, dilatación con balón de una zona más extensa que la tratada con *stent*) (144, 206, 207) o a progresión natural de la enfermedad lo mismo que ocurre en otros segmentos.

Las cifras obtenidas (PLT 0,54 mm) son algo peores que las de los estudios con SLT en la población general (PLT 0,42 mm) (193), aunque similares a las publicadas en el subgrupo de pacientes diabéticos del estudio TAXUS-IV tratados con *stent* convencional (PLT 0,58 mm) (208), y similares a las de SLP en el estudio aleatorizado ISAR-DIABETES (PLT  $0,67 \pm 0,62$  mm) (149).

La distribución de la pérdida luminal sigue una curva más próxima al SC (patrón de distribución normal) que a las del SLS (respuesta ante la reestenosis con un patrón de “todo o nada”) (209).

La incidencia de PLT negativa fue muy baja (2,5% en *stent* Janus™) incluso menor que las cifras publicadas para SC (8-10%). Nuestros resultados en SC (11%) y en *stent* Cypher™ (46%) fueron concordantes con los publicados en otras series (210). La trascendencia de este fenómeno tendría relación con un mayor riesgo de trombosis en los SLF ya que teóricamente estos segmentos serían los que estarían menos endotelizados y con datos de mala-aposición.

### **Datos de ecografía intracoronaria (EIC):**

El área media de proliferación neointimal en las lesiones tratadas con *stent* Janus™ a las que se les hizo EIC en el seguimiento fue similar a la de las lesiones tratadas con SC ( $2,23 \pm 1,31 \text{ mm}^2$  vs.  $2,21 \pm 1,71 \text{ mm}^2$ ), y lo mismo ocurre con los volúmenes ajustados al diámetro y longitud del *stent*

Un fenómeno particular del *stent* Janus™ es que el área de proliferación neointimal fue mayor en las lesiones de pacientes no insulino-dependientes que en los insulino-dependientes ( $2,63 \pm 0,23 \text{ mm}^2$ , frente al  $1,42 \pm 0,25 \text{ mm}^2$ ;  $p= 0,003$ ), a pesar de que no había diferencias significativas entre los diámetros de referencia y longitudes basales, ni en las pérdidas lumbales en el seguimiento por ACC. En cualquier caso, el tamaño muestral no permite afirmar conclusiones definitivas y este punto debería confirmarse en estudios que incluyan un mayor número de pacientes.

La aparición de efecto borde en el seguimiento fue muy baja en todos los grupos. Fue debida a remodelado negativo en ambos bordes (comportamiento similar de los *stents* Janus™ y convencional). En el *stent* Cypher™ hubo remodelado positivo en el borde proximal, pero no en el distal (crecimiento del vaso pero acompañado de aumento del volumen de placa, que podría tratarse de un crecimiento compensador) (211).

No hubo casos de malaposición tardía en las lesiones tratadas con *stent* Janus™, no hay datos con este *stent* en la literatura, pero sí que las de los otros 3 *stents* (SC 1 [1,6%], Cypher™ 13 [18,3%], Taxus 4 [6,1%]) son similares a los publicados

previamente por otros autores. En nuestra serie este hallazgo ecocardiográfico no se acompañó de una mayor incidencia de eventos en el primer año de seguimiento en ninguno de los *stents* estudiados.

Tanto la malposición persistente como la tardía se han relacionado con trombosis de *stent* (212) y según parece son un continuo hacia la formación de aneurismas coronarios en el segmento estentado (213), la incidencia de malposición descrita en los estudios con SC es del 2-5% (214, 215) pero asciende al 7-21% en los SLF (216). Se han propuesto varios mecanismos: 1- el remodelado positivo del vaso (más frecuente con los SLF que con SC), 2- en los casos en que el *stent* se implantó en un contexto de síndrome coronario agudo la presencia inicial de trombo en la pared que con el tiempo se reabsorbe, 3- la implantación del *stent* sobre un segmento muy calcificado que implica una aposición no homogénea del mismo con zonas de infraexpansión y aposición incompleta a la pared, 4- recoil crónico del *stent* sin cambios en la pared del vaso (217) (212).

Se podría decir que en nuestros pacientes el tacrólimus tiene poco efecto en el remodelado tanto intra-*stent* como en los bordes.

## **Datos Clínicos:**

### **1- Eventos clínicos:**

En los pacientes tratados con SLT no hubo ninguna muerte ni IAM. Del total de ECAM la necesidad de nueva revascularización del segmento tratado es el que tiene mayor peso. Por ello, los *stents* con menor pérdida luminal tardía y, por tanto, menor reestenosis (SLS y SLP) son los que tienen menos eventos.

La *necesidad de nueva revascularización* en los estudios que llevan implícito el seguimiento angiográfico es mayor que si sólo hay seguimiento clínico (reflejo oculodilatador) a pesar de que toda nueva revascularización de un segmento estenótico debería estar guiada por clínica o documentación de isquemia. Los protocolos de seguimiento e indicaciones de revascularización fueron los mismos para todos los tipos de *stent* por lo que se demuestra que la eficacia del *stent* Janus™ fue similar a la del SC y menor que la de los *stents* recubiertos Cypher™ y Taxus™.

No existe ninguna publicación con *stent* Janus™ en pacientes diabéticos y tan sólo hemos encontrado 2 pequeñas series de pacientes no seleccionados tratados con este *stent*. La primera de 50 pacientes (56 lesiones) con un 38% de diabéticos, 52% de lesiones tipo B2-C y con seguimiento a 10 meses mostró una tasa de ECAM del 16% (14% por necesidad de nueva revascularización) y una trombosis aguda de *stent* (2%) que los autores atribuyen a una mala técnica de implantación más que a las características del *stent* (el IVUS mostró infraexpansión, malaposición e incompleta cobertura de la lesión) (218). La segunda con 118 pacientes y un seguimiento a 6 meses; un 24% de pacientes diabéticos, el 54% de las lesiones eran B2-C. Hubo un 22% de ECAM totales (14% TLR), pero llama la atención un 4% de trombosis de *stent* que los autores atribuyen a tratarse de pacientes de alto riesgo (un 64% de las ACTP fueron urgentes, un 8% en lesiones reestenóticas y 9% en by-pass venosos) (219), cifra que a falta de más detalles es alarmante y muy superior a las descritas en la actualidad tanto en SC como en SLF. Dejando a un lado la consideración de que estas series no son comparables con la nuestra debido a nuestro mayor tiempo de seguimiento y al hecho de que todos nuestros pacientes eran diabéticos, destacaría que no hemos tenido ninguna trombosis del *stent* en el primer año, hecho al que han podido contribuir tanto las características del *stent* (carbofilm), la realización de IVUS tras la implantación de los *stents* así como la doble antiagregación prolongada (220).

