



Universidad de Sevilla

Departamento de Medicina

## **TESIS DOCTORAL**

**RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL  
INTERVENCIONISMO CORONARIO  
PERCUTANEO CON STENTS LIBERADORES DE  
FARMACOS SOBRE EL TRONCO CORONARIO  
COMÚN IZQUIERDO NO PROTEGIDO**

**JAVIER BENEZET MAZUECOS**  
Sevilla, 2011



Universidad de Sevilla

**2011**

**Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina**

**RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL  
INTERVENCIONISMO CORONARIO  
PERCUTANEO CON STENTS LIBERADORES DE  
FARMACOS SOBRE EL TRONCO CORONARIO  
COMÚN IZQUIERDO NO PROTEGIDO**

Realizada en el:

**Servicio de Cardiología  
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla**



Universidad de Sevilla

Departamento de Medicina

**RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL  
INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTANEO CON  
STENTS LIBERADORES DE FARMACOS SOBRE EL  
TRONCO CORONARIO COMÚN IZQUIERDO NO  
PROTEGIDO**

Tesis Doctoral presentada por el Licenciado en Medicina

**Don Javier Benezet Mazuecos**

para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Sevilla

Dirigida por:

**Dr. D. Luis Salvador Díaz de la Llera**

*Doctor en Medicina. Master en Ensayos Clínicos. Médico Especialista en Cardiología  
del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.*

**Prof. Dr. D. Eduardo Lissen Otero**

*Catedrático de Medicina de la Universidad de Sevilla. Doctor en Medicina. Médico  
Especialista en Medicina Interna. Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del  
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla*

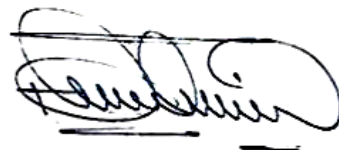
**D. LUIS SALVADOR DÍAZ DE LA LLERA:** Doctor en Medicina. Master en Ensayos Clínicos. Médico Especialista en Cardiología del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

**D. EDUARDO LISSEN OTERO:** Catedrático de Medicina de la Universidad de Sevilla. Doctor en Medicina. Médico Especialista en Medicina Interna. Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

**CERTIFICAN:**

Que bajo su dirección, **Don Javier Benezet Mazuecos** ha realizado el trabajo: **“RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTANEO CON STENTS LIBERADORES DE FARMACOS SOBRE EL TRONCO CORONARIO COMÚN IZQUIERDO NO PROTEGIDO”**, y que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa para poder optar al **GRADO DE DOCTOR en MEDICINA**.

Y para que conste a efectos legales firman la presente en Sevilla, a veintitrés de febrero de dos mil once.



**Fdo. Dr. D. Luis Salvador Díaz de Llera**

**Fdo. Prof. Dr. D. Eduardo Lissen Otero**



A todos los médicos de las familias Benezet y Mazuecos quienes, generación tras generación, recibieron tantas satisfacciones ayudando al prójimo a través de la Medicina.

## **A MODO DE AGRADECIMIENTO**

Deseo reflejar mis más honda gratitud a todas las personas que me han acompañado en este largo viaje para la consecución de este trabajo.

A mi director de tesis, el Dr. D. Luis Salvador Díaz de la Llera, quien me ilusionó con este proyecto y con el que he tenido la suerte de compartir tantas horas en el laboratorio de Hemodinámica, codo con codo. Su rigor científico, su profesionalidad y su amor por la Cardiología Intervencionista siempre han sido un estímulo constante para mí.

Al tutor de la tesis, Catedrático de Medicina, Prof. Dr. D. Eduardo Lissen Otero por apoyar, supervisar y facilitar este trabajo, desde el principio, para que llegase a su fin.

Quiero también dar las gracias a toda la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, pero en especial a los enfermeros, auxiliares, celadores y secretaria, de quienes siempre tuve una palabra de ánimo y cariño, y a quienes considero con su trabajo diario, a veces no suficientemente reconocido, un orgullo para esta sociedad.

A todos mis profesores y compañeros médicos, y en especial a los que ya no están entre nosotros, por todos los momentos vividos y por todo lo que me han enseñado.

Y para finalizar y en un plano más personal, quiero darle las gracias por todo a mis padres, Juan María y María Rosa y a mis hermanos, Juan, Rafael y María Rosa.

Por último, y quizás en el lugar más importante, a Miriam, quien tiene gran parte de culpa de que esta tesis vea la luz. Ella ha sido mi motor en los buenos y malos momentos que he vivido en estos últimos años.

