

## Cardiología intervencionista 2005

Rosa A. Hernández Antolín<sup>a</sup>, Felipe Fernández Vázquez<sup>b</sup>, José Moreu Burgos<sup>c</sup> y Ramón López Palop<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Hemodinámica. Instituto Cardiovascular. Hospital Universitario San Carlos. Madrid. España.

<sup>b</sup>Unidad de Hemodinámica. Servicio de Cardiología. Hospital de León. León. España.

<sup>c</sup>Unidad de Hemodinámica. Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

<sup>d</sup>Unidad de Hemodinámica. Servicio de Cardiología. Hospital Virgen del Candell. Cartagena. España.

Los *stents* liberadores de fármacos (DES) reducen de forma importante la tasa de reestenosis en todo tipo de lesiones, pacientes y situaciones clínicas, y todo ello sin aumentar las complicaciones trombóticas. Su alto precio impide la sustitución del *stent* convencional por los DES, pero su utilización va inexorablemente en aumento (el 38% del consumo total de *stents* en España en 2004). A los *stents* ya comercializados de rapamicina y paclitaxel se han unido en 2005 otros 2 DES (uno de tacrolimus y otro de ABT578, fármacos de acción similar a la rapamicina). Paliado (que no resuelto) el problema de la reestenosis, las limitaciones del intervencionismo coronario percutáneo (ICP) se sitúan en torno a determinados tipos de lesión (bifurcación, oclusión total crónica) que, aunque se abordan más frecuentemente y con mayor éxito que en el pasado, sus resultados distan mucho de los obtenidos en otro tipo de lesiones. De la posibilidad de tratar con seguridad y bajo riesgo de reestenosis un mayor número de lesiones surge la ampliación de las indicaciones de ICP a pacientes con enfermedad multivascular, tronco, disfunción ventricular severa y diabetes mellitus, situaciones clínicas que fueron patrimonio de la cirugía hasta hace muy poco.

El ICP en los síndromes coronarios agudos (SCA) ha supuesto un incremento en términos absolutos y relativos del número de procedimientos, tras demostrarse que la estrategia invasiva supone un beneficio clínico a corto, medio y largo plazo. El reto de los próximos años será identificar (mediante marcadores séricos o técnicas de imagen) y tratar a los pacientes en etapas subclínicas del SCA antes de que se produzcan complicaciones irreversibles, como muerte súbita o infarto agudo de miocardio (IAM).

Las nuevas técnicas de diagnóstico no invasivo (TC multicorte) han mejorado de forma sustancial su capacidad diagnóstica, de forma que con los equipos de 64 detectores, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo rondan el 90% para la detección de lesiones que precisan revascularización, aunque estas cifras pueden ser sensiblemente inferiores en pacientes taquicárdicos, arritmicos, obesos, con calcificación coronaria severa o *stents*. La técnica es sencilla para el paciente, pero la reconstrucción tridimensional lleva entre 30 y 60 min, la disponibilidad actual es escasa y

la dosis de radiación recibida por el paciente cuadruplica la de la coronariografía convencional. Con todos estos elementos en consideración, su indicación principal sería descartar enfermedad coronaria en pacientes con bajo riesgo de experimentarla, reservar la coronariografía convencional para aquellos pacientes en los que los datos clínicos y las pruebas no invasivas apuntaran hacia una alta probabilidad de cardiopatía isquémica y necesidad de revascularización.

**Palabras clave:** *Intervencionismo coronario. Stents. Stents con fármacos. Terapia celular. Intervencionismo no coronario.*

### Interventional Cardiology in 2005

Drug-eluting stents have been shown to reduce the rate of restenosis significantly in all types of lesion, patient and clinical context without increasing thrombotic complications. Although their high cost limits the extent to which they can replace bare-metal stents, their use will increase inexorably in coming years. In addition to stents containing sirolimus and paclitaxel, which have already been approved, two additional drug-eluting stents have appeared on the market this year: one elutes tacrolimus and the other, ABT578 (a rapamycin analogue). Now that the restenosis rate has been dramatically reduced, the main limitations on percutaneous coronary intervention (PCI) stem from problematic lesions such as those at bifurcations and chronic total occlusions. Although these lesions can be tackled more often and more successfully than in the past, the results obtained are very different from those achieved with other types of lesion. With improvements in safety and long-term efficacy, the number of indications for PCI has expanded to include patients with multivessel disease, left main coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and diabetes, conditions in which surgical revascularization was thought necessary only a few years ago.

Acute coronary syndromes now make up an increasing proportion of indications for PCI, both in absolute and relative terms. One future challenge is the early identification and treatment of vulnerable plaques before they manifest clinically in the form of irreversible complications such as sudden death or acute myocardial infarction.

The use of multislice computed tomography, such as 64-slice detector systems, has considerably increased the sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of diagnosis to around 90%, though diagnostic

Correspondencia: Dra. R.A. Hernández Antolín.  
Unidad de Hemodinámica. Hospital Clínico San Carlos.  
Martin Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: rhernandez\_antolin@hotmail.com

**ABREVIATURAS**

DES: *stent* recubierto.  
 FOP: foramen oval permeable.  
 IAM: infarto agudo de miocardio.  
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo.  
 IVUS: ecografía intracoronaria.  
 MACE: eventos cardíacos mayores (muerte, infarto, nueva revascularización).  
 OTC: oclusión total crónica.  
 PES: *stent* de paclitaxol.  
 RIS: reestenosis intra-*stent*.  
 SCA: síndrome coronario agudo.  
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.  
 SES: *stent* de sirolimus (rapamicina).  
 TC: tomografía computarizada.  
 TCI: tronco coronario izquierdo.  
 TVR: tasa de revascularización repetida.

accuracy may be considerably less in patients with severe coronary calcification, stents, or cardiac arrhythmias. Although the technique is straightforward for patients, the image reconstruction process is time-consuming, few centers currently offer the technique, and radiation exposure is several times that with conventional invasive coronary angiography. It appears that the main application of the technique is in ruling out coronary disease in low-risk patients rather than being part of the diagnostic work-up in those with a high probability of coronary artery disease.

**Key words:** Coronary intervention. Stents. Drug-eluting stents. Cellular therapy. Noncoronary interventions.

**STENTS RECUBIERTOS**

Durante el último año hemos asistido a una ampliación de las indicaciones de los *stents* recubiertos (*drug-eluting stents* [DES]) y a un aumento de su utilización. En España, en 2004 los DES representaron el 36% de los *stents* implantados, y se pasó de un consumo de 11.699 unidades en 2003 a 25.149 en 2004<sup>1</sup>. A los DES previamente comercializados, el *stent* de sirolimus o rapamicina (SES, Cypher®) y el de paclitaxol (PES, Taxus®), se han añadido 2 más en 2005: el *stent* Janus® recubierto de tacrolimus y el *stent* Endeavour® recubierto de ABT 578 (familia de los limus).

**Nuevas indicaciones. Indicaciones de alto riesgo***Superposición de stents. Enfermedad difusa*

En el Congreso Europeo de Cardiología de 2005, el profesor Rothman analizó el efecto del solapamiento

de *stents* en 4 grandes estudios con *stent* Cypher® (SIRIUS, E-SIRIUS, SVELTE, DIRECT), en los que hubo superposición de *stents* en el 25% de los procedimientos. La tasa de eventos cardíacos mayores (MACE) en el primer año se redujo del 31 al 7% ( $p < 0,001$ ) y el infarto con onda Q del 4,6 al 1,5% ( $p = 0,03$ ). Con el *stent* Taxus® los resultados fueron similares. En el estudio TAXUS V se implantaron *stents* superpuestos en el 33% de los pacientes, con una reducción de la reestenosis (del 58 al 27%;  $p < 0,001$ ) en los tratados con PES<sup>2</sup>.

