

Desenlaces Clínicos por Región Geográfica en Pacientes con Implante de Stent Liberador de Zotarolimus

Chaim Lotan¹, Ian T. Meredith², Ajay Jain³, Fausto Feres⁴, A. Firszt⁵, A. Frutos García⁶, Martin T. Rothman³

Heart Institute, Hadassah-Hebrew University Medical Centre¹, Jerusalem - Israel, MonashHeart Medical Centre, Monash University², Melbourne - Australia, The London Chest Hospital, Barts, and The London NHS Trust³, Londres - Reino Unido, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia⁴, São Paulo - Brasil, Instituto Nacional de Cirurgia Cardíaca⁵, Montevideo - Uruguay, Hospital de San Juan de Alicante⁶, Alicante - Espanha

Resumen

Fundamento: Las diferencias entre las regiones geográficas en relación con las características de pacientes y desenlaces, sobre todo en los síndromes coronarios agudos se ha demostrado en ensayos clínicos. Los desenlaces clínicos después de las intervenciones coronarias percutáneas con stent liberador de zotarolimus en una población real se analizaron a través del tiempo.

Objetivos: La influencia de la ubicación geográfica sobre los desenlaces clínicos con el stent liberador de zotarolimus se evaluó en tres regiones: Pacífico Asiático, Europa y América Latina.

Métodos: A total of 8,314 patients (6,572 Europe, 1,522 Asia Pacific, and 220 Latin America) were followed for 1 year; 2,116 of these (1,613, 316, and 187, respectively) were followed for 2 years. Patient and lesion characteristics, dual antiplatelet therapy, and clinical outcomes were compared between Latin America and the other regions.

Resultados: Los pacientes en América Latina tuvieron la mayor proporción de factores de riesgo e infarto de miocardio previo. Hubo un rápido descenso en el uso de la terapia antiplaquetaria en América Latina, el 44,9% en 6 meses para 22,5% en 1 año y 7,8% en 2 años (Europa: un 87,4%, un 61,5%, un 19,7%; Pacífico Asiático: un 82,4%, un 67,0%, un 45,7%, respectivamente). No hubo diferencias significativas entre América Latina y Europa o Pacífico Asiático para cualquier desenlace en cualquier momento. La incidencia de trombosis de stent probable y definitiva por el Academic Research Consortium fue baja ($\leq 1,2\%$) entre todos los pacientes en 1 año y 2 años.

Conclusiones: Los desenlaces clínicos fueron comparables entre los pacientes de América Latina y Europa, y América Latina y Pacífico Asiático, pese a los subgrupos clínicos menos favorables en América Latina, perfil de riesgo más elevado y menor uso acentuado de terapia antiplaquetaria doble con el tiempo. (Arq Bras Cardiol 2011;96(5):353-362)

Palabras clave: Stents farmacológicos, estudios multicéntricos, oclusión de injerto vascular, reestenosis coronaria, angioplastia transluminal percutánea coronaria.

Sumario

Resultados del Registro E-Five indican que la ubicación geográfica no afecta los desenlaces clínicos en pacientes tratados con stent liberador de zotarolimus. Los pacientes en América Latina tuvieron la mayor proporción de factores de riesgo e infarto de miocardio previo. La utilización de la terapia antiplaquetaria doble ha sufrido un rápido descenso en la América Latina, cuando comparado a Europa y el Pacífico Asiático para cualquier desenlace en cualquier punto del tiempo. La incidencia de trombosis de stent probable y definitiva por el Academic Research Consortium fue baja ($\leq 1,2\%$) entre todos los pacientes en 1 año y 2 años.

Introducción

Las diferencias internacionales con relación a características de pacientes y desenlace clínico se viene demostrando en pruebas

clínicas cardiovasculares, específicamente en la población con síndrome coronario agudo (SCA)^{1,2}. En estudios trombolíticos, pacientes en los Estados Unidos (EE.UU.) presentaron tendencia a menor tiempo de tratamiento, clase de Killip más baja y mayor proporción de infarto miocárdico (IM) inferior que pacientes no originarios de los EE.UU. En estudios que comparan a pacientes de América del Norte y Europa Oriental, los pacientes norteamericanos presentaban mayor tendencia a ser del sexo masculino y presentar menos comorbilidades, incluido hipertensión, angina, insuficiencia cardíaca y hallazgos electrocardiográficos anormales, cuando comparados a aquellos originarios de Europa Oriental. Diversos estudios sobre el IM con elevación del segmento ST demostraron mayores tasas de mortalidad en otros países que no los EE.UU., cuando comparados a estos, particularmente en América Latina (AL)¹.

Pocos datos están disponibles sobre las diferencias internacionales en el uso de stents farmacológicos. Austin et al³ demostraron una amplia variación en la aplicación de stents farmacológicos en cuatro países diferentes (EE. UU., Canadá, Reino Unido y Bélgica), pero no reportaron diferencias en relación con las características de los pacientes o desenlaces clínicos.

Correspondencia: Chaim Lotan •

Kiryat Hadassah - P.O.B. 12000 - 91120 - Jerusalem - Israel
E-mail: lotan@hadassah.org.il

Artículo recibido en 26/08/10; revisado recibido en 26/08/10; aceptado en 04/10/10.

El Registro E-Five, un gran registro prospectivo, no randomizado, multicéntrico e internacional, evaluó la seguridad y la eficacia del *stent* liberador de Zotarolimus Endeavor (ZES; Medtronic CardioVascular, Santa Rosa, California, EE.UU.) en pacientes reales con enfermedad arterial coronaria sintomática sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP)⁴. El tamaño de esta cohorte global suministra una oportunidad única de explorar la existencia de diferencias geográficas y si dichas diferencias pueden influenciar los desenlaces clínicos en pacientes sometidos a ICP e implantación de *stent* fuera de los límites de un estudio clínico. Además de esto, esta cohorte permite el análisis de diferentes prácticas, bajo una perspectiva geográfica, con relación al uso de terapia antiplaquetaria doble (DAPT) y si hay cualquier impacto clínico.

Métodos

Diseño y objetivo del estudio

El Registro E-Five es un registro prospectivo, no randomizado, multicéntrico, conducido en 37 países alrededor del mundo. Para este estudio, hemos elegido a tres regiones - Pacífico Asiático (PA), Unión Europea (EU) y América Latina (AL) - con base en la ubicación física. Ningún intento se llevó a cabo para asegurar la igualdad entre el número de pacientes incluidos en cada región o entre países-miembros. Un total de 8.314 pacientes adultos incluidos en el estudio, que contó con la participación de 118 centros, fue seguido por un año. Adicionalmente, un subgrupo de 2.116 pacientes de 26 centros fue seguido por dos años. Estos centros se seleccionaron con base en la inclusión y disposición en continuar el seguimiento. Los desenlaces se evaluaron tras 1 año y otros dos después de años para las respectivas cohortes.

Los análisis se llevaron a cabo para determinar las diferencias en las características demográficas y basales entre pacientes de cada región y la potencial influencia de estas diferencias sobre los desenlaces clínicos, incluidos eventos cardíacos adversos mayores (MACE), muerte cardíaca, IM, revascularización de la lesión tratada (RLT), revascularización del vaso tratado (RVT) y la incidencia de trombosis de *stent* probable y definitiva, de acuerdo con la definición del *Academic Research Consortium* (ARC)⁵.

