

## Seguimiento clínico a 2 años de 200 pacientes tratados con *stent* liberador de rapamicina en lesiones de alto riesgo de reestenosis

José M. de la Torre-Hernández, Fermín Sainz-Laso, Miguel Llano-Cardenal, Marta Ruiz-Lera, Leticia Fernández-Friera, Virginia Burgos, Javier Zueco, Álvaro Figueroa y Thierry Colman

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

**Introducción y objetivos.** Los *stents* de rapamicina (SR) han demostrado reducir la tasa de reestenosis en múltiples estudios, pero se han descrito algunos casos de reestenosis y trombosis tardías que proyectan dudas sobre sus resultados a largo plazo (> 2 años). Nos planteamos estudiar retrospectivamente la evolución a largo plazo de pacientes tratados con SR en lesiones de alto riesgo de reestenosis.

**Pacientes y método.** Desde su introducción, hemos utilizado SR en los casos con lesiones de mayor riesgo de reestenosis. Estudiamos la evolución clínica de los pacientes en los que se implantaron SR y que cuentan con un seguimiento clínico superior a 2 años.

**Resultados.** Se estudió a 200 pacientes (edad  $60 \pm 11$  años, un 22% diabéticos) tratados entre junio de 2002 y abril de 2003 en 309 lesiones: un 16%, oclusiones totales; un 16,8%, reestenosis intra-*stent*; un 28%, difusas, y un 30%, en vaso pequeño. La longitud total de *stent* por paciente fue de  $29 \pm 16$  mm y el diámetro del *stent*, de  $2,78 \pm 0,27$  mm. En el seguimiento clínico de  $29 \pm 3,2$  meses se produjeron los siguientes eventos: 4 muertes, de las que 2 (1%) fueron cardíacas; 4 infartos (2%); 4 trombosis de *stent* documentadas (2%), todas tardías a los 3, 7, 26 y 31 meses; 4 casos (2%) de revascularización por reestenosis del segmento tratado a los 3, 5, 14 y 15 meses, y 6 casos (3%) de revascularización de otra lesión.

**Conclusiones.** La evolución a largo plazo de los pacientes con SR en lesiones de alto riesgo reestenótico muestra una tasa de reestenosis clínica muy baja. La incidencia de trombosis tardía parece resultar algo elevada y debería ser evaluada en series más amplias.

**Palabras clave:** Lesión coronaria. Stent. Reestenosis.

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

Recibido el 9 de junio de 2005.

Aceptado para su publicación el 23 de diciembre de 2005.

## Two-Year Clinical Follow-Up in 200 Patients Receiving Sirolimus-Eluting Stents in Lesions at a High Risk of Restenosis

**Introduction and objectives.** Sirolimus-eluting stents (SESs) have been shown to reduce the rate of restenosis significantly in all types of coronary lesion. However, reports of late cases of thrombosis and restenosis have raised questions about long-term outcome in patients treated with these stents. Our aim was to evaluate long-term outcome in patients undergoing SES placement in lesions at a high risk of restenosis.

**Patients and method.** Since SESs became available, we have used them to treat lesions at risk of restenosis. We studied clinical outcomes in consecutive patients treated with SESs who were followed up for more than 2 years.

**Results.** The study included 200 patients (age  $60[11]$  years, 22% diabetics) who were treated between June 2002 and April 2003 for 309 lesions: 16% were total occlusions, 16.8% in-stent restenoses, 28% diffuse lesions, and 30% small-vessel lesions. The total stent length per patient was 29 (16) mm and the mean diameter was 2.78 (0.27) mm. In a mean clinical follow-up period of 29 (3.2) months (range 24-34 months), there were four deaths, two (1%) of which were cardiac, four (2%) non-fatal infarctions, four (2%) in-stent thromboses (all occurred late, at 3, 7, 26 and 31 months), four (2%) cases requiring target lesion revascularization (at 3, 5, 14 and 15 months), and six (3%) requiring revascularization of a new lesion.

**Conclusions.** Long-term follow-up of patients undergoing SES placement in lesions at a high risk of restenosis revealed a very low restenosis rate. However, the incidence of late thrombosis appeared to be elevated and warrants further evaluation in larger studies.

**Key words:** Coronary lesion. Stent. Restenosis.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico.  
ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.  
SR: *stents* de rapamicina.