En el estudio TAXUS VI se evaluó el *stent* Taxus® en 448 pacientes con lesiones largas (18-40 mm), y se observó una reducción en la tasa de revascularización repetida (TVR) del 19 al 9%. En el mundo real, el grupo de Colombo ha publicado una serie de 66 pacientes con enfermedad difusa de la descendente anterior, en la que sólo 10 (15%) precisaron TVR<sup>3</sup>.

*Enfermedad en vaso pequeño*

Antes de la aparición de los DES, la utilidad del *stent* en el tratamiento de los vasos pequeños estaba en entredicho. En un metaanálisis de 11 estudios aleatorizados que comparaban balón y *stent* convencional<sup>4</sup> en vasos pequeños, las tasa de reestenosis (el 26 frente al 34%), MACE (el 15 frente al 22%) y TVR (13 frente al 17%) fueron menores en los pacientes tratados con *stent*. En 2 estudios aleatorizados, el SES-SMART y E-SIRIUS, se ha demostrado que el SES también reduce la reestenosis en arterias pequeñas. El SES-SMART<sup>5</sup> incluyó a 257 pacientes (vasos < 2,75 mm) con reducción de la reestenosis (del 53 al 10%), infarto (del 8 al 2%) y TVR (del 21 al 7%) en los pacientes tratados con SES. En el estudio SVELTE (vasos 2,25-2,75 mm), la tasa de reestenosis fue del 6,3%, con una pérdida tardía intra-*stent* de sólo 0,22 mm.

*Lesiones en bifurcación*

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) de lesiones en bifurcación es todavía un reto por asociarse tanto con peores resultados inmediatos como con una alta tasa de reestenosis. En un estudio aleatorizado de 86 pacientes se comparó la estrategia de utilizar 1 SES (vaso principal) o 2 SES (vaso principal y secundario) en el tratamiento de lesiones en bifurcación<sup>6</sup>. El estudio resultó difícil de interpretar por el elevado cruzamiento, y se constató una alta tasa de trombosis en el grupo de 2 SES (6%) y una reestenosis no diferente en el vaso principal (el 6 frente al 5%) y en el secundario (el 22 frente al 14%;  $p = \text{NS}$ ) en los grupos finalmente tratados con 2 o 1 SES. Al utilizar la técnica *crushing* (aplastamiento de la parte proximal del *stent* del ramo secundario contra la pared del vaso principal, y terminar el procedimiento con inflado simultáneo de balón en ambos vasos) se han obtenido buenos resulta-

dos con tasas de reestenosis bajas, tanto en la rama principal como en la secundaria<sup>7</sup>.

### Oclusiones totales

El tratamiento de las oclusiones totales crónicas (OTC) se asocia con una alta tasa de reestenosis. Aunque los primeros estudios con DES excluyeron este tipo de lesiones, recientemente un registro alemán ha publicado una tasa de reestenosis del 13%<sup>8</sup> en una serie de 45 OTC tratadas con PES. En otro estudio<sup>9</sup> se comparan los resultados de la implantación de un PES en 48 pacientes con OTC con los de un grupo macheadado de pacientes tratados con *stent* convencional. Al año, las tasas de MACE (el 48 frente al 12%;  $p < 0,001$ ), reestenosis (el 51 frente al 8%;  $p < 0,001$ ) y reoclusión (el 23 frente al 2%;  $p < 0,001$ ) fueron menores en los pacientes tratados con PES. Con el SES se han comparado los resultados de 60 pacientes con OTC tratados con SES con los de 120 tratados con *stent* convencional, y se observa una reducción de la reestenosis (del 32 al 2%) y de la reoclusión (del 6 al 0%) en los pacientes tratados con SES<sup>10</sup>.

### Enfermedad de tronco principal izquierdo

Con la incorporación del *stent* convencional, la enfermedad del tronco coronario izquierdo (TCI) dejó de ser una contraindicación para el intervencionismo coronario, pero aunque el resultado inmediato era frecuentemente bueno, la tasa de reestenosis era elevada y a veces ésta se iniciaba con un episodio de muerte súbita. Aunque los primeros estudios con DES excluyeron el TCI, en la actualidad se conocen numerosas series con buenos resultados y hoy día es una práctica habitual en la mayoría de los laboratorios de hemodinámica. En el Thoraxcenter de Rotterdam se han comparado los resultados de 86 *stents* convencionales con 95 DES implantados en el TCI, en los que se observa una menor tasa de infarto (del 12 al 4%) y de TVR (del 23 al 6%)<sup>11</sup> en los pacientes tratados con DES, datos que se confirman en la serie de TCI tratados con DES del grupo de Park et al<sup>12</sup>, en la que la tasa de reestenosis fue del 9%. A la vista de estos resultados, la utilización de DES en la ACTP del TCI parece ampliamente justificada.

### Reestenosis intra-stent

La reestenosis intra-*stent* (RIS) es una nueva enfermedad creada por el ICP. Su tratamiento, sobre todo si es difusa, se asocia con una alta tasa (38% en estudio RIBS I) de segunda reestenosis, tanto si se trata con balón, como con *stent* convencional o aterectomía. La braquiterapia coronaria, aunque efectiva, precisa una infraestructura material y humana importante de la que

disponen sólo en unos pocos centros. Por otra parte, la disminución de los casos de RIS en la era de los DES ha reducido el número de pacientes con RIS, lo que ha llevado a las compañías fabricantes de catéteres de  $\beta$ -radiación a retirarlos del mercado en 2005. Con respecto a la eficacia de los DES en el tratamiento de la RIS, los datos habían sido contradictorios, ya que mientras Sousa encontró 1 solo caso (1/25) de reestenosis, tanto la en serie de Serruys como en el TAXUS III (28 pacientes tratados con PES, reestenosis del 16%, TVR del 21%) los resultados fueron peores. En el estudio ISAR-DESIRE<sup>13</sup> 300 pacientes con RIS fueron aleatorizados dilatación con balón, PES o SES, y se encontraron tasas de reestenosis del 33, 19 y 8%, respectivamente. En el estudio RIBS II<sup>14</sup>, en el que se incluyó a 150 pacientes aleatorizados a SES o balón, las tasas de reestenosis fueron del 11 y el 39% ( $p < 0,001$ ), respectivamente. Por tanto, aunque en el contexto de la RIS, la tasa de reestenosis es más alta que en las lesiones *de novo*, sobre todo con el PES, la utilización sistemática de DES está suficientemente documentada.

### Diabetes mellitus

Los pacientes diabéticos tienen una tasa muy alta de reestenosis. Los subgrupos de diabéticos de los estudios SIRIUS y TAXUS mostraron resultados más favorables con los DES que con los *stents* convencionales, aunque con tasas de reestenosis más altas que las de los pacientes no diabéticos. El estudio DIABETES I comparó el SES con el *stent* convencional en pacientes diabéticos, con una reducción de la tasa de reestenosis del 31 al 7%<sup>15</sup>. En el registro DIABETES II con *stent* Taxus<sup>®</sup>, la tasa de reestenosis (7%) fue similar a la del grupo Cypher<sup>®</sup> del DIABETES I, si bien la pérdida luminal fue considerablemente mayor (0,42 frente a 0,08 mm;  $p < 0,001$ ). En el estudio ISAR-DIABETES<sup>16</sup> se compararon los resultados del SES con el PES en un grupo de 250 diabéticos, y se encontró reestenosis del 7 y el 16%, respectivamente ( $p = 0,03$ ), sin diferencias significativas en la TVR (el 6 frente al 12%;  $p = 0,19$ ).