Javier Benezet Mazuecos

Sevilla, Marzo de 2011





## **ABREVIATURAS**

**AAS:** ácido acetil salicílico

**ACD:** arteria coronaria derecha

**ACTP:** angioplastia coronaria transluminal percutánea

**ACX:** arteria circunfleja

**ADA:** arteria descendente anterior

**ALM:** área luminal mínima

**ARC:** *Academic Research Consortium*

**AVC:** accidente vascular-cerebral

**BCIA:** balón de contrapulsación intra-aórtico

**CABG:** cirugía de revascularización coronaria

**CI:** cardiopatía isquémica

**DLM:** diámetro luminal mínimo

**DM:** diabetes mellitus

**DRV:** diámetro de referencia del vaso

**EAC:** enfermedad arterial coronaria

**ECAM:** eventos cardíacos adversos mayores

**FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo

**FFR:** flujo fraccional de reserva

**HR:** Hazard ratio

**HTA:** hipertensión arterial

**IAM:** Infarto agudo de miocardio

**ICP:** intervencionismo coronario percutáneo

**INE:** instituto nacional de estadística

**IVUS:** ecografía intravascular (del inglés *intravascular ultrasound*)

**MM:** milímetros

**OR:** Odds ratio

**QCA:** cuantificación angiográfica coronaria

**RR:** riesgo relativo

**RLT:** revascularización de la lesión tratada

**RVT:** revascularización del vaso tratado

**SCA:** síndrome coronario agudo

**SCASEST:** síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

**SLF:** *stent* liberador de fármaco

**SLP:** *stent* liberado de paclitaxel

**SLS:** *stent* liberador de sirolimus

**TCI:** tronco común izquierdo

**TS:** trombosis del *stent*

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	17
<b>1.1. Recuerdo anatómico del tronco común izquierdo</b> .....	18
<b>1.2. Cardiopatía isquémica. Enfermedad arterial coronaria</b> .....	20
<b>1.2.1. Incidencia y hospitalización</b> .....	20
<b>1.2.2. Fisiopatología de la enfermedad arterial coronaria</b> .....	22
<b>1.3. Enfermedad del tronco común izquierdo. Diagnóstico</b> .....	25
<b>1.4. Intervencionismo coronario percutáneo</b> .....	28
<b>1.4.1. Stent coronario</b> .....	28
<b>1.4.2. Reestenosis</b> .....	30
<b>1.4.3. Stents liberadores de fármacos antiproliferativos</b> .....	34
<b>1.4.3.1. Rapamicina o sirolimus</b> .....	35
<b>1.4.3.2. Paclitaxel</b> .....	36
<b>1.4.3.3. Diseño de los stents liberadores de fármacos</b> .....	36
<b>1.4.3.4. Evidencias clínicas y angiográficas de los stents liberadores de fármacos</b> .....	38

1.4.3.5. Reestenosis con los <i>stents</i> liberadores de fármacos.....	47
1.4.3.6. Trombosis del <i>stents</i> .....	48
<b>1.5. Revascularización del tronco común izquierdo no protegido.....</b>	<b>51</b>
1.5.1. Revascularización quirúrgica.....	51
1.5.2. Intervencionismo coronario percutáneo en el tronco común izquierdo.....	53
1.5.2.1. Intervencionismo coronario percutáneo con <i>stent</i> convencional.....	53
1.5.2.2. Intervencionismo coronario percutáneo con <i>stents</i> liberadores de fármacos.....	55
1.5.2.3. <i>Stents</i> liberadores de fármacos frente a <i>stent</i> convencional.....	56
1.5.2.4. <i>Stents</i> liberadores de paclitaxel versus <i>stents</i> liberadores de sirolimus.....	57
1.5.2.5. Influencia de la anatomía del tronco común izquierdo y de las características angiográficas sobre los resultados.....	58
1.5.2.6. <i>Stents</i> liberadores de fármacos <i>versus</i> cirugía de revascularización Coronaria.....	59
1.5.3. Angioplastia primaria en el infarto agudo de miocardio con oclusión del tronco común izquierdo.....	62
<b>1.6. Guías de práctica clínica.....</b>	<b>62</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....</b>	<b>65</b>

<b>3. OBJETIVOS</b> .....	69
<b>3.1. Objetivo primario</b> .....	70
<b>3.3. Objetivos secundarios</b> .....	70
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	71
<b>4.1. Diseño del estudio</b> .....	72
<b>4.2. Ámbito del estudio</b> .....	72
<b>4.3. Selección de pacientes</b> .....	72
<b>4.3.1. Criterios de inclusión</b> .....	73
<b>4.3.2. Criterios de exclusión</b> .....	73
<b>4.4. Infraestructura</b> .....	74
<b>4.5. Cateterismo cardiaco. Angioplastia coronaria transluminal percutánea</b> .....	75
<b>4.6. Procedimiento post- intervención</b> .....	77
<b>4.7. Seguimiento</b> .....	77
<b>4.8. Fuentes de información</b> .....	78