## INTRODUCCIÓN

Los *stents* recubiertos de rapamicina (SR) han demostrado reducir drásticamente las tasas de reestenosis en casi todos los contextos lesionales y clínicos manteniendo unas tasas de trombosis comparables con las observadas con los *stents* convencionales<sup>1-12</sup>.

No obstante, los estudios y los registros publicados refieren unos seguimientos clínicos habitualmente hasta el año<sup>1-12</sup>. Sólo los resultados del estudio FIM en 30 pacientes a 4 años<sup>13</sup>, y los del RAVEL en 120 pacientes a 3 años<sup>14</sup>, aportan información a muy largo plazo. No obstante, se trata de estudios muy controlados de pequeño tamaño muestral en los que se incluyen casos muy seleccionados y se excluyen las lesiones muy largas o localizadas en un vaso muy pequeño (< 2,5 mm), las oclusiones totales, las reestenosis intra-*stent*, las ostiales, las bifurcaciones, los injertos y las lesiones del tronco.

Por todo ello, la evolución a muy largo plazo de pacientes tratados con estos *stents* en la práctica clínica, y concretamente en los contextos clínico-lesionales de mayor riesgo, no es conocida. En este sentido, se han comunicado casos aislados de reestenosis y trombosis tardías que han arrojado cierta sombra sobre una realidad poco conocida<sup>14,15-17</sup>.

En el presente estudio nos planteamos evaluar la evolución clínica a muy largo plazo (superior a 2 años) de una cohorte de pacientes tratados con SR con características lesionales de alto riesgo para reestenosis.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se incluyen, a partir del 1 de junio de 2002, todos los pacientes remitidos a nuestra unidad con indicación clínica de coronariografía, candidatos a revascularización percutánea con SR y en los que todas o alguna de las lesiones tratadas cumplieron al menos uno de los siguientes criterios:

1. Reestenosis intra-*stent*.
2. Obstrucción total de cualquier antigüedad.
3. Lesión difusa (> 20 mm).
4. Lesión en vaso pequeño ( $\leq$  2,5 mm).
5. Lesiones ostiales.
6. Bifurcaciones.
7. Lesiones del tronco o dependiente de único vaso.
8. Injertos de safena o de mamaria.

Se excluyeron los casos de angioplastia en el seno del infarto con elevación del segmento ST (primaria o

rescate) y aquellos en situación de shock cardiogénico. En relación con los casos con oclusiones crónicas, sólo se incluyó en el seguimiento a los dilatados con éxito. Se excluyeron los casos en los que no se logró implantar el SR (2 casos). Si en el mismo paciente había otras lesiones tratables que no cumplieran estos criterios, también en éstas se empleó SR. El modo de implantación del *stent*, directo o no, quedó a criterio del operador.

Si bien la gran mayoría de los pacientes con lesiones de estas características recibió SR, en algunos no fue posible por limitaciones logísticas. Concretamente, en el 75% de las lesiones tratadas en ese período que cumplían algún criterio se emplearon SR. Las restantes se trataron con *stents* convencionales, bien por disponibilidad de medidas o bien por tratarse de lesiones con un perfil más favorable (lesiones focales en vasos de 2,5 mm o lesiones difusas, de 20-25 mm, en vasos  $\geq$  3 mm). Todas las oclusiones totales y las reestenosis intra-*stent* se trataron con SR.

Los procedimientos se realizaron por vía femoral y en todos ellos se utilizaron dispositivos de cierre vascular. La utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa quedó a criterio del operador. Se definió como éxito angiográfico la obtención de una estenosis residual < 25%, con un flujo TIMI III y sin embolizaciones distales u oclusión de las ramas colaterales. No se efectuó una determinación seriada sistemática de las enzimas, sólo en los casos con sospecha clínica-electrocardiográfica de necrosis postangioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) (complicación en el procedimiento, isquemia y/o síntomas post-ACTP). Todos los pacientes recibieron una carga oral de clopidogrel de 300 mg inmediatamente después del procedimiento, y con posterioridad, una combinación de ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg y clopidogrel 75 mg durante 3 meses.