Población del estudio y protocolo

El Registro E-Five contiene datos de los pacientes adultos sometidos a ICP de un solo vaso o multivaso. Los pacientes elegibles tenían lesiones tratadas apropiadas para la intervención con *stent*. Los detalles del protocolo de estudio se registraron anteriormente⁴.

Todos los pacientes completaron las visitas de seguimiento al alta hospitalaria, 30 días, 6 meses y 1 año y los centros seleccionados con seguimiento de pacientes por hasta 2 años (Figura 1). Visitas clínicas fueron el modo preferido de seguimiento, aunque se permitieran llamadas telefónicas.

Los países de la región de América Latina son Brasil, Chile, México y Uruguay. La región PA incluyó Australia, China, Hong Kong, India, Corea, Malasia, Nueva Zelanda, Singapur y Tailandia. La región de la UE incluyó a Austria,

Bélgica, Bulgaria, República Checa, Egipto, Estonia, Finlandia, Alemania, Grecia, Hungría, Israel, Italia, Letonia, Países Bajos, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Serbia, Eslovaquia, España, Suiza, Turquía y el Reino Unido.

Este estudio se realizó bajo las normas éticas de la Declaración de Helsinki. Antes de comenzar la investigación en cualquiera de los sitios de estudio, el mismo aprobado por un comité de ética médica para proteger a los seres humanos, según las necesidades regionales. El consentimiento informado se obtuvo de todos los pacientes.

Descripción del dispositivo

El Endeavor ZES (Medtronic) se compone de un *stent* recubierto de aleación de cobalto con el exterior del polímero, el liberador del medicamento antiproliferativo zotarolimus (10 $\mu\text{g}/\text{mm}$ de longitud del *stent*). La elución de zotarolimus está diseñada para inhibir la proliferación de células musculares lisas; el recubrimiento de polímero fosforilcolina está diseñado para simular los hematíes, de tal modo que imitan la membrana celular natural⁶. Estas características se proyectaron para reducir la respuesta biológica típica al implante de un dispositivo y aumentar la seguridad a largo plazo. El ZES está disponible en diámetros de 2,25 mm a 4,0 mm y longitudes de 8 mm a 30 mm.

Recopilación y gestión de datos

La captura de datos electrónicos a través de formularios basados en la web se completó en todos los sitios de estudio. Para garantizar el control de calidad, el control aleatorio de los sitios de estudio se llevó a cabo en rangos pre-especificados. Aproximadamente el 10% de los datos del estudio fueron revisados para monitorear su cumplimiento y para asegurar informes precisos de los hechos, así como la exactitud de los datos.

Los datos designados para la recogida basal incluyeron criterios de elegibilidad, las características demográficas, los factores de riesgo cardíaco, el estado cardíaca actual, las características de la lesión y los resultados de la angiografía del pre procedimiento. Los investigadores realizaron un examen visual de la lesión para estimar sus características.

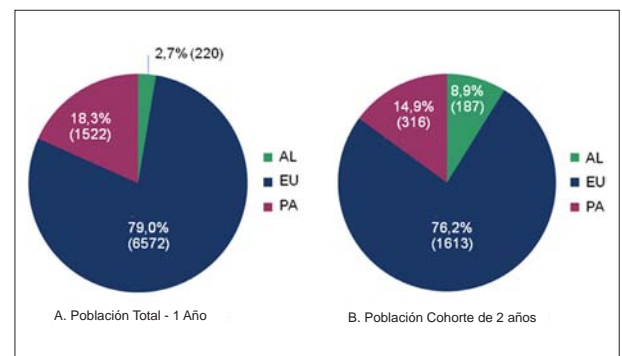


Fig. 1 - Distribución de los pacientes por región por los años 1 y 2 para (A) todos los pacientes incluidos en el Registro E-Five y (B) el subgrupo de pacientes seguidos durante 2 años. AL - región de América Latina; EU - región de Europa; PA - región del Pacífico Asiático.

Desenlaces clínicos documentados comparados entre las regiones incluyeron MACE, muerte, muerte cardíaca, IM, RLT, RVT, RVT (lesión no tratadas) y falla del vaso tratado (FVT). El uso de la medicación antiplaquetaria se documentó después de 30 días, 6 meses y 1 año para todos los pacientes y después de 2 años para los incluidos en la cohorte de 2 años.

Eventos como MACE y la trombosis del *stent* fueron revisados por un comité central de eventos clínicos (Cardialysis, Rotterdam, Países Bajos). Eventos de trombosis del *stent* se evaluaron utilizando las definiciones del *Academic Research Consortium*. La gestión de datos para este estudio y el monitoreo del estudio realizado por el equipo de Medtronic CardioVascular o la organización de investigación contratada, designada por la Medtronic.

Desenlaces del estudio

El desenlace primario para el Registro E-Five general fue la tasa de MACE, definida como muerte, IM (Onda Q y sin onda Q), cirugía de revascularización de emergencia o RLT (repetición de ICP o cirugía de revascularización de miocardio [CRM]) en un año.

Presentamos los desenlaces clínicos de MACE aquí, muerte por todas las causas, muerte cardíaca, IM, RLT, RVT y FVT después de 1 año y 2 años de seguimiento para cada una de las tres regiones. Las tasas de trombosis del *stent* probable y definitiva por parte del ARC fueron analizadas para eventos precoces (0 a 30 días), tardíos (31 a 365 días) y muy tardíos (366 a 730 días).

Análisis estadísticos

Las características de los pacientes, las lesiones y los procedimientos se registraron en cada sitio de estudio y se resumen por región para la población general en un año y para la cohorte de seguimiento a largo plazo en dos años. Los porcentajes se describen para las variables categóricas y medias y desviaciones estándar para variables continuas. El tratamiento antiplaquetario se detalló en 30 días, 6 meses y 1 año para todos los pacientes y 2 años para la cohorte menor. Todos los desenlaces clínicos (incluidos MACE, muerte por todas las causas, muerte por complicaciones cardíacas, IM, RLT, RVT, FVT y trombosis de *stent* probable y definitiva definidas por el ARC) se han compilado por región para todos los pacientes disponibles en los momentos 1 año y 2 años. Aunque la región de América Latina tuvo el menor número de pacientes, que representó una población especial de pacientes con mayor factor de riesgo cardíaco y mayor tasa de IM previos, pero la menor duración de la utilización de uso de DAPT; así que utilizamos esta región como el comparador de referencia para las otras dos regiones.