## **2- Control metabólico:**

A pesar de tratarse de pacientes incluidos en un estudio, el seguimiento y control metabólico fue subóptimo y menos de la mitad en todos los grupos tenían la hemoglobina glicosilada por debajo de 7 mg/dl, punto de corte que según algunos autores equipararía los resultados a los de los pacientes no diabéticos (221). En los pacientes con Hb glicada <7 mg/dl había una tendencia a la reducción de eventos pero, probablemente debido al escaso número de pacientes, no se consiguió demostrar que fuera significativa.

Dadas las limitaciones del tratamiento tanto percutáneo como quirúrgico, además del tratamiento “mecánico” de las lesiones es esencial el tratamiento multifactorial de la diabetes y el resto de factores de riesgo cardiovascular ya que el tratamiento intensivo de estos factores disminuye un 20% la mortalidad por todas las causas en los pacientes



DM tipo 2 (del 50% de mortalidad con tratamiento convencional al 29% con tratamiento intensivo) y un 13% la mortalidad de causa cardiovascular (222).

## **Seguridad y eficacia de los SLF.**

### **1-Trombosis de *stent*.**

No hubo ningún caso de trombosis en el primer año de seguimiento en los pacientes tratados con SLT y doble antiagregación (AAS y clopidogrel) durante este periodo.

En estudios anatomopatológicos se ha demostrado una fuerte relación entre ausencia de endotelización de los struts del *stent* y la formación de trombos, siendo este el predictor morfométrico más potente de trombosis del *stent*; los mismos autores describen también una infiltración eosinofílica crónica en la pared arterial en *stents* con polímeros no absorbibles (Cypher™ y Taxus™) lo que sugiere reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes que podrían favorecer la trombosis (223, 224). Estos datos no se han descrito con SC ni en los estudios experimentales con *stent* Janus™.

### **2- Otros datos de seguridad.**

No se ha producido ningún evento relacionado con el dispositivo periprocedimiento en ningún grupo. En los pacientes tratados con *stent* Janus™ no hubo eventos periprocedimiento ni en los primeros 30 días, tampoco ninguna trombosis del *stent* al año de seguimiento, y la tasa de malposición tardía es inexistente. Hubo elevaciones mínimas de troponina periprocedimiento, que no se acompañaron de cambios ECG ni elevación significativa de CK y CK-mb, por tanto sin relevancia clínica. Los 3 IAM periprocedimiento fueron en el grupo de SC.

No se han documentado eventos hemorrágicos periprocedimiento en el grupo de SLT ni en el SLS. Por el contrario, se objetivaron 2 eventos hemorrágicos en el grupo de SC y 2 en el de Taxus™, lo que supone una incidencia de complicaciones locales hemorrágicas del 1,25% en el total de pacientes, cifras más bajas que las reportadas en la bibliografía con abciximab (hemorragia mayor 4,3% y menor del 6,9%) incluso sin la utilización de inhibidores de la GP IIb-IIIa (hemorragia mayor 3% y menor 6,3%)

(225). No se produjo ninguna hemorragia intracraneal periprocedimiento ni durante la estancia hospitalaria.

### **3- Acción de los fármacos antiproliferativos:**

Como muestran los resultados angiográficos, de EIC y clínicos de nuestros pacientes el comportamiento general del SLT es similar al del SC. A pesar de que es un fármaco de la familia del sirolimus con marcado poder antiinflamatorio que debería inhibir la proliferación de las células musculares lisas (226), su poder antiproliferativo ha resultado significativamente inferior a los de los SLS y SLP. No sabemos si este hecho podría deberse a las propias características del fármaco, a la forma de liberación (micro-reservorios) o a la dosis y su biodisponibilidad.

## **Limitaciones del estudio.**

Los pacientes pertenecen a 3 estudios diferentes, aunque con los mismos criterios de inclusión/exclusión, llevados a cabo por el mismo personal médico y con los mismos protocolos de tratamiento y seguimiento. Este hecho ha sido corregido estadísticamente de forma adecuada haciendo que los grupos sean comparables.

El seguimiento angiográfico puede favorecer la necesidad de nueva revascularización por el llamado reflejo óculo-dilatador. Sin embargo, este hecho afectaría a todos los pacientes de cada grupo por igual. Asimismo, en nuestros 3 estudios todas las revascularizaciones fueron guiadas por tests o clínica de angina asociada a los hallazgos anatómicos. Por otro lado para poder analizar el efecto antiproliferativo del tacrolimus era necesario el estudio angiográfico así como el de EIC.

Los estudios de EIC se llevaron a cabo sólo en determinados pacientes por dificultades anatómicas o tamaño vascular. Esta es una limitación propia de cualquier estudio de EIC. Sin embargo, se trata del único estudio de EIC llevado a cabo con el SLT.

Los grupos no han sido simultáneos en el tiempo, debido a los diferentes tiempos de aparición de cada SLF.

El seguimiento analítico de todos los grupos de pacientes es incompleto y por tanto no se pueden obtener conclusiones acerca de la relación entre el control metabólico y los eventos en el seguimiento.

## CONCLUSIONES

1- Este estudio no ha encontrado diferencias entre la capacidad inhibitoria de los *stents* Janus™ (liberador de tacrolimus) y convencional, medidas en términos angiográficos por la pérdida luminal tardía intrastent.

2- Sí hemos encontrado diferencias significativas frente a los *stents* liberadores de sirolimus y paclitaxel, siendo menor el efecto antiproliferativo del *stent* Janus™ que el de los *stents* Cypher™ y Taxus™.

3- Los datos de ecografía intracoronaria corroboran los resultados angiográficos.

4- Esta pobre eficacia en la reducción de hiperplasia neointimal se traduce en una mayor necesidad de nueva revascularización de la lesión diana, similar a la del *stent* convencional y peor que la de los *stents* liberadores de rapamicina y paclitaxel.

5- No hay signos de alarma en cuanto a problemas de seguridad (trombosis) con este *stent*.

6- El control metabólico sigue siendo crucial en la evolución clínica de los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria tratados percutáneamente.