El seguimiento clínico se ha efectuado mediante la consulta de las historias clínicas, donde se han registrado las consultas efectuadas generalmente a los 6 meses y con posterioridad cada 6-12 meses, y mediante llamada telefónica a todos los pacientes en el momento del cierre de seguimiento. Los pacientes fueron controlados por sus respectivos cardiólogos clínicos, quienes indicaron pruebas de isquemia o coronariografía en los pacientes en los que lo consideraron oportuno. En la gran mayoría de los pacientes se realizaron pruebas de isquemia que guiaron la indicación de recateterismo.

Los eventos se clasificaron de la siguiente manera:

1. Muerte (cardiaca o no cardiaca).
2. Infarto de miocardio con onda Q definido por la aparición de nuevas ondas Q en el electrocardiograma precedida o no de un cuadro clínico sintomático, o infarto sin onda Q definido como síndrome coronario agudo asociado con elevación enzimática (más del do-

ble del límite superior de la normalidad para la isoenzima MB de la creatincinasa) sin aparición ulterior de ondas Q en el electrocardiograma.

3. Trombosis de *stent* definida como la observación angiográfica de una oclusión-suboclusión del *stent* por material de aspecto trombótico precedida de un cuadro clínico agudo que puede cursar con elevación del segmento ST.

4. Revascularización, que podrá ser en la lesión tratada (por reestenosis intrasegmento) o en una nueva lesión.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (DE). Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Se empleó el paquete estadístico MedCalc 8.0.2.0.

## RESULTADOS

Entre junio de 2002 y abril de 2003 se ha incluido a 200 pacientes consecutivos en los que se han tratado 309 lesiones. Esta serie supone el 30% del total de pacientes tratados en la unidad en ese período. Las características clínicas de estos pacientes se reflejan en la tabla 1. Las características angiográficas de las 309 lesiones se describen en la tabla 2. De éstas, 230 (74%) cumplían alguno o varios de los criterios de inclusión y en todo paciente, tal y como exigían los criterios de inclusión, había al menos una de estas lesiones de mayor riesgo. En cuanto a las oclusiones totales de las 50 lesiones, 16 serían recientes dada la clínica (síndrome coronario agudo reciente excluida la angioplastia primaria) y las 34 restantes, de carácter crónico. Los aspectos relativos al procedimiento de revascularización y las medidas de los *stents* implantados se detallan en la tabla 3. La longitud total del *stent* implantado por paciente fue alta, de  $29 \pm 16$  mm, y la aplicación de *stent* directo se intentó en 125 lesiones, de las cuales se realizó con éxito primario en 117 (93,6%) y el resto precisó predilatación. Se logró éxito angiográfico en el 98% de los pacientes. En 4 casos no se obtuvo éxito, por un flujo post-*stent* TIMI II en 1 (mal lecho distal y competencia con colaterales «boca-boca»), estenosis residual  $> 25\%$  en 1 (lesión fibrocalcificada) y oclusión de las ramas colaterales ( $\leq 2$  mm) en 2 casos.

### Complicaciones en el procedimiento y la hospitalización

Se produjeron 3 infartos sin onda Q (1,5%), uno de ellos debido a una disección retrógrada oclusiva tras el implante del *stent* en la coronaria derecha media, que se resolvió con un *stent* adicional, y otros 2 por una oclusión irresoluble de las ramas diagonales ( $\leq 2$  mm diámetro) tras el implante de un *stent* en la descenden-

**TABLA 1. Características clínicas de los 200 pacientes**

Edad, años, media $\pm$ DE	60 $\pm$ 11
Varones, n (%)	170 (85)
Diabéticos, n (%)	44 (22)
Hipertensión, n (%)	105 (52,5)
Infarto previo, n (%)	108 (54)
Angioplastia previa, n (%)	52 (26)
Cirugía previa, n (%)	19 (9,5)
Estatinas, n (%)	116 (58)
Fracción de eyección, %, media $\pm$ DE	51 $\pm$ 10
Angina estable, n (%)	91 (45,5)
Angina inestable, n (%)	86 (43)
Infarto agudo, n (%)	23 (11,5)

DE: desviación estándar.