### Angioplastia primaria

Desde el principio de la utilización de los DES se tuvo reticencia a utilizarlos en las lesiones con trombo por considerarlos potencialmente inductores de trombosis aguda o tardía debido al retraso en la reendotelización. Después de comunicaciones más o menos anecdóticas, disponemos ya de series de pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) tratados con DES. Cheneau et al<sup>17</sup> han comparado los resultados de 153 pacientes consecutivos con angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) primaria con implantación de un SES con los de una serie de 504 pacientes consecutivos tratados con *stent* convencional. No se

observaron diferencias con respecto al resultado inmediato, reduciéndose sin embargo la TVR del 10 al 1% ( $p = 0,014$ ) en el grupo DES.

### *Injertos de safena*

Los primeros estudios con DES también excluyeron los injertos de safena. Recientemente, en el estudio SECURE<sup>18</sup> se incluyeron 76 puentes de safena tratados con DES con resultados satisfactorios, tanto clínicos como en la inhibición del crecimiento neointimal. El grupo de Colombo comparó la implantación de DES y *stent* convencional en dos grupos de pacientes consecutivos con enfermedad en puentes de safena, y se encontró una menor tasa de reestenosis (el 11 frente al 28%;  $p = 0,02$ ) y TVR (el 3 frente al 20%;  $p = 0,003$ )<sup>19</sup> en los pacientes tratados con DES.

### **Nuevos *stents* aprobados y pendientes de aprobación**

El *stent* Janus<sup>®</sup> presenta unas celdillas en la pared externa que permiten que el tacrolimus entre en contacto sólo con la pared del vaso y no con la luz arterial. En el Congreso Europeo de Cardiología se presentaron los resultados clínicos a los 6 meses del estudio JUPITER II, que incluyó a 332 pacientes aleatorizados a *stent* Janus<sup>®</sup> o a otro de plataforma idéntica, pero sin fármaco. No se han comunicado trombosis tardías y la tasa de eventos adversos (en todos los casos TVR) fue del 10 y el 6% en los grupos control y tacrolimus, respectivamente.

El *stent* Endeavour<sup>®</sup> utiliza una plataforma de cromo-cobalto con un recubrimiento de ABT578 (acción similar al sirolimus). En el estudio ENDEAVOR I (seguridad y eficacia) se implantó un *stent* Endeavor<sup>®</sup> a 100 pacientes que tuvieron una tasa de eventos clínicos del 2% a los 12 meses. En el estudio ENDEAVOR II se aleatorizó a 1.200 pacientes para recibir *stent* con o sin fármacos. Los resultados a los 12 meses mostraron una reducción de los MACE (del 16 al 8%) y la TVR (del 13 al 6%) en los pacientes tratados con *stent* Endeavour<sup>®</sup>.

### **Estudios comparativos entre los distintos *stents* recubiertos**

Hasta este año no disponíamos de comparaciones directas entre diversos DES, ni se tenía información sobre las posibles diferencias entre distintos DES en determinados contextos clínico/anatómicos como la diabetes o la RIS. Los estudios REALITY, SIRTAX e ISAR-DIABETES comparan los SES y PES. En los 3 estudios, la pérdida tardía fue significativamente inferior con el SES que con el PES. La reestenosis angiográfica fue también menor en los últimos 2 estudios,

pero estas diferencias sólo tuvieron traducción clínica en el SIRTAX. En el estudio TAXI (202 pacientes aleatorizados a SES o PES) no se demostraron diferencias en los MACE o la TLR<sup>20</sup>. El grupo de Rotterdam ha comparado los resultados del RESEARCH (508 pacientes consecutivos tratados con SES) con los del T-SEARCH (576 pacientes consecutivos tratados con PES) sin encontrar diferencias significativas en TLR (el 3,7 frente al 5,4%;  $p = 0,3$ )<sup>21</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio aleatorizado y ciego con 1.012 pacientes tratados con SES o PES<sup>22</sup>. La tasa de MACE fue menor en el grupo SES (el 6 frente al 11%;  $p = 0,009$ ) debido a una menor TVR (el 5 frente al 8%;  $p = 0,03$ ); en un subgrupo de 540 pacientes con seguimiento angiográfico sistemático, la reestenosis del grupo SES fue menor (el 7 frente al 12%;  $p = 0,02$ ). En un metaanálisis de 6 estudios que comparan SES y PES (3.669 pacientes), tanto la TLR (el 5 frente al 8%;  $p = 0,001$ ) como la reestenosis (el 9 frente al 13%;  $p = 0,001$ )<sup>23</sup> fueron menores con el SES. El estudio BASKET<sup>24</sup> (806 pacientes) compara SES, PES y *stent* convencional en el «mundo real». Aunque el estudio no estaba diseñado para demostrar diferencias entre DES, parece haber una tendencia hacia una menor tasa de TLR con el SES (fig. 1).

En cuanto a la comparación de SES y PES en diversas situaciones clínicas, ya se han mencionado los resultados de los estudios DIABETES I y II y de ISAR-DIABETES, que demuestran menor pérdida luminal y menor tasa de reestenosis con el SES, aunque sin diferencias en los MACE, probablemente por razones de tamaño de muestra. Igualmente, en la RIS los resultados del ISAR DESIRE<sup>13</sup> parecen confirmar unos mejores resultados con el SES que con el PES, en este caso con traducción clínica.

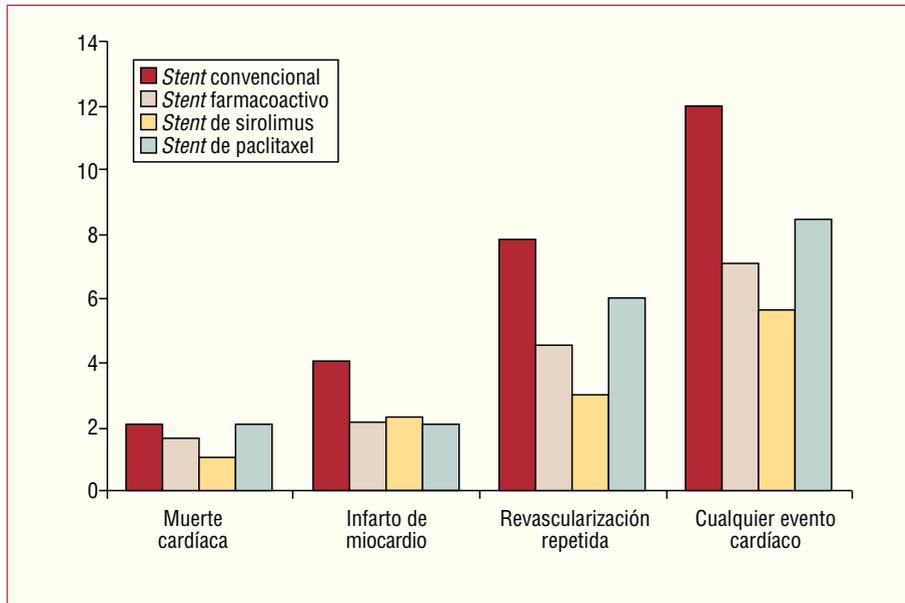
En lo que respecta a los pacientes con IAM, el grupo de Rotterdam comparó los resultados de 136 PES implantados en el IAM con 186 SES; tanto la supervivencia libre de eventos al año (el 90 frente al 85%) como la TVR (el 0 frente al 1,5%) fueron similares<sup>25</sup>.