# ANEXOS

## ANEXO I. Definiciones.

**Fumador:** Persona que fuma cualquier cantidad, o ha dejado de fumar hace menos de 6 meses.

**Exfumador:** Persona que dejó de fumar por completo hace más de 6 meses.

### **Complicaciones hemorrágicas (Clasificación GUSTO (227):**

- a. *Severa o tratamiento vital:* hemorragia intracraneal o sangrado que produce compromiso hemodinámico y requiere intervención.
- b. *Moderada:* sangrado que requiere transfusión, pero sin compromiso hemodinámico.
- c. *Leve:* sangrado que no cumple criterios de moderado ni severo.

**Complicaciones vasculares:** Pseudoaneurisma, fístula arterio-venosa, accidente cerebro-vascular, isquemia vascular periférica o daño nervioso.

**Nefropatía inducida por contraste:** Aumento de 0,5 mg/dl o incremento proporcional del 25% de la creatinina sérica basal tras la utilización de contrastes(228).

**IAM periprocedimiento:** Presencia de dolor torácico prolongado y elevación enzimática de CK y CK-mb al menos dos veces por encima de los valores de referencia del laboratorio. Se denominó IAM Q si cursaba con elevación del segmento ST y ondas Q patológicas de nueva aparición; e IAM no Q en el resto de los casos. La elevación de troponina periprocedimiento se recogió como tal en los pacientes en que no había curva enzimática de CK y CK-mb.

**Muerte:** Las muertes que ocurren tras la implantación de un stent podrían estar relacionadas con el dispositivo o con el procedimiento. Todas las muertes se consideran cardíacas salvo que exista otra causa inequívoca.

- **Cardíaca:** debida a cualquier causa cardiológica (IAM, insuficiencia cardíaca, arritmia fatal), las muertes inesperadas o de causa desconocida, incluidas las relacionadas con tratamiento concomitante.
- **Vascular:** debida a causas vasculares no cardíacas, como enfermedad cerebrovascular, embolismo pulmonar, aneurisma de aorta roto, aneurisma disecante y otras enfermedades vasculares.
- **No cardiovascular:** cualquier muerte no incluida en los supuestos anteriores, como las debidas a infección, sepsis, neoplasia, enfermedad pulmonar, accidente, suicidio o traumatismo.

**Éxito Inicial:**

- **Del dispositivo:** éxito en la implantación y liberación del stent en la lesión diana y en la retirada del dispositivo de liberación, con estenosis residual final < del 20% por estimación visual.
- **Del procedimiento:** éxito del dispositivo y ausencia de: muerte cardíaca, IAM atribuible al vaso tratado, necesidad de nueva revascularización del vaso tratado, durante el ingreso.
- **Fallo del dispositivo:** cualquier respuesta adversa al dispositivo incluido el uso erróneo del mismo o por instrucciones insuficientes.
- **Evento adverso:** cualquier evento en un paciente, no implica necesariamente relación con el dispositivo.

**Restenosis binaria:** Pérdida luminal angiográfica  $> 50\%$  del diámetro de estenosis de la luz del vaso en el seguimiento, incluye la zona del stent y los bordes (5 mm proximales y distales al mismo).

**Pérdida luminal tardía:** (PLT) Es la diferencia entre el diámetro luminal mínimo inmediatamente después del procedimiento y el diámetro luminal mínimo en el seguimiento (en este caso a los 9 meses)(229).

**Indicación clínica de nueva revascularización (230):**

1- Si en la angiografía de control hay estenosis del diámetro  $> 50\%$  (por angiografía cuantitativa) y uno de los siguientes:

- Angina recurrente presumiblemente relacionada con el vaso diana.
- Signos objetivos de isquemia en reposo (cambios ECG) o en el test de provocación de isquemia presumiblemente relacionados con el vaso diana.
- Resultados anormales de diagnósticos funcionales invasivos (reserva de flujo coronario, velocidad de flujo doppler...).

2- Si el porcentaje del diámetro de estenosis es  $\geq 70\%$ , incluso en ausencia de los mencionados signos o síntomas de isquemia.

**a) Revascularización de la lesión diana:** (TLR: target lesion revascularization): cualquier tipo de revascularización repetida sobre la lesión diana (el segmento tratado y los 5 mm proximales y distales al stent).

**b) Revascularización del vaso diana:** (TVR: target vessel revascularization): cualquier tipo de revascularización en cualquier segmento del vaso tratado. El vaso diana se define como la totalidad de la arteria mayor tratada proximal y distal a la lesión, incluyendo las ramas y la lesión diana en si misma.

**Trombosis del stent:** Es un evento raro pero generalmente catastrófico por su asociación con IAM extenso o muerte (231, 232).

**Clasificación por el tiempo:**

- *Aguda:* entre 0 y 24h después de la implantación del stent

- *Subaguda*: entre 24h y 30 días.
- *Tardía*: entre 30 días y 1 año.
- *Muy tardía*: a partir del año de la implantación.

### **Definiciones de la trombosis de stent:**

#### \* Definida (o evidente):

✓ *Confirmación angiográfica*: presencia de trombo que se origina en el stent o en los 5 mm proximales o distales al stent y la presencia de uno de los siguientes criterios con una ventana de 48h:

- Comienzo agudo de síntomas isquémicos en reposo.
- Cambios isquémicos en ECG de nueva aparición que sugieran isquemia aguda.
- Trombo no oclusivo (definición de trombo intracoronario: defecto de replección intraluminal (esférico, ovoide o irregular) no calcificado, visto en varias proyecciones, o persistencia de contraste en el lumen, o embolización de material intraluminal visible distalmente.
- Trombo oclusivo: TIMI 0 o TIMI 1 intrastent o proximal al stent por encima de la rama lateral más próxima.

✓ *Confirmación anatomopatológica*: evidencia de trombo reciente dentro del stent en la autopsia o en tejido extraído tras trombectomía.

\* Probable: Cualquier muerte inexplicada en los primeros 30 días.

Independientemente del tiempo después del procedimiento diana, cualquier IAM en el territorio tratado sin confirmación angiográfica, en ausencia de otra causa obvia.

\* Posible: cualquier muerte inexplicada a partir del día 30 del procedimiento.

NOTA: la trombosis definida necesita confirmación angiográfica o anatomopatológica.

-La documentación accidental de un stent ocluido en ausencia de signos clínicos o ECG de isquemia, se considera oclusión silente, no trombosis confirmada; ya que probablemente representa un estrechamiento gradual causado por una restenosis severa.