**TABLA 2. Características angiográficas de las 309 lesiones tratadas**

Coronaria derecha, n (%)	76 (24,6)
Descendente anterior, n (%)	174 (55)
Circunfleja, n (%)	45 (14)
Tronco, n (%)	9 (2,9)
Mamaria, n (%)	2 (0,65)
Safena, n (%)	3 (1)
Morfología y severidad lesional	
Oclusiones totales, n (%)	50 (16)
Recientes	16
Crónicas ( $> 3$ meses)	34
Reestenosis intra- <i>stent</i> , n (%)	52 (16,8)
Oclusivas	10
Difusas ( $> 10$ mm)	20
Focales ( $< 10$ mm)	22
Difusas ( $> 20$ mm), n (%)	86 (28)
Vaso pequeño ( $\leq 2,5$ mm), n (%)	93 (30)
Bifurcaciones, n (%)	17 (5,5)
Ostiales, n (%)	8 (2,6)
Longitud lesión, mm, media $\pm$ DE	18,5 $\pm$ 9
Diámetro referencia, mm, media $\pm$ DE	2,7 $\pm$ 0,27
Estenosis basal, %, media $\pm$ DE	67 $\pm$ 10%

DE: desviación estándar.

te anterior y la circunfleja. No obstante, la falta de determinación sistemática de las enzimas en los casos no complicados impide evaluar la incidencia real de necrosis sin onda Q posprocedimiento. Se produjo un accidente cerebral isquémico transitorio (0,5%) en un paciente varón hipertenso de 66 años (tabla 4).

### Eventos durante el seguimiento extrahospitalario

Durante un seguimiento de  $29 \pm 3,2$  meses (24-34 meses) en el que no se perdió a ningún paciente se produjeron 4 muertes (2 súbitas, 1 por hemorragia cerebral y otra por enfermedad vascular complicada de los miembros inferiores), 4 (2%) trombosis de *stent*,

**TABLA 3. Características del procedimiento**

Vasos tratados/paciente, media $\pm$ DE	1,28 $\pm$ 0,5
Lesiones tratadas/paciente, media $\pm$ DE	1,5 $\pm$ 0,6
<i>Stents</i> /paciente, media $\pm$ DE	1,56 $\pm$ 0,6
Longitud <i>stent</i> , mm, media $\pm$ DE	20 $\pm$ 8
Diámetro <i>stent</i> , mm, media $\pm$ DE	2,78 $\pm$ 0,27
Longitud total <i>stents</i> /paciente, mm, media $\pm$ DE	29 $\pm$ 16
<i>Stent</i> directo, n (%)	117 (38)
Abciximab, n (%)	28 (14)
Tratamiento trivaso, n (%)	5 (2,5)
Éxito del procedimiento	98%

DE: desviación estándar.

**TABLA 4. Eventos clínicos en un seguimiento de 29  $\pm$  3,2 meses (24-34 meses)**

Hospitalización	
Infarto sin onda Q	3 (1,5%)
Accidente isquémico transitorio	1 (0,5%)
Seguimiento clínico	
Muertes totales	4 (2%)
Infarto no fatal	4 (2%)
Trombosis de <i>stent</i>	4 (2%)
Revascularización de la lesión tratada <sup>a</sup>	4 (2%)
Revascularización de otra lesión	6 (3%)
Ictus no fatal	2 (1%)

<sup>a</sup>Por reestenosis, excluidas las reintervenciones por trombosis.

todas tardías, 4 (2%) infartos no fatales, 4 (2%) procedimientos de revascularización por reestenosis del segmento tratado, 6 (3%) procedimientos de revascularización sobre nuevas lesiones y 2 (1%) ictus no fatales (tabla 4).

Al final del seguimiento, sólo 6 (3%) pacientes han presentado síntomas compatibles con angina estable de clase I o II, los cuales no han sido remitidos para nuevo estudio por el buen control médico de sus síntomas, el carácter muy esporádico de éstos y/o por pruebas de isquemia negativas (3 casos) o muy levemente positivas (2 casos). En estos últimos pacientes había otras lesiones no tratables (muy distales, oclusión no revascularizable) que también podían explicar la clínica.

### Descripción detallada de los eventos

Las muertes correspondieron a 1 caso de hemorragia cerebral a los 30 meses, 1 caso con complicaciones de vasculopatía de los miembros inferiores a los 24 meses y 2 muertes súbitas extrahospitalarias, 1 a los 20 meses (varón de 70 años con un infarto inferior antiguo con la coronaria derecha ocluida no revascularizable y gran aneurisma inferior-basal, tratado con 2 *stents* en la circunfleja) y otra a los 15 días (varón de 60 años con infarto previo, ateromatosis muy difusa, enfermedad trivaso con malos lechos, coronaria dere-

cha ocluida no tratable, al que se implantaron 4 *stents* en la descendente anterior, la circunfleja y las ramas posterolaterales).