No hay estudios comparativos con los nuevos *stents*, aunque están en marcha los estudios ENDEAVOR III y IV que comparan el *stent* Endeavour<sup>®</sup> con el Cypher<sup>®</sup> y el Taxus<sup>®</sup>, respectivamente.

## **INTERVENCIONISMO CORONARIO EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS**

### **Estrategia invasiva frente a conservadora en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST**

Durante el año 2005 se han publicado resultados interesantes que apoyan la utilización del intervencionismo precoz en el manejo de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST). Aunque el seguimiento a 12 meses del estudio RITA 3



**Fig. 1.** Resultados del estudio BASKET. Eventos cardíacos a los 6 meses en pacientes tratados con *stents* convencionales, *stents* farmacoactivos (sirolimus o paclitaxel), *stents* de sirolimus y *stents* de paclitaxel. Tomada de Kaiser et al<sup>24</sup>.

no había mostrado diferencias en cuanto a la incidencia de muerte o infarto en los grupos invasivo y conservador (intervencionismo guiado por isquemia), el seguimiento a 5 años ha evidenciado una mortalidad cardiovascular menor (el 10 frente al 7%;  $p = 0,03$ ) en el grupo con manejo invasivo<sup>26</sup>.

El estudio ICTUS<sup>27</sup> aleatorizó a pacientes con SCASEST de alto riesgo a una estrategia invasiva precoz frente a una estrategia conservadora. Los resultados al año no mostraron diferencias en el objetivo combinado de muerte, infarto o rehospitalización por angina. Sin embargo, los pacientes del grupo conservador tuvieron una estancia hospitalaria más larga y un mayor número de rehospitalizaciones por angina. Un hecho que se debe tener en cuenta es que un 54% de los pacientes del grupo conservador había sido revascularizado al final del seguimiento.

### Tratamiento antitrombótico asociado al ICP en los SCASEST

En el terreno de los inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa, el metaanálisis de Bavry et al<sup>28</sup> con 6.750 pacientes demostró una mejoría en la supervivencia en pacientes sometidos a estrategia invasiva precoz (*stent* + inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa). Sin embargo, en el estudio ELISA II<sup>29</sup>, el empleo de tirofiban, añadido a aspirina y clopidogrel, no demostró beneficio clínico frente a la asociación de aspirina y clopidogrel.

En el campo de los fármacos antitrombina, el estudio REPLACE 2 publicado en 2004 demostró que durante el ICP la administración de bivalirudina (+ uso selectivo de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa) era igualmente efectiva que la asociación heparina +

inhibidores IIb/IIIa en cuanto a los MACE al año se refiere, pero con la ventaja de reducir el número de complicaciones hemorrágicas. Recientemente se han publicado los resultados del subgrupo de diabéticos del REPLACE-2<sup>30</sup> con resultados similares a los de la población general. Actualmente se encuentra en marcha el estudio ACUITY, que determinará el posible beneficio del uso de bivalirudina en el SCASEST.

La utilidad del fondaparinux (inhibidor específico del factor Xa) en comparación con enoxaparina se ha evaluado en 20.078 pacientes con SCASEST en el estudio OASIS 5<sup>31</sup>, con resultados similares en ambos grupos en cuanto al total de MACE pero con reducción del número de hemorragias y de la mortalidad total al mes en el grupo fondaparinux.

### Estrategias de repercusión en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Establecida en años anteriores la superioridad de la angioplastia primaria sobre la trombólisis en la reperusión del IAM con elevación del segmento ST, las más recientes guías de actuación publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología<sup>32</sup> indican que la angioplastia primaria es el tratamiento de elección (indicación clase IA) en pacientes con IAM que acuden a centros con disponibilidad de ICP. La angioplastia primaria también es indicación IA para los pacientes que, al presentarse en un hospital sin ICP, lo hacen entre las 3-12 h del inicio del cuadro; de acuerdo con las guías, estos pacientes deberían ser trasladados de forma inmediata a un centro intervencionista para ICP. Sin embargo, los pacientes que acuden con menos de 3 h de evolución no precisan ser trasladados, ya que en esta

situación las guías consideran que la trombólisis es tan eficaz como la angioplastia primaria. De forma novedosa, las guías otorgan una indicación de clase IA al cateterismo en las primeras 12 h del IAM tratado con éxito mediante trombólisis. Esta última indicación se basa en el resultado de los estudios SIAM III, GRACIA I<sup>33</sup>, LPLS<sup>34</sup> y CAPITAL-AMI<sup>35</sup>. Estos últimos 2 estudios compararon una estrategia conservadora clásica de trombólisis y cateterismo si hay isquemia espontánea o inducida frente al cateterismo sistemático y la revascularización precoz (24 h). En el CAPITAL-AMI<sup>35</sup>, el ICP precoz tras TNK se asoció con una tasa menor de eventos isquémicos sin incremento de las complicaciones hemorrágicas. En el estudio alemán<sup>34</sup>, la trombólisis prehospitalaria seguida de ICP precoz se asoció con un menor tamaño del infarto y una mejor perfusión tisular que el manejo conservador posfibrinólisis. Igualmente, el estudio aleatorizado DECOPI<sup>36</sup> demostró que una estrategia invasiva algo más tardía (2-5 días) posfibrinólisis se asoció con una mejor función ventricular a los 6 meses, aunque con un coste económico mayor.

En cuanto a los pacientes con IAM > 12 h de evolución, el ensayo clínico BRAVE demostró una mejor evolución en los pacientes sometidos a cateterismo + ICP que en los no revascularizados de forma sistemática<sup>37</sup>.

### Tratamiento antiplaquetario/antitrombótico asociado al ICP del IAM

En lo referente a la mejora de los resultados de la angioplastia primaria, diversos estudios han analizado el valor de diversas estrategias para disminuir el daño tisular, mejorar la función ventricular residual y reducir los MACE. En el plano farmacológico, el metaanálisis de De Luca et al<sup>38</sup> demostró que el uso de abciximab con el ICP reducía la mortalidad a 30 días y a largo plazo. Otro antagonista de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa, el eptifibatide administrado en el servicio de urgencias, mejoraba del flujo de la arteria causante del IAM en la angiografía inicial<sup>39</sup>.

El empleo de adenosina IV antes de la trombólisis o la angioplastia primaria no demostró efectos beneficiosos respecto al placebo en el estudio AMISTAD-II<sup>40</sup>, aunque con la dosis más alta empleada (70 µg/kg/min) se observó una reducción significativa del tamaño del IAM.