Las variables basales se compararon como se sigue: una prueba *t* bilateral se utilizó para calcular los valores de *p* para las variables continuas y la prueba Exacta de Fisher se utilizó para determinar los valores de *p* para las variables categóricas. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Para hacer el ajuste por diferencias en las características basales en las cohortes de 1 año y 2 años, los desenlaces

clínicos en 1 año y 2 años se compararon de la siguiente manera: los valores de *p* estaban basados en la regresión logística ajustada por las puntuaciones de propensión, que se calcularon utilizando las variables basales a continuación: edad, sexo, MI previo, angioplastia coronaria transluminal percutánea previa, CRM previa, diabetes, infarto agudo de miocardio (< 72 horas), hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, arteria descendente anterior izquierda (vs arteria descendente anterior no izquierda), clase B2/C (vs clase A/B1), longitud de lesión ≥ 27 mm (si cualquier lesión sea ≥ 27 mm, vs < 27 mm) y diámetro del vaso de referencia $> 3,5$ mm (si cualquier lesión sea $> 3,5$ mm, vs $\leq 3,5$ mm).

El Registro E-Five es financiado por Medtronic Bakken Research Center, Medtronic CardioVascular, Maastricht, Países Bajos.

Resultados

Datos demográficos de los pacientes y características de las lesiones

Población general - El promedio de edad de todos los pacientes incluidos en el Registro E-Five era de 63,3 años. Pacientes de la EU en la región eran mayores que los pacientes en el área de AL (64,2 vs 61,3 años, $p < 0,001$) y los pacientes en la región AL eran mayores que los de la no región PA, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (61,3 vs 59,9 años) (Tabla 1). La mayoría de los pacientes en todas las regiones era del sexo masculino: EU, el 76,8%; PA el 77,1%; y AL, el 70,0%. Las comorbilidades más frecuentes eran hipercolesterolemia e hipertensión. La prevalencia de hipercolesterolemia era significativamente más alta en la región AL que en la EU (75,0% vs 66,3%, $p = 0,007$) y PA (75,0% vs 47,6%, $p < 0,001$). La prevalencia de hipertensión era significativamente mayor en la región AL que en la PA (76,4% vs 63,0%, $p < 0,001$) o EU (76,4% vs 69,6%, $p = 0,036$). La tasa de IM previo también era más alta en la región AL que en la EU (47,3% vs 31,8%, $p < 0,001$) y PA (47,3% vs 31,5%, $p < 0,001$), así como la tasa de CRM previa (AL vs EU: 10,0% vs 8,3%, $p = 0,384$; AL vs PA, 10,0% vs 4,0%, $p < 0,001$). La prevalencia de diabetes mellitus era más consistente entre las regiones, con aproximadamente un tercio de los pacientes afectados: AL, PA 34,5%, 37,4% y los EU, el 31,6% ($p = NS$ para AL vs EU y AL vs PA).

La localización de los vasos tratados presentó variación entre las regiones y está detallada en la Tabla 1. El diámetro del vaso de referencia era similar para pacientes en las regiones AL y PA, pero menor para los pacientes de la región EU. Hubo una tasa significativamente menor de lesiones de clase C (sistema *American College of Cardiology/American Heart Association*) en la región AL, en comparación con las regiones EU (10,7% vs 24,5%, $p < 0,001$) y PA (10,7% vs 30,2%, $p < 0,001$).

Cohorte de 2 años - Los datos de base demográfica para este subgrupo de pacientes seguidos durante 2 años era similar a los datos para la población general (Tabla 2). Pacientes de la región AL eran significativamente más jóvenes que los pacientes de la región EU (61,3 vs 63,2 años, $p = 0,02$), pero significativamente más viejos que los pacientes de la región PA (61,3 vs 56,7 años, $p < 0,001$). En la cohorte de 2 años, había un número significativamente menor de

Tabla 1 – Paciente y lesión característica por región en la población general (1-año)

	AL n = 220, 291 lesiones	EU n = 6.572, 8.117 lesiones	Valor de p AL vs EU	AL n = 220, 291 lesiones	PA n = 1.522, 1.931 lesiones	Valor de p AL vs AP
Edad - años (media ± DE)	61,3±11,03	64,2±10,93	<0,001	61,3±11,03	59,9±10,92	0,073
Sexo masculino - %	70,0	76,8	0,023	70,0	77,1	0,027
IM anterior - %	47,3	31,8	<0,001	47,3	31,5	<0,001
ICP anterior - %	26,8	27,8	0,818	26,8	14,5	<0,001
RM anterior - %	10,0	8,3	0,384	10,0	4,0	<0,001
Fumador actual - %	22,3	23,6	0,687	22,3	18,3	0,167
Hipercolesterolemia - %	75,0	66,3	0,007	75,0	47,6	<0,001
Hipertensión - %	76,4	69,6	0,036	76,4	63,0	<0,001
Diabetes mellitus - %	34,5	31,6	0,377	34,5	37,4	0,455
Insulinodependiente	5,0	9,2	0,031	5,0	4,3	0,597
No insulinodependiente	29,5	22,4	0,014	29,5	33,1	0,318
Angina inestable - %	41,8	32,0	0,003	41,8	41,1	0,826
Localización de la lesión tratada - %			0,027			0,051
Arteria descendente anterior izquierda	44,0	45,7		44,0	50,6	
Arteria circunfleja izquierda	18,6	22,5		18,6	20,5	
Arteria coronaria derecha	35,4	27,8		35,4	26,9	
Arteria coronaria izquierda	1,4	2,1		1,4	1,1	
Ponte de vena safena	0,7	1,9		0,7	0,9	
Diámetro del vaso de referencia - mm (media ± DE)	2,99 ± 0,42	2,92 ± 0,47	0,009	2,99 ± 0,42	2,97 ± 0,45	0,480
Longitud de la lesión - mm (media ± DE)	17,31 ± 9,07	18,22 ± 10,64	0,096	17,31 ± 9,07	19,92 ± 10,57	<0,001
Clase da lesión - %						
Lesión tipo B2	54,6	35,6	<0,001	54,6	29,8	<0,001
Lesión tipo C	10,7	24,5	<0,001	10,7	30,2	<0,001

AL - región de América Latina; EU - región de Europa; AP - región de Pacífico Asiático; IM - infarto de miocardio; ICP - intervención coronaria percutánea; RM - revascularización miocárdica; DE - desviación-estándar.

individuos del sexo masculino en la región AL que en la PA (69,0% vs 83,5%, $p < 0,001$) y EU (69,0% vs 77,1%, $p = 0,018$). La región AL también presentaba las mayores tasas de factores de riesgo cardíaco comunes, incluidos hipertensión, hipercolesterolemia, IM previo, CRM previa, angina inestable y diabetes, cuando comparada con las otras dos regiones.

Las características de la lesión en la cohorte de 2 años fueron similares a las observadas en las pacientes de la población general de 1 año. La ubicación del vaso, la longitud de la lesión y la proporción de lesiones B2 y C eran todas significativamente diferentes entre las regiones AL y EU y entre AL y PA (Tabla 2). Los pacientes de la región AL tenían la mayor probabilidad de presentar lesiones clase B2 que pacientes de PA (54,5% vs 27,6%, $p < 0,001$) y EU (54,5% vs 36,7%, $p < 0,001$) y significativamente menor probabilidad de presentar lesiones clase C que los pacientes de la región PA (10,3% vs 37,2%, $p < 0,001$) y EU (10,3% vs 25,9%, $p < 0,001$). El diámetro del vaso de referencia era similar entre las regiones AL, EU y PA, mientras que

la longitud de la lesión era nuevamente más corta en la región AL ($16,94 \pm 8,46$ mm), cuando comparada con las regiones EU ($18,85 \pm 10,72$ mm, $p = 0,001$) y PA ($21,75 \pm 11,01$ mm, $p < 0,001$).