En cuanto a las trombosis tardías, en un caso se trataba de un paciente varón de 76 años con reestenosis previa oclusiva y difusa de un *stent* convencional en la descendente anterior proximal-media. El lecho distal del vaso se visualizaba perfectamente por colaterales. Tras la predilatación, se implantó un *stent* de 33 mm de longitud y 2,75 mm de diámetro, pero no se logró nunca un flujo adecuado (TIMI II). A los 3 meses, inmediatamente tras suspender el clopidogrel el paciente comenzó con clínica de angina inestable, por lo que se realizó una coronariografía que mostró la oclusión completa del *stent* con el vaso distal a éste rellenándose por la excelente colateralidad. Se efectuó revascularización quirúrgica. El segundo caso correspondió a un paciente de 76 años y ocurrió 7 meses después de un procedimiento inicial en el que se implantó un *stent* de 2,5/33 mm sobre una lesión *de novo* en la descendente anterior proximal-media. Se realizó revascularización percutánea. El tercer caso corresponde a un varón de 47 años con angina inestable e hipocinesia anterior que mostraba una descendente anterior media con oclusión larga en la que se implantaron *stents* de 2,5/23 y 3/8 mm. A los 26 meses fue ingresado con un infarto anterior, evidenciándose una oclusión total del *stent* en dicha localización que se trató con reangioplastia. El último caso de trombosis aconteció en un paciente de 59 años, a los 31 meses de un procedimiento en el que se implantó un *stent* de 2,75/13 mm en una lesión *de novo* no oclusiva en la descendente anterior media. Tenía una función ventricular normal.

Como caso sospechoso de trombosis, aunque no documentada, destacamos el de un paciente con un *stent* de 2,75/18 mm en la descendente anterior que presentó un infarto anterior a los 11 meses. El hospital de referencia lo remitió para angiografía varios días después y no mostraba reestenosis ni imágenes anómalas intra-*stent*, y tampoco la presencia de lesiones severas en otras zonas del vaso.

Las revascularizaciones sobre segmentos tratados acontecieron en 4 pacientes que presentaron síntomas anginosos y en los que la coronariografía efectuada a los 3, 5, 14 y 15 meses puso de manifiesto una reestenosis intra-*stent* focal. En todos los casos se ha efectuado revascularización percutánea. Finalmente, en 6 pacientes se realizó una revascularización sobre nuevas lesiones, observándose la ausencia de reestenosis en los *stents* recubiertos.

### DISCUSIÓN

La limitación fundamental de la revascularización percutánea es la reestenosis y la consiguiente necesidad de nueva revascularización a medio plazo. En este sentido, los *stents* liberadores de fármacos han demos-

trado aportar unos excelentes resultados en importantes ensayos clínicos, aunque en ellos no se han evaluado lesiones de riesgo reestenótico alto, y en registros derivados de la aplicación sistemática de estos *stents* en la práctica clínica, así como en estudios focalizados en contextos lesionales específicos de mayor riesgo<sup>1-12</sup>. No obstante, los estudios y los registros publicados refieren unos seguimientos clínicos habitualmente inferiores al año, a excepción de los estudios FIM<sup>13</sup> y RA-VEL<sup>14</sup>, que aportan información a más largo plazo.

En el presente estudio nos planteamos evaluar la evolución clínica a largo plazo de una cohorte de pacientes tratados con SR con características lesionales de alto riesgo para reestenosis.