### Dispositivos de trombectomía y protección distal en el ICP del IAM

La microembolización y la macroembolización durante la angioplastia coronaria, y especialmente en el IAM, es indiscutida, y se dispone de estudios antiguos y recientes<sup>41</sup> que lo demuestran. Los dispositivos de protección distal, bien oclusores o basados en filtros,

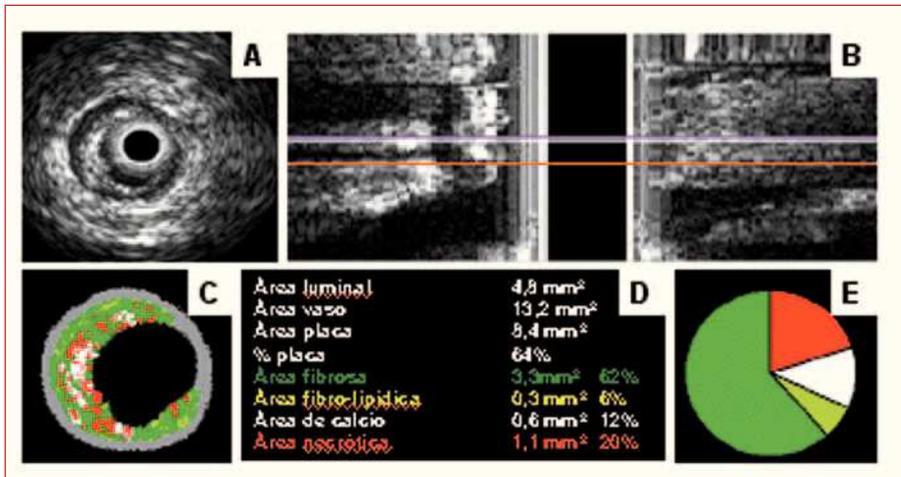
despiertan un interés no sólo conceptual, sino que han demostrado su eficacia frente a la embolización. Paradójicamente, esa eficacia no se ha acompañado de un beneficio clínico, y se mantienen las dudas sobre la conveniencia de utilizarlos sistemáticamente en el ICP del IAM<sup>42</sup>. En el estudio aleatorizado PROMISE (200 pacientes), el empleo del dispositivo FilterWire EX<sup>®</sup> (Boston Scientific) no mostró beneficio en los MACE, los parámetros de flujo en la arteria causante o el tamaño del infarto. En el estudio EMERALD<sup>43</sup>, el Percosurge<sup>®</sup> (dispositivo de oclusión distal y aspiración) tampoco demostró un beneficio clínico ni angiográfico a pesar de demostrarse su efectividad en la extracción de partículas. Una posible respuesta a estos fracasos podría estar en el trabajo de Mizote et al<sup>44</sup>, en el que se analiza el beneficio del uso del dispositivo de protección distal en función de los datos angioscópicos (rotura o no de placa) y se encuentra (reducción del tamaño del IAM, resolución del segmento ST y mejor grado de perfusión miocárdica) en los pacientes que tenían rotura de placa.

En cuanto a los dispositivos extractores de trombo, en el estudio REMEDIA, el empleo del aspirador manual Diver<sup>®</sup> (Invatec, Brescia, Italia) se asoció con mejores resultados angiográficos y electrocardiográficos que cuando no se utilizaba el dispositivo<sup>45</sup>. En la misma dirección, el ensayo clínico X AMINE ST<sup>46</sup> demostró una mejor resolución del ST tras la utilización del sistema de trombectomía X-Sizer<sup>®</sup> (eV3 White Bear Like, Minnesota).

Por tanto, en el momento actual, bien asentado el uso del *stent* y de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, queda todavía por determinar si los dispositivos extractores de trombo son una herramienta útil y necesaria en el ICP del IAM.

### AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO INTRACORONARIO

Si bien la ecografía intracoronaria (IVUS) no es una herramienta clínica indispensable en la mayoría de los procedimientos de intervencionismo coronario<sup>47</sup>, su contribución ha sido notable en la investigación de la fisiopatología, la progresión y la regresión de la enfermedad coronaria, así como en la evaluación de nuevos dispositivos en ICP. Probablemente, el campo de mayor actualidad en las técnicas de imagen intracoronaria es la caracterización de la placa de ateroma. Los avances técnicos nos permiten aproximarnos a una «histología *in vivo*», cuya utilidad clínica sería el poder identificar características de placa asociadas con inestabilización y alto riesgo de presentación de un síndrome coronario agudo. Recientemente, mediante el análisis espectral de la señal de radiofrecuencia emitida y recogida por la sonda de ecografía y su codificación en colores, se han obtenido imágenes que, definidas como «histología virtual» (fig. 2), han permitido correla-



**Fig. 2.** Diversas técnicas de estudio de una placa aterosclerótica: A. ecografía intravascular. Se aprecia una placa excéntrica fibrolipídica entre las 6 y las 12 con algunas zonas de calcificación en su interior. B. retirada automática con reconstrucción longitudinal. C. histología virtual con codificación en color. Las zonas verdes corresponden a placa fibrosa, las rojas a zonas lipídicas y las blancas a zonas con calcificación. D. composición de la placa por histología virtual. Se trata de una placa predominantemente fibrosa con algunas zonas de calcificación y hasta un 20% de componente lipídico. E. representación gráfica de los diversos componentes de la placa.

cionar la composición de la placa de ateroma con el remodelado coronario<sup>48</sup>. Aunque las características morfológicas de la placa observadas por la ecografía intracoronaria tradicional siguen permitiendo correlacionar parámetros morfológicos con el resultado de distintos tratamientos<sup>49</sup>, cabe esperar que los resultados de los distintos estudios en marcha<sup>50</sup> basados en las nuevas técnicas de histología virtual y palpografía permitan avanzar en la prevención y el tratamiento de la enfermedad coronaria.

La guía de presión ha mantenido su valor como método invasivo para valorar la significación funcional de determinadas lesiones. Una reserva fraccional de flujo > 0,75 identifica lesiones que no precisan tratamiento incluso en el TCI<sup>51</sup>, la enfermedad multivaso<sup>52</sup> o en ramas colaterales «enjauladas» por el *stent*.

## TERAPIA CELULAR

La terapia celular representa una nueva opción de tratamiento coadyuvante a la reperfusión coronaria, cuya utilidad se puede explicar por los siguientes mecanismos: *a)* diferenciación celular directa de células mononucleares de médula ósea a cardiomiocitos; *b)* crecimiento e incremento de miocitos viables residuales inducido por citoquinas; *c)* estimulación de células madre miocárdicas intrínsecas (residentes); *d)* inducción de fusión celular entre las células de médula ósea trasplantadas y los miocitos residentes; *e)* diferenciación celular de mioblastos autólogos de origen esquelético, y *f)* liberación de factores angiogénicos.

Aunque persisten dudas en relación con los mecanismos subyacentes, el concepto de regeneración miocárdica se ha introducido en el terreno clínico y se ha comprobado que la administración de células de la médula ósea por vía intracoronaria es factible y segura, pero sin demostración sólida de su efectividad. En 2004 se publicaron la experiencia del grupo de Valladolid<sup>53</sup> (registro de 20 pacientes revascularizados y tra-

tados con células mononucleares 13 días después del IAM con mejoría de la función ventricular a los 6 meses), el estudio BOOST<sup>54</sup> (60 pacientes con IAM revascularizado aleatorizados a terapia celular o placebo con mejoría de la función ventricular en los pacientes con tratamiento activo) y el estudio MAGIC<sup>55</sup> (27 tratados con terapia celular, factor de estimulación de los granulocitos o placebo con mejoría de la función ventricular en los tratados con terapia celular y una tasa inesperadamente alta de reestenosis en los tratados con factor de estimulación de los granulocitos).

En cuanto a la administración de factores de estimulación, la experiencia es también muy limitada<sup>56-58</sup>; la única complicación comunicada ha sido la rotura espontánea de bazo (1 paciente); no se ha confirmado el aumento de la reestenosis y en los 3 estudios mencionados se describe una mejoría en la función ventricular en comparación con los pacientes del grupo placebo.

En lo referente a la implantación de mioblastos, en el estudio POZNAN se ha usado la vía epicárdica para inyectar mioblastos de forma directa durante la cirugía y por vía transvenosa desde el sistema venoso coronario por vía percutánea<sup>59</sup>. Las arritmias graves han sido el principal problema de la implantación de mioblastos.