Terapia antiplaquetaria

La terapia antiplaquetario posprocedimiento, que se basaba en la práctica clínica estándar, era común en todas las regiones. Aunque la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo aspirina durante el período de seguimiento de dos años, las tasas de uso de la terapia antiplaquetaria doble (DAPT) disminuyó significativamente con el tiempo (Tabla 3). En particular, la disminución más grande y más rápido en el uso de DAPT observó en los pacientes de la región de AL a los 6 meses, el 44,9% de los pacientes de la región AL estaban recibiendo DAPT, mientras que el 87,4% de los pacientes en la región EU y el 82,4% dos pacientes en la región PA continuaban a

Tabla 2 - Características de los pacientes y las lesiones por región en la cohorte de 2 años

	AL n = 187, 253 lesiones	EU n = 1.613, 2.006 lesiones	Valor de p AL vs EU	AL n = 187, 253 lesiones	AP n = 316, 355 lesiones	Valor de p AL vs PA
Edad - años (media ± DE)	61,25±11,15	63,19±10,74	0,020	61,25±11,15	56,72±10,44	<0,001
Sexo masculino - %	69,0	77,1	0,018	69,0	83,5	<0,001
IM anterior - %	47,1	34,8	0,001	47,1	30,4	<0,001
ICP anterior - %	28,3	26,6	0,602	28,3	9,2	<0,001
RM anterior - %	10,2	7,3	0,186	10,2	2,8	<0,001
Fumador actual - %	21,4	23,9	0,468	21,4	22,2	0,911
Hipercolesterolemia - %	76,5	66,9	0,008	76,5	55,1	<0,001
Hipertensión - %	77,0	70,0	0,051	77,0	63,0	0,001
Diabetes - %	36,4	28,1	0,021	36,4	36,1	1,000
Insulinodependiente	5,9	8,5	0,261	5,9	5,1	0,687
No insulinodependiente	30,5	19,7	<0,001	30,5	31,0	0,921
Angina inestable - %	44,9	25,9	<0,001	44,9	37,0	0,090
Localización de la lesión-tratada - %			0,035			<0,001
Arteria descendente anterior izquierda	45,5	47,2		45,5	63,7	
Arteria circunfleja izquierda	17,0	22,5		17,0	13,5	
Arteria coronaria derecha	36,0	27,5		36,0	20,0	
Arteria coronaria principal izquierda	0,8	1,3		0,8	1,1	
Puente de vena safena	0,8	1,6		0,8	1,7	
Diámetro del vaso de referencia - mm	2,98±0,40	2,91±0,47	0,021	2,98±0,40	3,00±0,43	0,563
Longitud de la lesión - mm	16,94±8,46	18,85±10,72	0,001	16,94±8,46	21,75±11,01	<0,001
Clase de la lesión - %						
Lesión Tipo B2	54,5	36,7	<0,001	54,5	27,6	<0,001
Lesión Tipo C	10,3	25,9	<0,001	10,3	37,2	<0,001

AL - región de América Latina; EU - región de Europa; AP - región de Pacífico Asiático; IM - infarto de miocardio; ICP - intervención coronaria percutánea; RM - revascularización miocárdica; DE - desviación-estándar.

recibir DAPT. Después de un año, sólo el 22,5% de todos los pacientes de AL estaban aún en uso de DAPT, en comparación con el 61,5% de los pacientes en la región de EU y un 67,0% de los pacientes en la región de PA. Entre los pacientes seguidos durante dos años, el uso de DAPT disminuyó para un 7,8% en la región AL, un 19,7% en la EU y un 45,7% en la PA tras 2 años (Figura 2).

Desenlaces clínicos

Desenlaces generales tras 1 año – No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los desenlaces clínicos después de un año entre las regiones de AL, EU o PA (Tabla 3). La tasa de 1 año de MACE fue del 4,3% para la región de AL, el 6,2% para PA y 7,9% para EU (p = NS para ambos AL vs EU y AL vs, PA). No hubo eventos de IM en la región AL y tasas de sólo el 1,6% en la región EU y el un 1,9% en la PA (p = NS para AL vs EU y AL vs PA). La muerte cardiaca e IM fueron estadísticamente diferentes para AL, en comparación con PA (0,5% vs 3,5%, p = 0,039), pero no para AL en comparación con EU. Las tasas de trombosis del *stent*, probable y definitiva, definidas

por el ARC precoz (0 a 30 días) y tardía (31 a 365 días) fueron bajas en todas las regiones y, de nuevo, no hubo diferencias significativas entre las regiones de AL, EU y PA. No hubo trombosis del *stent* probable y definitiva por el ARC tardía en la región AL, en comparación con una tasa de 0,5% en la región EU (p = 0,977) y el 0,2% en la PA en el mismo momento (p = 0,968).

Desenlaces en la cohorte de 2 años – Similar a los resultados de la cohorte general del Registro E-Five, seguida por un año, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces clínicos en la región en comparación con AL y a la EU o PA tras 2 años de seguimiento (Tabla 4). Las tasas de MACE, después de 2 años fueron del 6,3% en la región AL, el 4,5% y el 9,5% en la presión arterial en los EU. En todos los importantes endpoints cardíacos, los desenlaces y las tasas de prevalencia a los 2 años fueron similares a las observadas en un año. Las tasas de RVT fueron similares en las regiones AL y EU (6,8% vs 6,6%, p = 0,795); sin embargo, la tasa de RVT fueron más bajas en la región PA en la AL, aunque la diferencia no ha alcanzado la significancia estadística

Tabla 3 – Desenlaces del Registro E-Five por región en la población general (1-año)

	AL n = 220	EU n = 6.572	Valor de p* AL vs EU	AL n = 220	PA n = 1.522	Valor de p* AL vs PA
MACE - %	4,3	7,9	0,062	4,3	6,2	0,187
Muerte - %						
Todas	0,5	2,5	0,151	0,5	2,6	0,067
Cardiaca	0,5	1,7	0,295	0,5	1,9	0,159
IM (todas) - %	0,0	1,6	0,981	0,0	1,9	0,954
Muerte (cardiaca) + IM (todas) - %	0,5	3,0	0,085	0,5	3,5	0,039
ARC definitiva/probable trombosis de <i>stent</i> , %	0,0	1,2	0,976	0,0	1,1	0,965
0 a 30 días	0,0	0,7	0,980	0,0	0,9	0,969
31 a 365 días	0,0	0,5	0,977	0,0	0,2	0,968
RLT - %	3,8	4,9	0,362	3,8	2,5	0,473
RVT (no-LT) - %	0,9	0,7	0,930	0,9	0,3	0,535
RLT - %	4,7	5,5	0,489	4,7	2,7	0,282
FVT - %	5,2	7,7	0,178	5,2	5,6	0,563

AL - región de América Latina, EU - región de Europa, PA - región de Pacífico Asiático; MACE - evento cardíaco adverso mayor; IM - infarto de miocardio; ARC - Consorcio de Investigación Académica (Academic Research Consortium), RLT revascularización de la lesión tratada; RVT - revascularización del vaso tratado; LT - lesión tratada; FVT - falla en el vaso tratado. * Los valores de P se calcularon mediante regresión logística ajustada para las puntuaciones de propensión, que se calcularon utilizando las variables basales siguientes: edad, sexo, IM anterior, angioplastia transluminal percutánea previa, cirugía de revascularización anterior, diabetes, infarto agudo de miocardio (<72 horas), hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, arteria descendente anterior izquierda (vs arteria descendente anterior no izquierda), clase B2/C (vs Clase A/B1), longitud de la lesión ≥ 27 mm (si cualquier lesión fuera ≥ 27 mm, vs < 27 mm), diámetro del vaso de referencia > 3,5 mm (si cualquier lesión fuera > 3,5 mm, vs $\leq 3,5$ mm).