### Trombosis de *stents*

La incidencia de trombosis aguda fue nula y tampoco se observaron casos de trombosis subaguda. Por el contrario, sí que se observaron trombosis tardías, a los 3, 7, 26 y 31 meses. El primer episodio de trombosis tardía correspondió a un caso con un resultado inicial no óptimo (flujo TIMI II, competencia con colateralidad directa) y en el que, tras suspender el clopidogrel (3 meses después del procedimiento), se produjo la oclusión. El otro caso descrito como trombosis tardía y que se manifestó como infarto a los 7 meses parece corresponder a una trombosis, pero creemos que, dada la imagen angiográfica de la lesión distal al *stent* y el tiempo transcurrido (7 meses), podría explicarse también por una complicación de la lesión distal y la consiguiente trombosis retrógrada. El tercer caso es realmente tardío y, dado el resultado angiográfico final, podría haberse tratado de una reestenosis focal severa que cursó con rotura y oclusión aguda. De hecho, tras la aspiración de trombo y la dilatación persistía una imagen de disección intra-*stent*, muy rara si sólo fuera trombo y que sólo mejoró tras sucesivas dilataciones con un balón de mayor tamaño. Este mecanismo de reestenosis muy tardía y rotura de placa intra-*stent* ha sido propuesto previamente para algún caso de *stent* no recubierto que mostró oclusión aguda años después de su implante<sup>18</sup>. El caso descrito de infarto a los 11 meses y sin anomalías angiográficas posteriores indica la posibilidad de trombosis, pero no podemos olvidar que en torno a un 5% de casos de infarto no muestran lesiones significativas en la angiografía, con lo que cualquier lesión no angiográficamente significativa a lo largo del vaso pudo ocasionar el cuadro.

Cabe cuestionar si los 2 casos de muerte súbita fueron debidos a una trombosis de *stent*. Es una etiología posible, pero no en un mismo grado para los dos casos descritos. En la que ocurrió a los 20 meses resulta menos probable, dadas las características ya descritas (infarto previo con gran aneurisma), pero esta probabilidad sí que es mayor en la que se produjo a los 15 días, aunque el grado severo y muy difuso de la enfermedad

presente podría haber hecho posible un nuevo infarto. Hay muertes súbitas en toda serie de pacientes cardiopatas, y más en las de pacientes con mayor enfermedad coronaria, como es el caso. Si bien es prudente y recomendable contemplar la posibilidad de la trombosis ante una muerte súbita en un paciente revascularizado, el hecho de tener un *stent* recubierto no puede convertirse hoy día en la causa primera de muerte súbita a cualquier altura del seguimiento y en cualquier tipo de paciente; la función ventricular, una escara de infarto previo, un aneurisma ventricular, un nuevo infarto u otras causas siguen siendo importantes factores que se deben tener en cuenta. En relación con el subgrupo de casos tratados sobre oclusiones totales, es posible que alguna trombosis tardía haya pasado desapercibida, pero lo cierto es que 2 de los casos descritos correspondieron a este subgrupo, en el que fueron clínicamente evidentes aun con una excelente colateralidad.

La tasa de trombosis documentada del 2% es más alta que la recogida en los ensayos clínicos (< 1%), pero hay que ubicarla en el contexto lesional de estos pacientes que constituyen el grupo de más riesgo; de hecho, resulta más comparable con la comunicada en series grandes de la práctica clínica, como la de un grupo germano-italiano con una tasa del 1,3% en 2.229 pacientes seguidos durante 9 meses<sup>19</sup>. Lo que resulta más llamativo en nuestra serie es que todas las trombosis documentadas hayan sido tardías; en este sentido, se han publicado casos que ocurren, como alguno de los nuestros, de manera realmente tardía (> 1 año)<sup>15-17</sup>. Se puede especular con una potencial cobertura intimal incompleta o una reacción de hipersensibilidad al polímero<sup>15</sup> que faciliten la trombosis tardía, especialmente tras la suspensión del tratamiento antiagregante combinado, pero en ocasiones presentan características que podrían indicar la participación de lesiones marginales al *stent* que se complican o de lesiones reestenóticas oclusivas. En este sentido, el estudio antes citado ha evaluado la incidencia de trombosis con *stents* recubiertos tanto de rapamicina como de taxol, incluida la muerte súbita en el mes posterior al procedimiento «no claramente atribuible a otra lesión» como evento de trombosis<sup>19</sup>. La incidencia total en 2.229 pacientes con 9 meses de seguimiento fue, como ya indicábamos, del 1,3%, mientras que la subaguda fue del 0,6% y la tardía del 0,7% (del 0,5% para los SR y del 0,8% para los de taxol). Los factores predictores de la tardía fueron la baja fracción de eyección, las bifurcaciones y, especialmente, la interrupción prematura (antes de 3 meses para los SR y de 6 para los de taxol) de la antiagregación combinada. El grupo de Rotterdam ha encontrado una tasa de trombosis tardía con los *stents* recubiertos del 0,35%<sup>6</sup>.