En los estudios realizados en IAM con elevación de ST, la muerte inexplicada a 30 días se puede excluir como evidencia de posible trombosis del stent.

**Malaposición del stent:** Es la separación de al menos 1 strut del stent de la pared del vaso con evidencia de paso de sangre entre los struts y la pared sin ramas laterales a ese nivel (233), es un diagnóstico cualitativo por IVUS. En función del momento de aparición se clasifica en:

- Aguda: aparece ya en la implantación del stent.
- Resuelta: si está presente tras la implantación del stent pero no en el seguimiento.
- Persistente: está presente en ambos momentos.
- Tardía (adquirida): no presente en la inclusión, pero sí en el seguimiento(234); suele estar relacionada con el remodelado positivo del vaso tras la implantación del stent o con resolución de trombos cuando el stent se ha implantado en un SCA.

La malaposición persistente y la tardía son un continuo hacia la formación de aneurismas coronarios (212)

**Infraexpansión del stent:** El área luminal mínima del stent es menor o igual al 90% de la media entre las áreas de referencia, o menor del 100% del área luminal del segmento de referencia con menor área luminal, este criterio se modifica al 80% de la media entre las áreas de referencia o al 90% del menor área luminal de referencia si el área luminal mínima intrastent es mayor o igual a  $9 \text{ mm}^2$  (235).

**Aneurisma coronario:** Dilatación coronaria  $> 1,5$  veces el diámetro de referencia de ese vaso, que implica a las 3 capas de la arteria (235) (212).

## **ANEXO II. Características técnicas de los stents liberadores de fármacos utilizados como control:**

**Stent liberador de sirolimus (SLS), Cypher®:** plataforma stent BX Velocity (de acero inoxidable), contiene 140  $\mu\text{gr}/\text{cm}^2$  de sirolimus, la formulación del recubrimiento contiene un 30% de sirolimus mezclado con dos polímeros (polietilenoacrilato y polibutilmetacrilato). Para prolongar la liberación del fármaco, se aplica externamente un segundo polímero libre de sirolimus, que actúa como barrera y protección en el momento del implante.

**Stent liberador de paclitaxel (SLP), Taxus®:** plataforma stent Express (de acero inoxidable), contiene 100  $\mu\text{gr}/\text{cm}^2$  de paclitaxel mezclado con un polímero biodegradable constituido por condroitinsulfato y gelatina.

## **ANEXO III. Clasificación de las lesiones coronarias según la ACC/AHA(236):**

- a. Lesiones tipo A (alta probabilidad de éxito, >85%, bajo riesgo).
  - i. Longitud < 10 mm
  - ii. Concéntricas
  - iii. Fácilmente accesibles
  - iv. Segmento no angulado (< 45°)
  - v. Contorno liso
  - vi. Poco o nada calcificadas
  - vii. No oclusivas
  - viii. No ostiales
  - ix. No implican bifurcaciones
  - x. Ausencia de trombo
- b. Lesiones tipo B (B1: una de las siguientes características, B2: dos o más características adversas) (Moderada probabilidad de éxito; 60-85%, y riesgo moderado)
  - i. Tubular con longitud entre 10 y 20 mm
  - ii. Excéntricas
  - iii. Tortuosidad moderada en el segmento proximal
  - iv. Segmento angulado entre 45 y 90°
  - v. Contorno irregular
  - vi. Calcificación moderada o severa
  - vii. Oclusión total de menos de 3 meses de evolución
  - viii. Localización ostial
  - ix. Lesiones en bifurcación que requieren dos guías
  - x. Algo de trombo
- c. Lesiones tipo C (baja probabilidad de éxito, < 60%, y alto riesgo).
  - i. Difusas (longitud > 20 mm)
  - ii. Tortuosidad excesiva del segmento proximal

- iii. Segmento extremadamente angulado ( $> 90^\circ$ )
- iv. Oclusiones totales crónicas ( $> 3$  meses de antigüedad) (1- Total: flujo TIMI 0, ausencia total de relleno anterógrado. 2- Subtotal: flujo TIMI 1, con relleno por colaterales del segmento distal).
- v. Imposibilidad de proteger ramas laterales importantes
- vi. Puentes de vena safena degenerados con lesiones friables.

## **ANEXO IV. Clasificación de la angina inestable según Braunwald (237):**

### **2.1. Gravedad:**

- Clase I: angina de reciente comienzo o acelerada, sin angor de reposo.
- Clase II: angina de reposo dentro del último mes, pero no en las 48 horas previas (angina de reposo subaguda).
- Clase III: angina de reposo en las últimas 48 horas (angina de reposo aguda).

### **2.2. Circunstancias clínicas:**

- A (angina secundaria): desencadenada en presencia de circunstancias extracardiacas que intensifican la isquemia miocárdica.
- B (angina primaria): se desencadena en ausencia de circunstancias extracardiacas.
- C (angina postinfarto): se presenta dentro de las dos primeras semanas tras el infarto agudo de miocardio.

### **2.3. Intensidad del tratamiento:**

- 1- En ausencia de tratamiento de angina estable crónica.
- 2- Durante el tratamiento de una angina crónica estable
- 3- Pese al máximo tratamiento antianginoso.

## **ANEXO V. Clasificación de la angina estable de la CCS (Canadian Cardiovascular Society)(238)**

- 1- La actividad física habitual no produce angina, pero sí el ejercicio. extenuante, o ejercicio más rápido de lo habitual o de forma prolongada.
- 2- Ligera limitación a la actividad física habitual.
- 3- Marcada limitación a la actividad física habitual.
- 4- Incapacidad para llevar a cabo ninguna actividad física sin discomfort, o angina de reposo.