Tabla 4 - Desenlaces del Registro E-Five por región en la cohorte de 2 años.

	AL n = 187	EU n = 1.613	Valor de p* AL vs EU	AL n = 187	PA n = 316	Valor de p* AL vs PA
MACE - %	6,3	9,5	0,124	6,3	4,5	0,503
Muerte - %						
Todas	0,6	3,3	0,076	0,6	2,3	0,145
Cardiaca	0,6	1,6	0,365	0,6	1,6	0,242
IM (todas) - %	0,6	1,7	0,228	0,6	1,0	0,785
Muerte (cardiaca) + IM (todos) - %	1,1	3,1	0,168	1,1	2,3	0,329
ARC definitivo/probable trombosis de <i>stent</i> - %	0,0	0,9	0,972	0,0	0,3	0,947
0 a 30 días	0,0	0,6	0,965	0,0	0,3	0,947
31 a 365 días	0,0	0,2	0,967	0,0	0,0	N / A
366 a 730 días	0,0	0,1	0,975	0,0	0,0	N / A
RLT - %	5,1	5,7	0,545	5,1	1,9	0,150
RVT (no-LT) - %	1,7	1,1	0,848	1,7	0,0	0,945
RVT - %	6,8	6,6	0,795	6,8	1,9	0,052
FVT - %	8,0	8,7	0,581	8,0	3,9	0,143

AL - región de América Latina, EU - región de Europa, PA - región de Pacífico Asiático; MACE - evento cardíaco adverso mayor; IM - infarto de miocardio; ARC - Consorcio de Investigación Académica (Academic Research Consortium), RLT revascularización de la lesión tratada; RVT - revascularización del vaso tratado; LT - lesión tratada; FVT - falla en el vaso tratado. * Los valores de P se calcularon mediante regresión logística ajustada para las puntuaciones de propensión, que se calcularon utilizando las variables basales siguientes: edad, sexo, IM anterior, angioplastia coronaria transluminal percutánea anterior, cirugía de revascularización de miocardio anterior, diabetes, IAM (< 72 horas), hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, arteria descendente anterior izquierda (vs arteria descendente anterior no izquierda), clase B2/C (vs A/B1), longitud de lesión ≥ 27 mm (si cualquier lesión sea ≥ 27 mm, vs < 27 mm), diámetro del vaso de referencia > 3,5 mm (si cualquier lesión sea > 3,5 mm, vs $\leq 3,5$ mm).

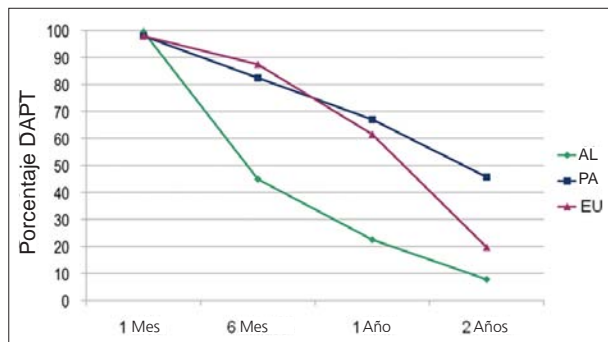


Fig. 2- El uso de la terapia antiplaquetaria doble (DAPT) por región en 30 días, 6 meses, 1 año y 2 años. AL - región de América Latina; EU - región de Europa; PA - región del Pacífico Asiático.

(6,8% vs 1,9%, $p = 0,052$). No hubo trombosis de *stent* probable y definitiva definidas por el ARC muy tardía (366 a 730 días) en la región AL o PA en la cohorte de 2 años y solamente 2 casos (0,1%) en la región EU.

Discusión

El desenlace primario de MACE a los 12 meses y el desenlace secundario de MACE en la cohorte de 2 años, además de muerte cardíaca, IM, RLT, RVT y trombosis de *stent*, probable y definitiva en los mismos momentos, fueron similares entre las regiones AL y EU y entre las regiones AL y PA, pese a la considerable variación en los factores de riesgo cardíaco, características de lesión y uso de DAPT. Después de un año, la tasa más baja de MACE se observó en la AL, a pesar de que esta región tuvo la tasa más baja de uso de DAPT en ese momento. En la cohorte de 2 años, la menor tasa de MACE fue observada en la región PA. Los pacientes en la región AL presentaban una mayor incidencia de IM previo, angina inestable y revascularización previa (ICP y CRM) y mayores tasas de hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes. Es posible que pacientes con una mayor incidencia de factores de riesgo cardíaco hayan recibido tratamientos secundarios preventivos más rigurosos, aunque estos datos no están disponibles para su análisis.

Dentro del Registro E-Five, los eventos de trombosis de *stent* fueron otorgados para confirmar los desenlaces por protocolo y establecidos por ARC. Como descrito anteriormente⁴, la ocurrencia de trombosis del *stent* probable y definitiva establecida por el ARC fueron más comunes precozmente (0 a 30 días) que tardíamente (31 a 365 días). Lo mismo se observó con relación al subgrupo de pacientes seguido durante 2 años para todas las regiones, con muy bajas tasas de trombosis de *stent* probable y definitiva establecidas por el ARC que se informa. La interrupción temprana de la DAPT puede estar relacionada con un mayor riesgo de trombosis de *stent*⁷ y la duración ideal de DAPT que es segura y efectiva en la reducción de trombosis tardía del *stent* sigue siendo una cuestión importante que debe ser respondida^{8,9}. Pese a las bajas tasas de uso prolongado de aquellas descritas en las otras dos regiones. Los pacientes de la región AL presentaban lesiones más cortas y menos complejas, lo que puede disminuir el riesgo de trombosis de *stent*⁷. Todavía no

está claro como estos múltiples factores (interrupción precoz de la DAPT, lesiones menos complejas y un número más grande de comorbilidades) pueden haber interactuado e influido el riesgo de trombosis de *stent*. Este hallazgo necesita ser investigado en futuros estudios.

Curiosamente, en los ensayos clínicos prospectivos en curso se están evaluando la duración ideal de DAPT. Uno de estos estudios es el estudio OPTIMIZE para ZES, que randomizó a 3.120 pacientes para 3 meses *versus* 12 meses de DAPT y relatará sus desenlaces de 1 año con relación a la muerte, IM, derrame, sangrado mayor y trombosis del *stent* establecida por ARC⁹.