Por otra parte, la trombosis tardía (> 1 mes) no es exclusiva de los *stents* recubiertos, ya que también se ha descrito con *stents* convencionales sin braquiterapia con

una incidencia del 0,6-0,8% en algunas series amplias de finales de la década de los noventa<sup>20,21</sup>. Lo que es muy excepcional con *stents* convencionales es encontrar casos con trombosis documentada más allá de los 6 meses, si exceptuamos los que reciben braquiterapia.

El tema de las trombosis tardías obliga a considerar el período que debe tener el tratamiento antiagregante combinado, que varía según los estudios entre 2 meses en el RAVEL<sup>1</sup>, 3 meses en el SIRIUS<sup>2</sup> y 6 meses en la experiencia del grupo de Rotterdam<sup>5-6</sup>. En nuestra serie se administró el tratamiento durante 3 meses, pero es probable que sea recomendable aplicarlo durante un período de 6 meses o más (esto empíricamente) en casos con reestenosis intra-*stent*, amplia longitud del *stent* o múltiples *stents*.

### Revascularización de la lesión tratada

En cuanto a los casos de revascularización del segmento tratado, se trató de casos con múltiples *stents*, o con lesiones muy largas y/o en un vaso pequeño (< 2,5 mm), o de bifurcaciones. Cabe destacar que dos de los casos se observaron tardíamente respecto a lo que es habitual con los *stents* convencionales (a los 14 y 15 meses). En todos los casos, las lesiones reestenóticas fueron siempre focales, lo cual facilitó e hizo posible el tratamiento con un *stent* intra-*stent* en todos los casos.

Respecto a la comparación con otros registros de la práctica clínica con *stents* recubiertos, el grupo de Rotterdam ha comunicado en 508 pacientes tratados con SR una tasa de muerte al año del 3,4%, de infarto no fatal del 3,6% y de revascularización del vaso tratado clínicamente indicada del 3,7%. Esta última cifra es ligeramente más elevada que la nuestra del 2%, pero es preciso considerar que se inscribe en un contexto clínico más propenso a la reintervención.

En relación con el único estudio que aporta un seguimiento realmente largo (3 años), el estudio RAVEL<sup>14</sup>, en éste se observó una tasa acumulada de revascularización de la lesión tratada en el grupo de SR del 0,8; 3,5 y 6,3% a los 1, 2 y 3 años respectivamente, y en el grupo de *stents* convencionales del 24,1; 24,1 y 25% a los 1, 2, y 3 años. Es evidente que el beneficio persiste claramente con los *stents* recubiertos, pero también es apreciable, como en nuestro estudio, la aparición tardía de algunas reestenosis clínicas. En el intervalo de 1 a 3 años, la tasa de revascularización de la lesión tratada fue del 4,2% en el grupo de SR y del 1,7% en el convencional. Estos y nuestros resultados confirman la posibilidad de un proceso reestenótico más lento con estos *stents* pero, en todo caso, muy poco frecuente. Respecto a este estudio, es muy probable que las cifras de revascularización estén sobredimensionadas debido al seguimiento angiográfico. En la práctica clínica y en lesiones favorables, como las del RAVEL, es posible que el beneficio de los *stents* de fármacos sea considerablemente menor.

Cabe cuestionar que el 2% de nueva revascularización por reestenosis con un 3% de pacientes con angina estable en clase I-II al final del seguimiento sea un resultado espectacular en un grupo de pacientes con las características lesionales descritas. Ya hemos indicado en publicaciones previas las razones por las que en nuestro medio se recogen sistemáticamente tasas de revascularización menores, principalmente el seguimiento sólo clínico y no angiográfico y las características del entorno clínico<sup>22</sup>. En este estudio hemos constatado una vez más que los pacientes no remitidos están generalmente asintomáticos o, en un 3%, muy poco sintomáticos y con pruebas de isquemia negativas o levemente positivas a alta carga, lo cual no obliga al clínico a proceder de otra manera. Con estas mismas condiciones, las tasas de revascularización con los *stents* convencionales, aun con un perfil lesional no tan adverso, son significativamente mayores que las obtenidas con los *stents* recubiertos<sup>22</sup>.