## **ANEXO VI. Clasificación de los grados de flujo TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction) (239):**

0. Ausencia de contraste a través de la estenosis.
1. Pequeña cantidad de contraste a través de la estenosis que no opacifica la totalidad de la arteria.
2. El contraste opacifica la arteria pero llega a los segmentos distales más lentamente que a los proximales.
3. El paso anterógrado de contraste en toda la arteria es a similar velocidad.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9063):1436-42.
2. Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92(5):1355-74.
3. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
4. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989;9(6):908-18.
5. Liao D, Tan H, Hui R, Li Z, Jiang X, Gaubatz J, et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I Protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance. *Circ Res* 2006;99(6):598-606.
6. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2(8618):983-6.
7. Lahoz C, Mostaza JM. [Atherosclerosis as a systemic disease]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(2):184-95.
8. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316(22):1371-5.
9. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Contribution of inadequate arterial remodeling to the development of focal coronary artery stenoses. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95(7):1791-8.
10. von Birgelen C, Di Mario C, Li W, Schuurbijs JC, Slager CJ, de Feyter PJ, et al. Morphometric analysis in three-dimensional intracoronary ultrasound: an in vitro and in vivo study performed with a novel system for the contour detection of lumen and plaque. *Am Heart J* 1996;132(3):516-27.
11. Currier JW, Faxon DP, Lafont A. Geometric remodeling. *Circulation* 1995;92(12):3581-3.
12. Kakuta T, Currier JW, Haudenschild CC, Ryan TJ, Faxon DP. Differences in compensatory vessel enlargement, not intimal formation, account for restenosis after angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit model. *Circulation* 1994;89(6):2809-15.
13. Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hillen B, Banga JD, Haudenschild CC, Borst C. Is plaque formation in the common carotid artery representative for plaque formation and luminal stenosis in other atherosclerotic peripheral arteries? A post mortem study. *Atherosclerosis* 1998;137(1):205-10.
14. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106(3):388-91.
15. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100(13):1481-92.



16. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Jama* 1986;256(20):2823-8.
17. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971;74(1):1-12.
18. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
19. Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988;8(3):207-11.
20. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344(15):1117-24.
21. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993;153(5):598-615.
22. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356(9246):1955-64.
23. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335(8692):765-74.
24. Jacobs DR, Jr., Adachi H, Mulder I, Kromhout D, Menotti A, Nissinen A, et al. Cigarette smoking and mortality risk: twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 1999;159(7):733-40.
25. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987;317(21):1303-9.
26. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340(12):920-6.
27. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313(24):1511-4.
28. Heras M. [Ischemic heart disease in women: clinical presentation, non-invasive testing and management of acute coronary syndromes]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(4):371-81.
29. Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, Beauchamp NJ, O'Leary DH, Savage PJ. Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(3):823-9.
30. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Ulm K, Schuhlen H, et al. Restenosis after coronary placement of various stent types. 2001;87(1):34.
31. Mostaza JM, Lahoz C. [Risk score for diabetic patients. Is really necessary?]. *Med Clin (Barc)* 2006;126(13):495-6.

32. Villar Alvarez F, Maiques Galan A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Ortega Sanchez-Pinilla R, Vilaseca Canals J, et al. [Cardiovascular preventive activities in primary care]. *Aten Primaria* 2003;32 Suppl 2:15-29.
33. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-53.
34. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24(11):1936-40.
35. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21(7):1138-45.
36. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91(4):979-89.
37. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2(2):120-6.
38. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991;151(6):1141-7.
39. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *Jama* 1991;265(5):627-31.
40. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *Jama* 1991;265(14):1861-7.
41. The Diabetes Control and Complications Trial Research G. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-986. 10.1056/NEJM199309303291401
42. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
43. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
44. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part I: recent advances in prevention and noninvasive management. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(6):631-42.
45. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(2):355-65.
46. Monnink SH, van Haelst PL, van Boven AJ, Stroes ES, Tio RA, Plokker TW, et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a comparison of three frequently reported tests. *J Investig Med* 2002;50(1):19-24.
47. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002;106(24):3073-8.

48. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(6):1189-97.
49. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Keaney JF, Jr., Creager MA. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285(6):H2392-8.
50. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002;106(24):3037-43.
51. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Chiu EY, Schloetter MC, Paul SM, et al. Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial. *Circulation* 2003;108(9):1059-63.
52. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006;113(15):1888-904.
53. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M, Lehtimäki T, Harmoinen A, Suominen P, et al. Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):124-8.
54. Viridis A, Ghiadoni L, Cardinal H, Favilla S, Duranti P, Birindelli R, et al. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction induced by fasting hyperhomocystinemia in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):1106-15.
55. Green DJ, Walsh JH, Maiorana A, Best MJ, Taylor RR, O'Driscoll JG. Exercise-induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in CV risk factors: pooled analysis of diverse patient populations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285(6):H2679-87.
56. Oida K, Ebata K, Kanehara H, Suzuki J, Miyamori I. Effect of cilostazol on impaired vasodilatory response of the brachial artery to ischemia in smokers. *J Atheroscler Thromb* 2003;10(2):93-8.
57. Hartge MM, Kintscher U, Unger T. Endothelial dysfunction and its role in diabetic vascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35(3):551-60, viii-ix.
58. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000;130(5):963-74.
59. Luft FC. Proinflammatory effects of angiotensin II and endothelin: targets for progression of cardiovascular and renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(1):59-66.
60. Golovchenko I, Goalstone ML, Watson P, Brownlee M, Draznin B. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor-kappaB induced by angiotensin II, hyperglycemia, and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2000;87(9):746-52.
61. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation* 2001;103(12):1618-23.
62. Tesfamariam B, Brown ML, Deykin D, Cohen RA. Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990;85(3):929-32.
63. Chaour M, Theroux P, Gilfix BM, Campeau L, Lesperance J, Ghitescu M, et al. 'True' fasting serum insulin level, insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1997;8(11-12):683-8.

64. Mori T, Sasaki J, Kawaguchi H, Handa K, Takada Y, Matsunaga A, et al. Serum glycoproteins and severity of coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;129(2):234-8.
65. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj* 2000;321(7258):405-12.
66. Mazeika P, Prasad N, Bui S, Seidelin PH. Predictors of angiographic restenosis after coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 2003;145(6):1013-21.
67. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(5):1344-50.
68. Watanabe Y, Sunayama S, Shimada K, Sawano M, Hoshi S, Iwama Y, et al. Troglitazone improves endothelial dysfunction in patients with insulin resistance. *J Atheroscler Thromb* 2000;7(3):159-63.
69. Suzuki LA, Poot M, Gerrity RG, Bornfeldt KE. Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis: lack of direct growth-promoting effects of high glucose levels. *Diabetes* 2001;50(4):851-60.
70. Fukumoto H, Naito Z, Asano G, Aramaki T. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 1998;5(1):29-35.
71. McDaid EA, Monaghan B, Parker AI, Hayes JR, Allen JA. Peripheral autonomic impairment in patients newly diagnosed with type II diabetes. *Diabetes Care* 1994;17(12):1422-7.
72. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-43.
73. Gomes MB, Piccirillo LJ, Nogueira VG, Matos HJ. Acute-phase proteins among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2003;29(4 Pt 1):405-11.
74. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102(1):42-7.
75. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999;22(12):1971-7.
76. Festa A, Haffner SM. Inflammation and cardiovascular disease in patients with diabetes: lessons from the Diabetes Control and Complications Trial. *Circulation* 2005;111(19):2414-5.
77. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351(9096):88-92.
78. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Rundek T, Thomas J, Chen H, et al. Tumor necrosis factor receptor levels are associated with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2002;33(1):31-7.
79. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(8):1476-85.
80. Sobel BE, Schneider DJ. Cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(2):143-8.
81. Gerich JE. Insulin resistance is not necessarily an essential component of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2113-5.
82. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106(4):473-81.
83. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003;115 Suppl 8A:37S-41S.