En contraste con estos hallazgos, otros análisis de la variación internacional han mostrado diferencias en los desenlaces clínicos por regiones geográficas. En el estudio *Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy* (PURSUIT), la inclusión en AL era un predictor independiente de mortalidad en 30 días (*odds ratio* (OR): 2,42 IC95%; 1,60 a 3,67) y 6 meses (OR: 2,5 IC95%; 1,8-3,4)¹⁰. Este hallazgo se observó aun tras el ajuste para las diferencias en el riesgo basal, sugiriendo que las diferencias en desenlace pueden haber sido causadas por estándares más conservadores de práctica clínica (por ej., menor uso de terapias basadas en evidencia para infarto agudo de miocardio, menor y más tardío uso de procedimientos de revascularización y menor uso de manejo invasivo, tal como angiografía).

Otros estudios de SCA también reportaron una mortalidad significativamente más alta entre pacientes inscritos en los centros de la región AL. En estos estudios, la mortalidad varió de un 10,4% a un 12,4% en la región AL, en comparación con el 5,7% al 7,8% en los EE.UU. y Europa¹. Una de las hipótesis que se tuvo en cuenta es que las bajas tasas de angiografía coronaria y revascularización puedan explicar estas diferencias observadas en el desenlace clínico¹.

Cabe señalar, sin embargo, que Cardoso et al¹¹ evaluaron el uso de *stents* farmacológicos en Brasil de 2000 a 2005 y observaron un aumento progresivo en el uso (de un 0,14% a un 14%) y, a partir de 2001, un aumento en las tasas de éxito (de un 96,58% a un 99,56%) y una disminución en las tasas de mortalidad hospitalaria (un 1,59% a un 0,21%).

Nuestros hallazgos del Registro E-Five de que la utilización de DAPT fue la más baja en la región AL son consistentes con otros reportes. En el estudio PURSUIT, los pacientes en la región AL presentaban una probabilidad significativamente menor de recibir ticlopidina, heparina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, betabloqueantes, agentes orales hipolipemiantes y nitratos orales durante su estancia en el hospital. También recibieron menos prescripciones de medicamentos después del alta hospitalaria basada en la evidencia, incluyendo agentes antiplaquetarios, betabloqueantes, agentes hipolipemiantes y nitratos orales¹⁰.

No está claro por qué alguna diferencia en los resultados clínicos se observó en el grupo AL en el Registro E-Five. Es posible que haya menos oportunidades para la variación en la práctica de la ICP e implantación de un *stent* en comparación con el manejo de SCA, donde se observaron diferencias. Es también admisible que los centros de la

región AL en E-Five tuvieran más experiencia clínica que los participantes locales de los estudios de SCA, de forma que las variaciones en la práctica que podrían haber influido en el desenlace fueron mínimas. Por último, los pacientes incluidos en el E-Five pueden haber mostrado un menor riesgo de eventos que los pacientes en los estudios de SCA, lo que reduce la probabilidad de que una diferencia de eventos clínicos puede haber sido observada.

Limitaciones

Cabe señalar que el diseño original o el poder de este estudio no son adecuados para la evaluación de los subgrupos regionales. Las regiones de AL y PA juntas tienen menos pacientes que la región EU y pueden no ser representativas de todos los pacientes que se presentan para la implantación del *stent* liberador de fármaco en estas regiones. En nuestro análisis, aunque se hicieron ajustes para las diferencias basales en las pruebas de comparación de desenlaces entre las regiones, otros factores relacionados con los pacientes que no fueron considerados pueden haber afectado a los resultados, independientemente de la región geográfica. La cohorte de pacientes de 2 años es un subgrupo de la población general del E-Five; así, comparaciones formales de características basales de los pacientes y las lesiones para los dos grupos no son apropiadas, aunque de todos modos importante, para mostrar las similitudes generales de los grupos de pacientes en 1 y 2 años. Por último, teniendo en cuenta que el seguimiento se puede hacer a través de contacto telefónico, una amplia gama de informaciones sobre las terapias médicas e intervenciones específicas para cada región no estaban disponibles.

Conclusión

Resultados regionales del Registro E-Five sugieren que, a pesar de las diferencias en las características de los pacientes y las lesiones y el uso de DAPT entre diferentes zonas geográficas, los desenlaces, incluidas las tasas de MACE, muerte cardíaca, IM y trombosis de *stent* probable y definitiva establecida por el ARC, son similares. Aunque el uso de DAPT en regiones AL haya sido inferior al 50% de uso en otras áreas, esto no se ha traducido en un incremento de las tasas de MACE

o trombosis tardía de *stent*. Otros desenlaces cardíacos y de las lesiones en 1 año y 2 años fueron comparables entre las regiones de AL y de la EU y PA.

Estos datos sugieren que las diferencias considerables en la complejidad de la lesión y las condiciones comorbilidad en diversas regiones demográficas no se traducen en diferencias en los desenlaces tras la ICP. Puede ser que los riesgos de la interrupción prematura de la DAPT se mitiguen parcialmente a través de la anatomía de las lesiones más sencillas. Estos resultados brindan evidencia de la seguridad y la eficacia del Endeavor ZES en pacientes reales, a pesar de las diferencias potenciales en cuanto a los pacientes, las lesiones y prácticas entre las grandes regiones demográficas.

Potencial Conflicto de Intereses

Chaim Lotan contribuyó como consultor para Angio Score Ltd. e Medtronic CardioVascular. Ian T. Meredith contribuyó como consejero para Boston Scientific y Medtronic CardioVascular. Fausto Feres cobró por las ponencias de la Medtronic CardioVascular, Terumo y Sanofi-Aventis. A. Frutos García recibió una ayuda financiera de Abbott Vascular, Medtronic CardioVascular y Boston Scientific. Martin T. Rothman contribuyó como consultor de la Abbott Vascular, Cordis Corporation, JenaValve Technology GmbH, Lombard Medical Technologies PLC, Medtronic CardioVascular y Volcano Corporation. Recibió una beca para investigación de la Abbott Vascular, Boston Scientific, CardioBridge GmbH, Cordis Corporation y Medtronic CardioVascular y desde que ese artículo se escribió, se convirtió en el Vicepresidente del Medical Affairs, Coronary and Peripheral Division, Medtronic CardioVascular.

Fuentes de Financiación

Medtronic Bakken Research Center, Medtronic CardioVascular, Maastricht y The Netherlands financiaron el presente estudio.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

- O'Shea JC, Califf RM. International differences in cardiovascular clinical trials. *Am Heart J*. 2001;141(5):866-74.
- Chang WC, Midodzi WK, Westerhout CM, Boersma E, Cooper J, Barnathan ES, et al. Are international differences in the outcomes of acute coronary syndromes apparent or real? A multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(5):427-33.
- Austin D, Oldroyd KG, Holmes DR Jr, Rihal CS, Galbraith PD, Ghali WA, et al. Drug-eluting stents: a study of international practice. *Am Heart J*. 2009;158(4):576-84.
- Lotan C, Meredith IT, Mauri L, Liu M, Rothman MT, for the E-Five Investigators. Safety and effectiveness of the Endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice: 12-month data from the E-Five registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(12):1227-35.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al; for the Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
- Burke SE, Kuntz RE, Schwartz LB. Zotarolimus (ABT-578) eluting stents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2006;58(3):437-46.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30.
- Waksman R, Buch AN, Torguson R, Xue Z, Smith K, Javaid A, et al; for the REWARDS Registry. Long-term clinical outcomes and thrombosis rates of sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in an unselected population with coronary artery disease (REWARDS registry). *Am J Cardiol*. 2007;100(1):45-51.