Estos datos son a todas luces preliminares y se precisan estudios bien diseñados que confirmen y sustenten los resultados apuntados en los apartados anteriores. Sin embargo, quedan muchas preguntas sin responder acerca del tipo de células que se debe trasplantar, los mecanismos de anidación que intervienen, la necesidad de dirigir las células y, lo más importante, el impacto clínico de esta terapia. La respuesta a estas preguntas sólo puede venir de la colaboración de los científicos básicos y clínicos de diversas disciplinas que, con la ayuda de nuevas técnicas tanto convencionales como moleculares, podrán establecer en los próximos años la utilidad real de esta novedosa y prometedora estrategia terapéutica.

## INTERVENCIONISMO NO CORONARIO

### Prótesis aórtica percutánea

Desde que Cribier realizó la primera implantación de una prótesis aórtica, la prótesis utilizada (Cribier-Edwards) sigue su lento proceso de evaluación (factibilidad, seguridad y eficacia), aunque se ha utilizado sólo en pacientes no considerados susceptibles de cirugía. En el último Congreso Europeo de Cardiología<sup>60</sup> se presentaron los resultados de 41 procedimientos, en 30 de los cuales se consiguió implantar correctamente la prótesis y se obtuvo una mejoría hemodinámica y clínica sustancial. Conforme se tiene más experiencia, la tasa de éxito ha aumentado y la de complicaciones ha disminuido.

Se está trabajando en otras prótesis que ya se han implantado en humanos, en concreto una de pericardio bovino montada en un *stent* autoexpandible de nitinol (Core-Valve)<sup>61</sup> y otra (Percutaneous Technologies) también de pericardio bovino montada en un *stent* tubular expandible con balón<sup>62</sup>.

Recientemente se ha publicado un documento de consenso<sup>63</sup> elaborado por las 2 sociedades de cirujanos y la de hemodinamistas americanos, en el que se sientan las bases de lo que debe ser una evaluación correcta de los nuevos procedimientos valvulares, tanto percutáneos como quirúrgicos.

### Dispositivos de tratamiento de la regurgitación mitral

El papel de los procedimientos percutáneos sobre la válvula mitral, tanto los que tratan de reducir el tamaño del anillo como los que acercan los velos (*edge to edge*), está en período de investigación clínica<sup>64</sup> inicial, sin que todavía pueda vislumbrarse su posible nicho terapéutico en el tratamiento de la regurgitación mitral.

### Cierre de foramen ovale permeable

El foramen ovale permeable (FOP) es una entidad que afecta al 25% de la población adulta y al 50% de los pacientes con ictus criptogénico, por lo que se ha supuesto una relación causal (no bien demostrada) entre el FOP y el embolismo cerebral. El número de cierres de FOP en Europa es muy variable, con un número de procedimientos muy alto en Alemania y muy bajo en España. El procedimiento es visto en general con entusiasmo por los cardiólogos intervencionistas y con cierto escepticismo por parte de muchos neurólogos. Hay varios dispositivos de cierre con una alta tasa de éxito y baja de complicaciones (1%) si bien hay casos de migración, trombosis y perforación. Las indicaciones están en debate<sup>65-67</sup>, faltan resultados a largo plazo y, sobre todo, faltan estudios aleatorizados que comparen el cierre percutáneo con el tratamiento

anticoagulante convencional. Con la información actual, los pacientes jóvenes con ictus criptogénico y hipercoagulabilidad, problemas con la anticoagulación, recidiva en tratamiento anticoagulante o trombo-sis venosa profunda pueden considerarse candidatos al procedimiento, sobre todo si el FOP es de morfología tuneliforme, se asocia con aneurisma del septo y/o cortocircuito importante. El papel de la ecocardiografía es esencial en el control del procedimiento y cada vez se aprecian más las ventajas de la ecocardiografía intracardíaca. Otras posibles indicaciones de cierre del FOP son la migraña, el síndrome platipnea-ortodeoxia y el síndrome de descompresión en los practicantes del submarinismo, aunque en ninguna de ellas se ha probado de forma definitiva la utilidad del cierre.

### Cierre de la orejuela

La utilidad del cierre de la orejuela izquierda en pacientes con ictus recurrente está siendo objeto de estudio desde que se dispone del dispositivo PLAATO, que aísla la orejuela de la circulación<sup>68</sup>. Tras un primer estudio de factibilidad<sup>69</sup> se ha iniciado un estudio multicéntrico europeo con el dispositivo PLAATO que evaluará su utilidad para prevenir el ictus en pacientes con limitaciones para una correcta anticoagulación.

### Ablación septal de la miocardiopatía hipertrófica

Se trata de una alternativa a la miomectomía quirúrgica indicada en pacientes con síntomas refractarios a pesar de tratamiento con bloqueadores beta y/o antagonistas del calcio. El candidato ideal para el procedimiento es un paciente severamente sintomático con importante hipertrofia septal (18-30 mm), movimiento sistólico anterior, gradiente significativo y cierto grado (no severo) de regurgitación mitral<sup>70</sup>. El número de procedimientos ha ido en aumento a pesar de la falta de estudios que los comparen con la cirugía. Aunque pueda parecer simple a primera vista, la técnica es compleja (requiere la localización precisa de la rama septal más apropiada por ecografía de contraste tras inyección supraselectiva de contraste ecocardiográfico) y pueden surgir complicaciones derivadas de la administración de alcohol en lugares inapropiados y de la propia necrosis septal producida (bloqueo AV transitorio en el 50% de los casos, definitivo en el 5-10%). Recientemente se han publicado los resultados a 6 años de 137 pacientes (74 varones, 56 mujeres, 51 ± 17 años) tratados en Baylor (1996-1999)<sup>71</sup>. La mortalidad del procedimiento fue del 1,5%, el pico de creatinina de 1676 ± 944 U y un 13% requirió marcapasos definitivo. Tras 6 años de seguimiento persistía la disminución del gradiente basal y provocado, así como la

mejoría clínica, y se observó una mortalidad cardiovascular del 0,6% anual, por lo que se considera que en manos expertas la ablación septal es un procedimiento útil, eficaz y duradero en pacientes seleccionados.

## TÉCNICAS NO INVASIVAS DE VISUALIZACIÓN DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

El desarrollo tecnológico ha permitido la aplicación de diversas técnicas de imagen al estudio no invasivo de las arterias coronarias, de las cuales la tomografía computarizada (TC) multicorte es la que ha resultado de mayor utilidad. La TC multicorte utiliza una fuente móvil de rayos X, detectores móviles en rotación continua y una mesa de exploración también móvil. Se requiere la utilización de contraste angiográfico (100-120 ml), una frecuencia cardíaca lenta (pueden utilizarse bloqueadores beta) y un tiempo de apnea variable dependiendo del número de detectores. La resolución espacial de los equipos de 64 detectores se acerca a la de la coronariografía convencional (0,4 frente a 0,25 mm), pero la temporal es sensiblemente peor (165 frente a 6 ms). Esta técnica tiene la ventaja de proporcionar, además, información cuantitativa (número de placas, severidad) y cualitativa (características de las placas ateroscleróticas, vulnerabilidad) sobre la pared del vaso, información que no aporta la coronariografía invasiva más que con el uso combinado del IVUS. La valoración de las características de las placas requiere una definición o clasificación de los patrones «histológicos» de la TC multicorte y su correlación con los síndromes clínicos. En la actualidad, su disponibilidad en España está limitada a unos pocos centros (sólo 14 centros públicos disponen de TC de 16 detectores, ninguno de 64).