### Limitaciones

Se trata de un estudio observacional en el que se describen los resultados obtenidos en un serie seleccionada, consecutiva, pero no aleatorizada de pacientes y, por tanto, carece de grupo control. La no determinación enzimática seriada posprocedimiento hace subestimar la real tasa de necrosis postangioplastia. Igualmente, no se ha realizado seguimiento angiográfico, lo cual sin duda hace subestimar la tasa de reestenosis. El limitado tamaño de la muestra impide elaborar conclusiones definitivas sobre la incidencia y las características de las trombosis tardías.

Con todo ello, en el estudio se evalúa exhaustivamente la evolución clínica a muy largo plazo de una serie amplia de pacientes tratados con SR sobre un perfil lesional inédito en los ensayos publicados y que refleja la siempre más dura y real evidencia de la práctica clínica.

### CONCLUSIONES

La evolución a largo plazo, 2 a 3 años, de los pacientes tratados con SR muestra aceptables tasas de trombosis, teniendo en cuenta el perfil lesional tratado, todas ellas tardías. La necesidad de revascularización sobre el segmento lesional tratado resulta significativamente baja. Sin duda, es necesario realizar estudios en series más amplias para asentar con mayor certeza estos hallazgos y especialmente para evaluar la incidencia y las características de las trombosis tardías.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. for the RAVEL study group. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346:1773-80.

2. Moses J, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. for the SIRIUS investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315-23.
3. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, García E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362:1093-9.
4. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. C-SIRIUS Investigators. 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;43:1110-5.
5. Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus eluting stents compared with conventional bare metal stent implantation in the «real world»: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004;109:190-5.
6. Ong AT, Serruys PW, Aoki J, Hoye A, Van Mieghem CA, Rodríguez-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;45:1135-41.
7. Ruiz-Nodar JM, Frutos A, Carrillo P, Morillas P, Valero R, Rodríguez JA, et al. Utilización del stent recubierto de rapamicina en la revascularización de lesiones complejas: estudio con seguimiento clínico y angiográfico. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:123-9.
8. De la Torre Hernández JM, Burgos V, González-Enríquez S, Cobo M, Zueco J, Figueroa A, et al. Stent liberador de rapamicina en el tratamiento de lesiones coronarias con alto riesgo de reestenosis. Seguimiento clínico a 6 meses de los primeros 100 pacientes. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:116-22.
9. Lozano I, Herrera C, Morís C, Gómez-Hospital JA, Rondán J, Iráculis E, et al. *Stent* liberador de fármacos en lesiones de tronco coronario izquierdo en pacientes no candidatos a revascularización quirúrgica. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:145-52.
10. Hoye A, Tanabe K, Lemos PA, Aoki J, Saia F, Arampatzis C, et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1954-8.
11. Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K, et al. Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry). *Am J Cardiol*. 2004;93:633-6.
12. Neumann FJ, Desmet W, Grube E, Brachmann J, Presbitero P, Rubartelli P, et al. Effectiveness and safety of sirolimus eluting stents in the treatment of restenosis after coronary stent placement. *Circulation*. 2005;111:2107-11.
13. 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;111:2326-9.
14. Fajadet J, Morice MC, Bode C, Parragan P, Serruys P, Wijns W, et al. Maintenance of long term clinical benefit with sirolimus eluting stents. Three year results of the RAVEL trial. *Circulation*. 2005;111:1040-4.
15. 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;109:701-5.
16. McFadden E, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong ATL, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364:1519-21.
17. Karvouni E, Korovesis S, Katritsis DG. Very late thrombosis after implantation of sirolimus eluting stent. *Heart*. 2005;91:e45
18. Bertrand OF, Rodes-Cabau J, Poirier P. Very late in stent restenosis (five years) presenting as an ST elevation acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2004;20:1481-3.
19. 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;293:2126-30.
20. Wang F, Stouffer GA, Waxman S, Uretsky BF. Late coronary stent thrombosis: early vs late stent thrombosis in the stents era. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;55:142-7.
21. Heller LI, Shemwell KC, Hug K. Late stent thrombosis in the absence of prior intracoronary brachytherapy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;53:23-8.
22. De la Torre Hernández JM, Sainz Laso F, Ruisánchez C, Zueco J, Figueroa A, Colman T. Tratamiento de lesiones con alto riesgo de reestenosis. Estudio comparativo en 300 pacientes del *stent* liberador de rapamicina, el *stent* con polímero liberador de paclitaxol y el *stent* convencional. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:262-9.