9. Kandzari DE, Angiolillo DJ, Price MJ, Teirstein PS. Identifying the "optimal" duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent revascularization. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(12):1279-85.
10. Cohen MG, Pacchiana CM, Corbalán R, Perez JE, Ponte CI, Oropeza ES, et al. Variation in patient management and outcomes for acute coronary syndromes in Latin America and North America: results from the Platelet

IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial. *Am Heart J.* 2001;141(3):391-401.

11. Cardoso CO, de Quadros AS, Mattos LA, Gottschall CA, Sarmento-Leite RE, Marin-Neto JA. Use of drug-eluting stents in Brazil: the CENIC (National Registry of Cardiovascular Interventions) Registry. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(6):356-61.

Apéndice

Investigadores e instituciones del Registro E-Five

Australia: S. Worthley, Royal Adelaide, Adelaide / D. Muller, St. Vincent's Sydney, Sydney / D. Walters, The Prince Charles Hospital, Brisbane;

Austria: O. Luha, Universitätsklinik Graz, Graz / D. Glogar, AKH Wien, Vienna / M. Pichler, Salzburger Landeskliniken, Salzburg / O. Pachinger, Landeskrankenhaus Innsbruck-Universitätskliniken, Innsbruck / G. Zenker, Allg. öffentl. Landeskrankenhaus Bruck a.d. Mur, Bruck an der Mur / G. Gaul, Hanusch-Krankenhaus, Vienna / F. Leisch, AKH Linz, Linz;

Bélgica: P. Decroly, RHMS Baudour, Baudour / N. Debbas, UCL Saint-Luc, Bruxelles / M. Vrolix, Ziekenhuis Oost-Limburg (St. Jan), Genk;

Brasil: F. Feres, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo / P.S. Oliveira, Instituto Nacional de Cardiologia de Laranjeiras, Rio de Janeiro / C.R. Costantini, Hospital Cardiológico Costantini, Curitiba, PR;

Chile: A. Martínez, Pontificada Universidad Católica de Chile, Santiago;

China: R. Gao, Beijing Fuwai Hospital, Beijing / S. Lu, Beijing Anzhen Hospital, Beijing / Y. Han, The General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang / J. Ge, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai / L. Wang, Beijing Chaoyang Hospital, Beijing / T. Jiang, Affiliated Hospital of Armed Police Forces Medical University, Tianjin / Y. Sun, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang;

República Checa: J. Kovac, Regional Hospital Karlovy Vary, Karlovy Vary / P. Kala, University Hospital Brno, Brno / Z. Coufal, Bata District Hospital Zlin, Zlin / L. Groch, St. Anna University Hospital, Brno;

Egipto: H. Ragy, Hayat Hospital, Cairo;

Estonia: T. Hermlin, Tartu University Hospital, Tartu / S. Margus, East Tallinn Central Hospital, Tallinn;

Finlandia: A. Ylitalo, Satakunnan keskussairaala, Pori;

Alemania: J. Brachmann, Klinikum Coburg, Coburg / R. Zahn, Klinikum Nuernberg, Nürnberg / C. Hehrlein, Universitätsklinik Freiburg, Freiburg / C. Tiefenbacher, Universitätsklinik Heidelberg, Heidelberg / J. Haase, Rotes Kreuz, Frankfurt / C. Butter, Evangelisch-Freikirchliches Herzzentrum Bernau, Bernau / R. Birkemeyer, Medizinische Klinik Villingen Schwenningen, Villingen Schwenningen / A. Elsässer, Kerckhoff-Klinik GmbH, Bad Nauheim / C. Nienaber, University of Rostock, Rostock / H. Heuer, Johanneshospital Dortmund, Dortmund / P. Schuster, St. Marienhospital, Siegen / B. Hennen, Stadtkrankenhaus Pirmasens, Pirmasens / K.F. Appel, Ambulantes Herzzentrum Kassel, Kassel / J. Kreuzer,

St. Vincenz Krankenhaus, Limburg / P. Schwimmbeck, Klinikum Leverkusen, Leverkusen / T. Münzel, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Mainz / W. Motz, Klinikgruppe Dr. Guth - Klinikum Karlsburg, Karlsburg / T. Heitzer, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg / F. Hartmann, Universitätsklinikum Lübeck, Lübeck / M. Wiemer, Herz- und Diabeteszentrum Bad Oeynhausen, Bad Oeynhausen / P. Sick, Krankenhaus der barmherzigen Brüeder Regensburg, Regensburg / E. Freiherr von Hodenberg, Herzzentrum Lahr/Baden, Lahr / B. Strauer, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf / H. Sievert, St. Katharinen-Krankenhaus, Frankfurt;

Grecia: D. Sionis, 1st IKA, Athens / C. Stefanadis, Hippokratio, Athens / D. Alexopoulos, University Hospital of Patra, Patra / S. Hatzimiliades, Ahepa University Hospital, Thessaloniki / D. Cokkinos, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens / L. Karagounis, Interbalcan Medical Center, Thessaloniki / D. Katritsis, Euroclinic, Athens;

Hong Kong: Kam-Tim Chan, Queen Elizabeth Hospital, Hong Kong / Shu-Kin Li, Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital, Hong Kong / Wai-Luen, Stephen Lee, Queen Mary Hospital, Hong Kong / Chee Wo Wu, Princess Margaret Hospital, Hong Kong / Sum-Kin Leung, Kwong Wah Hospital, Hong Kong;

Hungría: G. Fontos, Gottsegen National Health Institute, Budapest / D. Apró, Balatonfüredi Állami Szivkorház, Balatonfüred;

India: P. Chandra / Max Devika Devi Heart & Vascular Institute, New Delhi / N. Sinha, SGPGI Lucknow, Lucknow / P. Rath, Apollo Hospital Jubilee Hills Hyderabad, Hyderabad / B. Goyal, Bombay Hospital & Medical Research Center, Bombay / K. Parikh, The Heart Clinic, Ahmedabad / S. Hiremath, Ruby Hall Clinic, Pune / T. Patel, Sterling Hospital, Ahmedabad;

Irlanda: G. Manoharan, Royal Victoria Hospital, Belfast;

Israel: C. Lotan, Hadassah Medical Center, Jerusalem / Y. Rozenman, Wolfson Medical Center, Holon / V. Guetta, Sheba Medical Center, Tel Hashomer / R. Krakover, Asaf Harofe M.C., Zorifin / B. Lewis, Carmel M.C., Haifa / R. Kornowski, Rabin Medical Center, Belinson Campus, Petach Tikva / Y. Almagor, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem / S. Banai, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv / E. Nikolsky, Rambam Medical Center, Haifa / Y. Turgeman, Emek Medical Center, Afula;