84. Giles TD, Sander GE. Pathophysiologic, diagnostic, and therapeutic aspects of the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7(11):669-78.
85. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *Bmj* 2001;322(7277):15-8.
86. Collins R, Peto R, Armitage J. The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int J Clin Pract* 2002;56(1):53-6.
87. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
88. Lteif AA, Mather KJ, Clark CM. Diabetes and heart disease an evidence-driven guide to risk factors management in diabetes. *Cardiol Rev* 2003;11(5):262-74.
89. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 2:S14-21.
90. Grundy SM, Howard B, Smith S, Jr., Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105(18):2231-9.
91. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109(4):494-9.
92. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003;26(10):2949-51.
93. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140(3):167-74.
94. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005;28(2):273-7.
95. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
96. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002;25(1):95-100.
97. Poirier P, Despres JP, Bertrand OF. Identifying which patients with diabetes should be tested for the presence of coronary artery disease -- The importance of baseline electrocardiogram and exercise testing. *Can J Cardiol* 2006;22 Suppl A:9-15.
98. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S4-42.
99. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90(6):625-8.
100. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the

- Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):E1-E211.
101. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2005-16.
  102. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
  103. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.
  104. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;294(19):2437-45.
  105. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
  106. Jimenez-Quevedo P, Sabate M. Revascularización coronaria en diabéticos: evidencias, indicaciones y complicaciones. *Rev Esp Cardiol* 2007;7:41E-48E.
  107. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996;94(8):1818-25.
  108. Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980;69(4):498-506.
  109. Rozenman Y, Sapoznikov D, Mosseri M, Gilon D, Lotan C, Nassar H, et al. Long-term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus: a clue to the explanation of the results of the BARI study. *Balloon Angioplasty Revascularization Investigation*. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1420-5.
  110. Werner GS, Richartz BM, Heinke S, Ferrari M, Figulla HR. Impaired acute collateral recruitment as a possible mechanism for increased cardiac adverse events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2003;24(12):1134-42.
  111. Wingard DL, Barrett-Connor EL, Scheidt-Nave C, McPhillips JB. Prevalence of cardiovascular and renal complications in older adults with normal or impaired glucose tolerance or NIDDM. A population-based study. *Diabetes Care* 1993;16(7):1022-5.
  112. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, 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(8):496-501.
  113. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, 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(8):489-95.

114. Mintz GS, Popma JJ, Hong MK, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, et al. Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis. *Am J Cardiol* 1996;78(3A):18-22.
115. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(3):584-9.
116. Mathew V, Hasdai D, Holmes DR, Jr., Garratt KN, Bell MR, Lerman A, et al. Clinical outcome of patients undergoing endoluminal coronary artery reconstruction with three or more stents. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(3):676-81.
117. Rozenman Y, Mereuta A, Schechter D, Mosseri M, Lotan C, Nassar H, et al. Long-term outcome of patients with very long stents for treatment of diffuse coronary disease. *Am Heart J* 1999;138(3 Pt 1):441-5.
118. Serruys PW, Hamburger JN, Koolen JJ, Fajadet J, Haude M, Klues H, et al. Total occlusion trial with angioplasty by using laser guidewire. The TOTAL trial. *Eur Heart J* 2000;21(21):1797-805.
119. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997;96(5):1454-60.
120. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997;95(6):1366-9.
121. Moreno R. [Drug-eluting stents and other anti-restenosis devices]. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(7):842-62.
122. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346(23):1773-80.
123. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349(14):1315-23.
124. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362(9390):1093-9.
125. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):1110-5.
126. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107(1):38-42.
127. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108(7):788-94.
128. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350(3):221-31.

129. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, 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(10):1215-23.
130. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005;112(21):3306-13.
131. Regar E, Serruys PW. [The Ravel trial. Zero percent restenosis: A cardiologists dream comes true!]. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(5):459-62.
132. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004;109(2):190-5.
133. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, 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(11):1366-70.
134. Ong AT, Serruys PW, Aoki J, Hoye A, van Mieghem CA, Rodriguez-Granillo GA, 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(7):1135-41.
135. Whittaker DR, Fillinger MF. The engineering of endovascular stent technology: a review. *Vasc Endovascular Surg* 2006;40(2):85-94.
136. Serra-Peñaranda A, Miranda-Guardiola F, Venegas-Aravena R. Análisis y características de los stents farmacoactivos disponibles en la actualidad. *Futuros desarrollos. Rev Esp Cardiol* 2007;7:8-28.
137. Abraham RT, Wiederrecht GJ. Immunopharmacology of rapamycin. *Annu Rev Immunol* 1996;14:483-510.
138. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001;104(8):852-5.
139. Xue L SR, Cochran K, Tassiopoulos AK, Jara-Almonte J, Cromach K, et al. Effects of rapamycin derivative ABT-578 on canine smooth muscle cells and endothelial cell proliferation. *Preclinica* 2004;2:451-5.
140. Costa RA, Lansky AJ, Abizaid A, Mueller R, Tsuchiya Y, Mori K, et al. Angiographic results of the first human experience with the Biolimus A9 drug-eluting stent for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol* 2006;98(4):443-6.
141. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* 1987;40(9):1249-55.
142. Kamath KR, Barry JJ, Miller KM. The Taxus drug-eluting stent: a new paradigm in controlled drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58(3):412-36.
143. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005;111(18):2326-9.



144. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, 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(19):2273-8.
145. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, 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(14):2175-83.
146. Jimenez-Quevedo P, Sabate M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, Sanmartin M, 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.
147. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100(18):1872-8.
148. Jonas M, Resnic FS, Levin AD, Arora N, Rogers CD. Transition from bare metal to drug eluting stenting in contemporary US practice: effect on incidence and predictors of clinically driven target lesion revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70(2):175-83.
149. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schuhlen H, von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353(7):663-70.
150. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, 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(8):798-806.
151. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 2005;293(17):2126-30.
152. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113(8):1108-13.
153. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006;113(11):1434-41.
154. Machecourt J, Danchin N, Lablanche J, Fauvel J, Bonnet J, Marliere S, et al. Risk factors for stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents in diabetic and nondiabetic patients. The EVASTENT Matched-Cohort Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(6):501-8.
155. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, 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(9562):667-78.
156. de la Torre-Hernandez JM, Alfonso F, Hernandez F, Elizaga J, Sanmartin M, Pinar E, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpanol sobre TROMbosis de stents FArmacoactivos). *J Am Coll Cardiol* 2008;51(10):986-90.

157. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109(6):701-5.
158. Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, Tanabe K, Regar E, Vos J, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2002;106(13):1610-3.
159. Weissman NJ, Koglin J, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. Polymer-based paclitaxel-eluting stents reduce in-stent neointimal tissue proliferation: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1201-5.
160. Awata M, Kotani JI, Uematsu M, Morozumi T, Watanabe T, Onishi T, et al. Serial Angioscopic Evidence of Incomplete Neointimal Coverage After Sirolimus-Eluting Stent Implantation. Comparison With Bare-Metal Stents. *Circulation* 2007.
161. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *Jama* 2005;293(12):1501-8.
162. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103(5):368-75.
163. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(5):1542-8.
164. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320(3):143-9.
165. Mehran R. Contrast-induced nephropathy remains a serious complication of PCI. *J Interv Cardiol* 2007;20(3):236-40.
166. Cronin L, Mehta SR, Zhao F, Pogue J, Budaj A, Hunt D, et al. Stroke in relation to cardiac procedures in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a study involving >18 000 patients. *Circulation* 2001;104(3):269-74.
167. Fuchs S, Stabile E, Kinnaird TD, Mintz GS, Gruberg L, Canos DA, et al. Stroke complicating percutaneous coronary interventions: incidence, predictors, and prognostic implications. *Circulation* 2002;106(1):86-91.
168. Berry C, Kelly J, Cobbe SM, Eteiba H. Comparison of femoral bleeding complications after coronary angiography versus percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94(3):361-3.
169. McCann RL, Schwartz LB, Pieper KS. Vascular complications of cardiac catheterization. *J Vasc Surg* 1991;14(3):375-81.
170. Ellis SG. Elective Coronary Intervention: Approach, Technique, and Complications. In: Topol EJ, editor. *Textbook of Interventional Cardiology*. 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania.; 2003. p. 163-182.
171. Farkouh ME, Dangas G, Leon MB, Smith C, Nesto R, Buse JB, et al. Design of the Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) Trial. *Am Heart J* 2008;155(2):215-23.
172. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96(6):1761-9.

173. Leavitt BJ, Sheppard L, Maloney C, Clough RA, Braxton JH, Charlesworth DC, et al. Effect of diabetes and associated conditions on long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004;110(11 Suppl 1):II41-4.
174. King SB, 3rd, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35(5):1116-21.
175. Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y, Lansky AJ, Mintz GS, Aymong ED, et al. Short- and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(8):1348-54.
176. Abizaid A, Costa MA, Centemero M, Abizaid AS, Legrand VM, Limet RV, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial. *Circulation* 2001;104(5):533-8.
177. Serruys PW OA, Morice AC, De Bruyne B, Colombo A, Macaya C, et al. on behalf of the ARTS II investigators. Arterial revascularization therapies study part II- Sirolimus-eluting stent for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *EuroIntervention* 2005;1:147-156.
178. Macaya C, García García H, Colombo A, Morice M, Legrand V, Kuck K, et al. One year results of coronary revascularization in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. Sirolimus stent vs. coronary artery bypass surgery and bare metal stent: insights from ARTS-II and ARTS-I. *EuroIntervention* 2006;2:69-76.
179. Serruys P, Daemen J, Morice MC, De Bruyne B, Colombo A, macaya Cea. Three-year follow up of the ARTS II - sirolimus eluting stents for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease. *EuroIntervention* 2007;3:450-459.
180. Rodriguez AE, Maree AO, Mieres J, Berrocal D, Grinfeld L, Fernandez-Pereira C, 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(17):2118-2125.
181. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, et al. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):51-8.
182. Whang W, Bigger JT, Jr. Diabetes and outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from The CABG Patch Trial database. The CABG Patch Trial Investigators and Coordinators. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1166-72.
183. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67(4):1045-52.
184. Khot UN, Friedman DT, Pettersson G, Smedira NG, Li J, Ellis SG. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts. *Circulation* 2004;109(17):2086-91.
185. van Dijk D, Spoor M, Hijman R, Nathoe HM, Borst C, Jansen EW, et al. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. *Jama* 2007;297(7):701-8.
186. Calafiore AM, Di Mauro M, Di Giammarco G, Teodori G, Iaco AL, Mazzei V, et al. Single versus bilateral internal mammary artery for isolated first myocardial revascularization in multivessel disease: long-term clinical results in medically treated diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2005;80(3):888-95.