Desde el punto de vista de su capacidad para definir la anatomía coronaria, la TC multicorte de 64 detectores fue capaz de detectar el 73% de las lesiones > 50%, el 80% de las > 75%, el 88% de las presentes en segmentos proximales y el 91% de las que requieren revascularización, con una especificidad global del 97% en una población de pacientes con alta probabilidad de cardiopatía isquémica<sup>72</sup>. En otro estudio<sup>73</sup>, el valor predictivo positivo fue de 66% por segmento, del 80% por arteria y del 93% por paciente, con unos valores predictivos negativos del 98, 97 y 93% por segmento, arteria y paciente, respectivamente, datos similares a los observados en otras series<sup>74</sup> pero superiores a los publicados con 16 detectores<sup>75</sup>. Tanto la sensibilidad como la especificidad son menores en poblaciones de bajo riesgo, en pacientes obesos, taquicárdicos, con calcificación coronaria intensa, *stents* y oclusiones totales con buena circulación colateral. Un hecho importante es la alta dosis de radiación recibida por el paciente (10-14 mSv), dosis varias veces mayor que la recibida en una coronariografía convencional<sup>76</sup>.

En cuanto a la utilidad clínica de esta modalidad diagnóstica, no parece apropiada en pacientes con alta probabilidad de cardiopatía isquémica y eventual requerimiento de revascularización (síndromes coronarios agudos o pacientes con angina típica y pruebas de isquemia positivas). En estos casos, un diagnóstico no invasivo previo llevaría a duplicar la dosis de contraste, multiplicar varias veces la dosis de radiación y retrasar la revascularización. Sin embargo, la técnica puede ser muy útil en pacientes con baja probabilidad de cardiopatía isquémica<sup>77</sup> (pacientes con dolor torácico y pruebas de isquemia negativas, evaluación coronaria prequirúrgica en pacientes valvulares, evaluación precirugía mayor no cardíaca, miocardiopatías, arritmias o trastornos de la conducción de origen no isquémico, profesiones de riesgo, etc.). También podrá ser útil en el seguimiento postoperatorio de la permeabilidad de los injertos coronarios<sup>78</sup> o de las lesiones dilatadas con *stent*<sup>79</sup>. Dada la alta dosis de radiación que conlleva, debería evitarse la vanalización de la exploración, su aplicación excesivamente liberal por parte del médico y la autoindicación por parte del paciente.

Por tanto, todo parece indicar que tanto la coronariografía invasiva como la no invasiva son 2 técnicas útiles aplicadas en distintos tipos de pacientes, la invasiva para los pacientes de alto riesgo y la no invasiva para los de bajo riesgo. En los de riesgo intermedio, como en tantas otras técnicas diagnósticas, será la disponibilidad lo que finalmente dirija el flujo de pacientes. Cabe esperar que la selección de pacientes de bajo riesgo para la TC multicorte reducirá el número de pacientes con coronarias normales sometidos a coronariografía convencional. En contrapartida, es posible que algunos pacientes sin indicación de coronariografía terminen haciéndosela tras una TC multicorte dudosa o falsamente positiva. En cualquier caso, es importante recordar que ninguna de ellas sustituirá la correcta evaluación clínica de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez Palop R, Moreu J, Fernández Vazquez F, Hernández Antolín R. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1076-89.
2. 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;294:1215-23.
3. Tsagalou E, Chieffo A, Iakovou I, Ge L, Sangiorgi GM, Corvaja N, et al. Multiple overlapping drug-eluting stents to treat diffuse disease of the left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1570-3.
4. Moreno R, Fernández C, Alfonso F, Hernández R, Pérez Vizcaino MJ, Escaned J, et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels: a meta-analysis from 11 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1964-72.
5. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A, et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for preven-

- tion of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292:2727-34.
6. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*. 2004;109:1244-9
  7. Ge L, Airolidi F, Iakovou I, Cosgrave J, Michev I, Sangiorgi GM, et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:613-20.
  8. Buellesfeld L, Gerckens U, Mueller R, Schmidt T, Grube E. Polymer-based paclitaxel-eluting stent for treatment of chronic total occlusions of native coronaries: Results of a Taxus CTO registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;66:173-7.
  9. Werner GS, Krack A, Schwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR, et al. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2301-6.
  10. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH, Cahyadi YH, Udayachalerm W, Tresukosol D, et al. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am J Cardiol*. 2005; 95:161-6.
  11. Valgimigli M, Van Mieghem CA, Ong AT, Aoki J, Granillo GA, McFadden EP, et al. Short-and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation*. 2005;111:1383-9.
  12. Lee SH, Ko YG, Jang Y, Kwon HM, Lee SH, Yoon JH, et al. Sirolimus- versus Paclitaxel-Eluting Stent Implantation for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis. *Cardiology*. 2005; 104:181-5.
  13. Kastrati A, Mehilli J, Von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:165-71.
  14. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Moris C, Cequier A, Angel J, López-Mínguez JR, et al. Recurrent restenosis after drug-eluting stent implantation for in-stent restenosis. Predictors and characteristic features. *Eur Heart J*. 2005;26 Suppl:625.
  15. Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-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; 112:2175-83.
  16. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schühlen H, Von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. 2005;353:663-70.
  17. Cheneau E, Rha SW, Kuchulakanti PK, Stabile E, Kinnaird T, Torguson R, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcomes of patients treated for acute myocardial infarction by primary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;65:469-72.
  18. Costa M, Angiolillo DJ, Teirstein P, Gilmore P, Leon M, Moses J, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of complex bypass graft disease: insights from the SECURE registry. *J Invasive Cardiol*. 2005;17:396-8.
  19. Ge L, Iakovou I, Sangiorgi GM, Chieffo A, Melzi G, Cosgrave J, et al. Treatment of saphenous vein graft lesions with drug-eluting stents: immediate and midterm outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:989-94.
  20. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:308-11.
  21. Ong AT, Serruys PW, Aoki J, Hoye A, Van Mieghem CA, Rodríguez-Granillo GA. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1135-41.
  22. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353:653-62.
  23. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Goy JJ, et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;294:819-25.
  24. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting. *Lancet*. 2005;366:921-9.
  25. Hofma SH, Ong AT, Aoki J, Van Mieghem CA, Rodríguez Granillo GA, Valgimigli M, et al. One year clinical follow up of paclitaxel eluting stents for acute myocardial infarction compared with sirolimus eluting stents. *Heart*. 2005;91:1176-80.
  26. Fox KAA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TRD, Wheatley DJ, et al. Five-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA-3 randomized trial. *Lancet*. 2005; 366:914-20.
  27. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PHJM, Janus CL, Bendermacher PEF, et al. Early invasive versus selectively management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005;353:1095-104.
  28. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive Therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol*. 2004;93:830-5.
  29. Rasoul S. Triple therapy with aspirin, clopidogrel, and tirofiban fails to reduce infarct size. The ELISA II study. Presentado en el Congreso Europeo de Cardiología. Estocolmo 2005. [consultado 6 Sept 2005]. Disponible en: [www.webcast.prous.com/ESC](http://www.webcast.prous.com/ESC)
  30. Gurm HS, Sarembock IJ, Kereiakes DJ, Young JJ, Harrington RA, Kleiman N, et al. Use of bivalirudin during percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus. An analysis from the randomized evaluation in percutaneous coronary intervention linking angiogram to reduce clinical events (REPLACE)-2 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1932-8.
  31. Yusuf S. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20000 high risk with ACS without ST elevation. The OASIS 5 Michelangelo programme. Presentado en el Congreso Europeo de Cardiología. Estocolmo 2005. Disponible en: [www.webcast.prous.com/ESC2005](http://www.webcast.prous.com/ESC2005)
  32. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guías de Práctica Clínica sobre intervencionismo coronario percutáneo. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:679-728.
  33. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:1045-53.
  34. Thiele H, Engelman L, Elsner K, Kappl MJ, Storch WH, Rahimi K, et al. Comparison of pre-hospital combination-fibrinolysis plus conventional care with pre-hospital combination-fibrinolysis plus facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005;26:1956-63.
  35. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:417-24.
  36. Steg PG, Thuair C, Himmert D, Carrie D, Champagne S, Coisne D, et al. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25:2187-94.

37. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di PF, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:2865-72.
38. De Luca G, Suryaapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:1759-65.
39. Zeymer U, Zahn R, Schiele R, Jansen W, Girth E, Gitt A, et al. Early eptifibatid improves TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results of the randomized integrilin in acute myocardial infarction (INTAMI) pilot trial. *Eur Heart J*. 2005;26:1971-7.
40. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1775-80.
41. Okamura A, Ito H, Iwakura K, Kawano S, Inoue K, Maekawa Y, et al. Detection of embolic particles with the Doppler guide wire during coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: efficacy of distal protection device. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:212-5.
42. Schomig A, Kastrati A. Distal embolic protection in patients with acute myocardial infarction: attractive concept but no evidence of benefit. *JAMA*. 2005;293:1116-8.
43. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:1063-72.
44. Mizote I, Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Takeda Y, Oka T, et al. Distal protection improved reperfusion and reduced left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction who had angioscopically defined ruptured plaque. *Circulation*. 2005;112:1001-7.
45. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Mazzari MA, Rebuzzi AG, De VM, et al. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:371-6.
46. Lefevre T, García E, Reimers B, Lang I, Di MC, Colombo A, et al. X-sizer for thrombectomy in acute myocardial infarction improves ST-segment resolution: results of the X-sizer in AMI for negligible embolization and optimal ST resolution (X AMINE ST) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:246-52.
47. Orford JL, Denktas AE, Williams BA, Fasseas P, Willerson JT, Berger PB, et al. Routine intravascular ultrasound scanning guidance of coronary stenting is not associated with improved clinical outcomes. *Am Heart J*. 2004;148:501-6.
48. Rodríguez-Granillo GA, Serruys PW, García-García HM, Aoki J, Valgimigli M, Van Mieghem CA, et al. Coronary artery remodeling is related to plaque composition. *Heart* 2005.
49. Sahara M, Kirigaya H, Oikawa Y, Yajima J, Nagashima K, Hara H, et al. Soft plaque detected on intravascular ultrasound is the strongest predictor of in-stent restenosis: an intravascular ultrasound study. *Eur Heart J*. 2004;25:2026-33.
50. Rodríguez-Granillo GA, Aoki J, Ong AT, Valgimigli M, Van Mieghem CA, Regar E, et al. Methodological considerations and approach to cross-technique comparisons using in vivo coronary plaque characterization based on intravascular ultrasound radio-frequency data analysis: insights from the Integrated Biomarker and Imaging Study (IBIS). *Int J Cardiovasc Intervent*. 2005;7:52-8.
51. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparut N, Leesar MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2004;110:2831-6.
52. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, Wijns W, Bartunek J, Heyndrickx GR, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:438-42.
53. Fernández-Avilés F, San Román JA, García Frade J, Valdés M, Sánchez M, De la Fuente L, et al. Regeneración miocárdica mediante la implantación intracoronaria de células madre en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:201-8.
54. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004;364:141-8.
55. Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, Park K, Cho H, Koo B, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet*. 2004;363:751-6.
56. Suárez de Lezo J, Torres A, Herrera I, Pan M, Romero M, Pavlovic D, et al. Efectos de la movilización de células madre mediante el uso de factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes con infarto agudo de miocardio anterior revascularizado percutáneamente. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:253-61.
57. Kuethe F, Figulla HR, Herzau M, Voht M, Fritzenwanger M, Opfermann T, et al. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2005;150:115.
58. Ince H, Petzsch M, Kleine HD, Eckard H, Rehders T, Burska D, et al. Prevention of left ventricular remodeling with granulocyte colony-stimulating factor after acute myocardial infarction: final 1-year results of the Front-Integrated Revascularization and Stem Cell Liberation in Evolving Acute Myocardial Infarction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor (FIRSTLINE-AMI) Trial. *Circulation*. 2005;112:173-80.
59. Siminiak T, Fiszer D, Jerzykowska O, Grygielska B, Rozwadowska N, Kalmucki P, et al. Percutaneous trans-coronary-venous transplantation of autologous skeletal myoblasts in the treatment of post-infarction myocardial contractility impairment: the POZNAN trial. *Eur Heart J*. 2005;26:1188-95.
60. Eltchaninoff H, Bauer F, Tron C, Agatiello C, Nercolin D, Vochet F, et al. Update in percutaneous aortic valve replacement for compassionate patients with severe aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2005;26 Suppl:207.
61. Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, et al. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:465-9.
62. Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde Percutaneous Aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2005;64:322-6.
63. Vassiliades TA Jr, Block PC, Cohn LH, Adams DH, Borer JS, Feldman T, et al; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Thoracic Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. The clinical development of Percutaneous Herat Valve Technology. A position statement of the Society of Thoracic Surgeons (STS), the American Association for Thoracic Surgery (AATS) and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1554-60.
64. Alfieri O, Maisano F, Colombo A. Percutaneous mitral valve repair procedures. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:S36-7.
65. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al. Patent Foramen Ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1768-76.
66. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters: recurrent stroke with

- patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62:1042-50.
67. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications and follow up. *Heart*. 2005;91:444-8.
  68. Schneider B, Finsterer J, Stollberger C. Effects of percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) on left atrial structure and function. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:634-5.
  69. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, Matthews RV, Gray WA, Block PC, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:9-14.
  70. Holmes DR Jr, Valeti US, Nishimura RA. Alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy: Indications and technique. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;66:375-89.
  71. Fernandes VL, Nagueh SF, Wang W, Roberts R, Spencer WH III. A prospective follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy—the Baylor experience (1996-2002). *Clin Cardiol*. 2005;28:124-30.
  72. Leber AW, Knez A, Von Ziegler F, Becker A, Nikolaou K, Paul S, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:147-54.
  73. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:B17-9.
  74. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J*. 2005;26:1482-7.
  75. Leta R, Carreras F, Alomar X, Monell J, García-Picart J, Augé JM, et al. Coronariografía no invasiva mediante tomografía computarizada con 16 detectores: estudio comparativo con la angiografía coronaria invasiva. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:317-24.
  76. Deetjen A, Moellmann S, Conradi G, Ekinci O, Hansel J, Kluge A, et al. Multislice computed tomography of the coronaries: intraindividual comparison of radiation dose exposure with conventional coronary angiography. *Eur Heart J*. 2005;26 Suppl:437.
  77. Haberl R, Tittus J, Böhme E, Czernik A, Richartz BM, Buck J, et al. Multislice spiral computed tomographic angiography of coronary arteries in patients with suspected coronary artery disease: an effective filter before catheter angiography? *Am Heart J*. 2005;149:1112-9.
  78. Chiurlia E, Menozzi M, Ratti C, Romagnoli R, Modena MG. Follow-up of coronary artery bypass graft patency by multislice computed tomography. *Am J Cardiol*. 2005;95:1094-7.
  79. Kitagawa T, Fujuu T, Tomohiro Y, Maeda K, Kobayashi M, Kunita E, et al. Non-invasive assessment of coronary stents in patients by 16-slice computed tomography. *Int J Cardiol* 2005.