Italia: L. Palscia, Civile Dello Spirito Santo Hospital, Pescara / R. Violini, S. Camillo - Forlanini Hospital, Roma / L. Bolognese, New S. Donato Hospital, Arezzo / A. Manari, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia / P. Presbitero, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano / A. Colombo, San Raffaele Hospital, Milano / G. Bernardi, S. Maria Della

Misericordia Hospital, Udine / C. Tamburino, A.O. Vittorio Emanuele Ferrarotto S. Bambino, Catania / C. Indolfi, Azienda Ospedaliera Mater Domini, Catanzaro / S. De Servi, Ospedale Civile, Legnano / F. Piscione, Università Degli Studi Federico II, Napoli / B. Tuccillo, Ospedale S. Maria di Loreto Mare, Napoli / R. Piva, A.O. Ospedali Riuniti Umberti I - Lancisi - Salesi, Torrette di Ancona / P. Rubino, Casa Di Cura Montevegine, Mercogliano / A. Bartorelli, Centro Cardiologico Monzino, Milano / R. Mongiardo, A.O. Policlinico Gemelli, Roma / C. Briguori, Casa di Cura Mediterranea, Napoli;

Corea: Seung-Jung Park, Asan Medical Center, Seoul;

Letonia: A. Erglis, PStradins University Hospital, Riga / A. Kalnins, Clinical Hospital Gailezers, Riga;

Malasia: R. Zambahari, National Heart Institute (IJN), Kuala Lumpur / Kui Hian Sim, Sarawak General Hospital, Kuching, Sarawak / O. Maskon, Hospital Universiti Kebangsaan Malaysia, Kuala Lumpur / O. Ismail, Penang General Hospital, Pulau Pinang / Wan Azman Wan Ahmad, University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur / Mohd Aminuddin Mohd Sani, Kedah Medical Center, Alor Setar;

México: E. Ban Hayashi, Instituto Nacional de Cardiología, Mexico, DF;

Países Bajos: P. Den Heijer, Amphia Hospital, Breda / R.W.M. Hautvast, MCAkmaar, Alkmaar / C. Schotborgh, Hagaziekenhuis - Leyenburg, Den Haag / R. de Winter, AMC, Amsterdam / J. Louwerenburg, Medisch Spectrum Twente, Enschede / J. Bronzwaer, VUMC, Amsterdam;

Nueva Zelanda: G. Devlin, Waikato Hospital, Hamilton / M. Simmonds, Wellington Hospital, Wellington / W. Jaffe, Ascot Hospital, Auckland / M. Abernethy, Wakefield Hospital, Wellington / G. Wilkins, Mercy Heart Centre Dunedin, Dunedin;

Noruega: S. Rotevatn, Haukeland Universitetssykehus, Bergen / D. Nilsen, Stavanger Universitetssjuehus, Stavanger / J. Mannsverk, Universitetssykehuset i Nord Norge, Tromsø;

Polonia: M. Lesiak, University Hospital No 1, Poznan / J. Rzezniczak, Szpital Miejski i. Strusia, Poznan / J. Hiczekiewicz, Wielospecjalistyczny Szpital SPZOZ w Nowej Soli, Nowa Sol;

Portugal: M.S. Almeida, Hospital Santa Cruz, Carnaxide / J.L. Palos, Unidade de Intervenção Cardiovascular, Alvor / H. Carvalho, SMIC - Serviço Medico de Imagem Computorizada, SA, Porto / R. Ferreira, Hospital de Santa Marta, Lisboa / M. Adão, Hospital Pulido Valente, Lisbon;

Rumania: R. Capalneau, Institutul Inimii Cluj, Cluj Napoca;

Servia: M. Ostojic, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

Singapur: S. T. Lim, National Heart Center, Singapore; Eslovaquia: M. Studencan, VUSCH a.s., Košice;

España: A. Merchán Herrera, Hospital Infanta Cristina, Badajoz / F. Goicolea, Hospital Puerta de Hierro, Madrid / M. Sabate Tenas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona / E. García Fernández, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid / J. Moreu Burgos, Hospital Virgen de la Salud, Toledo / A. Bethencourt Gonzalez, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca / F. Fernández - Vázquez, Hospital de León, León / J. Diaz Fernández, Hosp. Juan Ramón Jiménez, Huelva / A. Sanchez Gonzalez, Hosp. Virgen del Rocio, Sevilla / M. Valdés Chávarri, Hosp. Virgen de la Arrixaca, Murcia / J.M. Ruiz Nodar, Hosp. General de Alicante, Alicante / A.R. Cequier Fillat, Hospital Bellvitge, Barcelona / L. Martínez Elbal, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid / J.M. Hernández García, Hosp. Universitario Virgen de la Victoria Málaga, Málaga / I. Santos Rodríguez, Hosp. Universitario Salamanca, Salamanca / J.M. Duran Hernández, Hospital General Yagüe, Burgos / A. Frutos García, Hospital de San Juan de Alicante, Alicante / A. Rincón de Arellano Castellví, Universitario Dr. Peset, Valencia / J. Fernández Portales, Fernández Portales, Cáceres / F. Picó Aracil, Hospital Sta. María de Rosell, Cartagena / F. Jiménez Cabrera, Hospital Universitario Insular Gran Canaria, Las Palmas / H. Pérez Hernández, Hosp. Univ. Ntra. Sra. de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife / F. Bosa Ojeda, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife / L.M. Teruel Gila, Hospital General de Cataluña, Barcelona / J. Balaguer Recena, Hospital General Universitario de Guadalajara, Guadalajara / J.A. Ferrer, Ccv. Sant Jordi, Barcelona / A. Serra Peñaranda, Hospital del Mar, Barcelona / V. Fernández Vallejo, Hosp. General Ciudad Real, Ciudad Real / R. Ruiz Salmeron, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla / J.R. Rumoroso Cuevas, Galdacano, Bilbao / A. Iñiguez Romo, Hosp. Mexoeiro, Vigo Pontevedra;

Suiza: F.R. Eberli, University Hospital Zürich, Zürich;

Tailandia: W. Buddhari, King Chualongkorn Memorial Hospital, Bangkok / D. Tresukosol, Siriraj Hospital, Bangkok;

Turquía: O. Sancaktar, Medical Park Hospital, Istanbul / M. Akin, Ege Saglik Hastanesi, Izmir;

Reino Unido: N. West, Cheltenham General Hospital, Cheltenham / P. Ludman, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham / M. Rothman, London Chest Hospital, London / M. de Belder, James Cook University Hospital, Middlesbrough / R.A. Henderson, Nottingham City Hospital, Nottingham / J.P. Greenwood, Leeds General Infirmary, Leeds / G. Haywood, Derriford Hospital, Plymouth / S. Brecker, St. Georges Hospital, London / D. Dymond, St. Bartholomew's, London / P. Glennon, Walsgrave Hospital, Coventry, West Midlands;

Uruguay: A. Firszt, Instituto Nacional de Cirugía Cardiaca, Montevideo.