187. Borger MA, Rao V, Weisel RD, Ivanov J, Cohen G, Scully HE, et al. Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 1998;65(4):1050-6.
188. Bartorelli AL, Trabattoni D, Fabbiochi F, Montorsi P, Martini SD, Calligaris G, et al. Synergy of Passive Coating and Targeted Drug Delivery. The Tacrolimus-Eluting Janus CarboStent. *Journal of Interventional Cardiology* 2003;16(6 %R doi:10.1046/j.1540-8183.2003.01050.x):499-505.
189. Antonucci D, Bartorelli A, Valenti R, Montorsi P, Santoro GM, Fabbiochi F, et al. Clinical and angiographic outcome after coronary arterial stenting with the carbostent. *Am J Cardiol* 2000;85(7):821-5.
190. Antonucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Trapani M, Bolognese L, et al. Clinical and angiographic outcomes following elective implantation of the Carbostent in patients at high risk of restenosis and target vessel failure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54(4):420-6.
191. Bartorelli AL, Trabattoni D, Montorsi P, Fabbiochi F, Galli S, Ravagnani P, et al. Aspirin alone antiplatelet regimen after intracoronary placement of the Carbostent: the ANTARES study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55(2):150-6.
192. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1428-36.
193. Morice M, Bestehorn H, Carrie D, Macaya C, Aengevaeren W, Wijns W, et al. Direct stenting of de novo coronary stenoses with tacrolimus eluting versus carbon coated carbostents. The randomized JUPITER II trial. *EuroIntervention* 2006;2:45-52.
194. Tanimoto S, Van der Giessen WJ, Van Beusekom H, Sorop O, Kukreja N, Fukaya K, et al. MAHOROBA TM: Tacrolimus eluting coronary stent. *EuroIntervention* 2007;3:149-153.
195. Okabe T, Mintz GS, Buch AN, Roy P, Hong YJ, Smith KA, et al. Intravascular Ultrasound Parameters Associated With Stent Thrombosis After Drug-Eluting Stent Deployment. 2007;100(4):615.
196. West NE, Ruygrok PN, Disco CM, Webster MW, Lindeboom WK, O'Neill WW, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation* 2004;109(7):867-73.
197. Ortolani P, Balducci M, Marzaroli P, Piovaccari G, Menozzi A, Guiducci V, et al. Two-Year Clinical Outcomes With Drug-Eluting Stents for Diabetic Patients With De Novo Coronary Lesions. Results From a Real-World Multicenter Registry. *Circulation* 2008.
198. Billinger M, Beutler J, Taghetchian KR, Remondino A, Wenaweser P, Cook S, et al. Two-year clinical outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in diabetic patients. *Eur Heart J* 2008;29(6):718-25.
199. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108(12):1527-32.
200. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *Bmj* 2008;337:a1331.
201. Daemen J, Garcia-Garcia HM, Kukreja N, Imani F, de Jaegere PP, Sianos G, 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(1):26-32.

202. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Clavijo L, Wolfram R, Mishra S, et al. Sirolimus-eluting stents versus Paclitaxel-eluting stents in the treatment of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006;98(2):187-92.
203. Stankovic G, Cosgrave J, Chieffo A, Iakovou I, Sangiorgi G, Montorfano M, et al. Impact of sirolimus-eluting and Paclitaxel-eluting stents on outcome in patients with diabetes mellitus and stenting in more than one coronary artery. *Am J Cardiol* 2006;98(3):362-6.
204. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987;317(3):141-5.
205. Fries JF, Krishnan E. Equipoise, design bias, and randomized controlled trials: the elusive ethics of new drug development. *Arthritis Res Ther* 2004;6(3):R250-5.
206. Angiolillo DJ, Sabate M, Alfonso F, Macaya C. "Candy wrapper" effect after drug-eluting stent implantation: deja vu or stumbling over the same stone again? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61(3):387-91.
207. Sabate M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, van der Giessen WJ, Coen VL, et al. Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. *Circulation* 2000;101(21):2467-71.
208. Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1172-9.
209. Lemos PA, Mercado N, van Domburg RT, Kuntz RE, O'Neill WW, Serruys PW. Comparison of late luminal loss response pattern after sirolimus-eluting stent implantation or conventional stenting. *Circulation* 2004;110(20):3199-205.
210. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115(11):1440-55; discussion 1455.
211. Jimenez-Quevedo P, Suzuki N, Corros C, Ferrer C, Angiolillo DJ, Alfonso F, et al. Vessel Shrinkage as a Sign of Atherosclerosis Progression in Type 2 Diabetes Mellitus: A Serial Intravascular Ultrasound Analysis. *Diabetes* 2008.
212. Mintz GS. What to do about late incomplete stent apposition? *Circulation* 2007;115(18):2379-81.
213. Degertekin M, Serruys PW, Tanabe K, Lee CH, Sousa JE, Colombo A, et al. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions: an intravascular ultrasound analysis. *Circulation* 2003;108(22):2747-50.
214. Shah VM, Mintz GS, Apple S, Weissman NJ. Background incidence of late malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation* 2002;106(14):1753-5.
215. Nakamura M, Kataoka T, Honda Y, Bonneau HN, Hibi K, Kitamura K, et al. Late incomplete stent apposition and focal vessel expansion after bare metal stenting. *Am J Cardiol* 2003;92(10):1217-9.
216. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Park DW, Park KM, Lee BK, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation* 2006;113(3):414-9.
217. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007;115(18):2426-34.
218. Garcia-Tejada J, Gutierrez H, Albarran A, Hernandez F, Velazquez T, Rodriguez S, et al. [Janus tacrolimus-eluting carbostent. Immediate and medium-term clinical results]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(2):197-200.

219. Romagnoli E, Leone AM, Burzotta F, Trani C, Angeloni G, Materazzo G, et al. Outcomes of the tacrolimus drug-eluting Janus stent: a prospective two-centre registry in high-risk patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9(6):589-94.
220. Salam AM, Al Suwaidi J, Holmes DR, Jr. Drug-eluting coronary stents. *Curr Probl Cardiol* 2006;31(1):8-119.
221. Corpus RA, George PB, House JA, Dixon SR, Ajluni SC, Devlin WH, 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(1):8-14.
222. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-91.
223. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation* 2003;108(14):1701-6.
224. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007;115(18):2435-41.
225. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(4):922-8.
226. Matter CM, Rozenberg I, Jaschko A, Greutert H, Kurz DJ, Wnendt S, et al. Effects of tacrolimus or sirolimus on proliferation of vascular smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;48(6):286-92.
227. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993;329(10):673-82.
228. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006;354(4):379-86.
229. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med* 2007.
230. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115(17):2344-51.
231. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103(15):1967-71.
232. Ong AT, Hoye A, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K, 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(6):947-53.
233. Uren NG, Schwarzacher SP, Metz JA, Lee DP, Honda Y, Yeung AC, et al. Predictors and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J* 2002;23(2):124-32.
234. Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, Grube E, Guagliumi G, Urbaszek W, et al. Incomplete stent apposition after implantation of paclitaxel-eluting stents or bare metal stents: insights from the randomized TAXUS II trial. *Circulation* 2005;111(7):900-5.
235. Di Mario C, Gorge G, Peters R, Kearney P, Pinto F, Hausmann D, et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the

- Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19(2):207-29.
236. Krone RJ, Laskey WK, Johnson C, Kimmel SE, Klein LW, Weiner BH, et al. A simplified lesion classification for predicting success and complications of coronary angioplasty. Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography and Intervention. *Am J Cardiol* 2000;85(10):1179-84.
237. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80(2):410-4.
238. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27(11):1341-81.
239. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1985;312(14):932-6.