<b>4.9. Análisis cuantitativo de angiografía coronaria (QCA)</b> .....	78
<b>4.10. Variables de estudio</b> .....	80
<b>4.11. Definiciones</b> .....	83
<b>4.12. Análisis estadístico</b> .....	86
<b>5. RESULTADOS</b> .....	88
<b>5.1. Población de estudio</b> .....	89
5.1.1. Características basales de los pacientes.....	90
5.1.2. Características angiográficas y del procedimiento.....	92
<b>5.2. Resultados clínicos</b> .....	97
<b>5.3. Análisis de variables</b> .....	100
5.3.1. Variables clínicas y demográficas.....	100
5.3.2. Variables angiográficas de las lesiones.....	101
5.3.3. Variables en relación al procedimiento.....	102
5.3.4. Predictores de muerte de causa cardiovascular y eventos cardíacos adversos mayores.....	104
5.3.5. Curvas de Supervivencia de Kaplan-Meier. Test de Log- Rank.....	106

<b>5.4. Trombosis de <i>stents</i>. Resultados</b> .....	112
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	115
<b>6.1. Características clínicas de los pacientes y de la angioplastia coronaria</b> .....	116
<b>6.2. Resultados clínicos</b> .....	122
6.2.1. Resultados clínicos: Hospital y seguimiento a 30 días.....	122
6.2.2. Resultados clínicos: Seguimiento a 1 año.....	124
6.2.3. Resultados clínicos: Seguimiento a largo plazo.....	126
<b>6.3. Comparación de los resultados del intervencionismo coronario percutáneo con <i>stents</i> liberadores de fármacos frente a la cirugía en la enfermedad del tronco común izquierdo no protegido</b> .....	128
<b>6.4. Predictores de muerte de causa cardiovascular y de eventos cardiacos adversos mayores</b> .....	133
6.4.1. Diabetes Mellitus.....	133
6.4.2. Calcificación severa de la lesión del tronco común izquierdo.....	136
6.4.3. Revascularización completa.....	137
6.4.4. Otros predictores de muerte cardiovascular y eventos cardiacos adversos mayores en relación a la enfermedad significativa del tronco común izquierdo.....	141

6.4.4.1. <i>EuroSCORE</i> .....	141
6.4.4.2. Tronco común izquierdo bifurcado.....	142
6.4.4.3. <i>Score SYNTAX</i> .....	143
<b>6.5. Empleo sistemático de la ecografía intravascular en la enfermedad del tronco común izquierdo.....</b>	<b>144</b>
<b>6.6. Trombosis de <i>stent</i>.....</b>	<b>145</b>
<b>6.7. Limitaciones del estudio.....</b>	<b>150</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>153</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>156</b>



# **1. INTRODUCCIÓN**

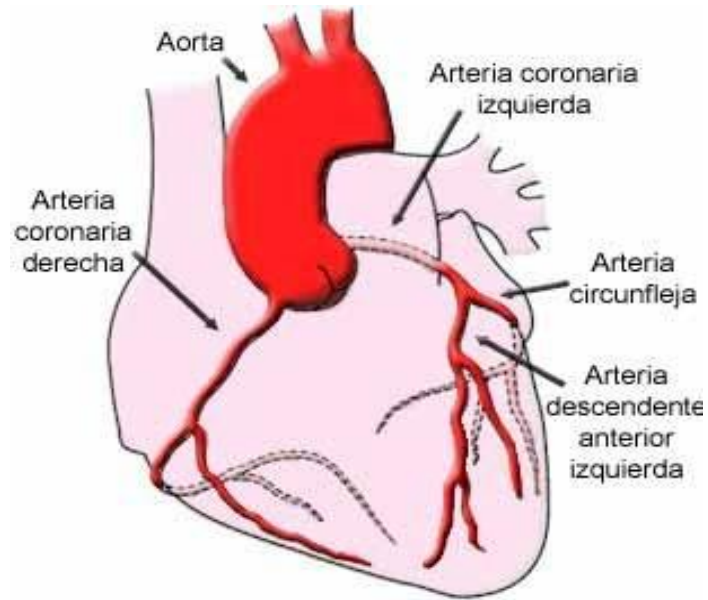
## 1.1. Recuerdo anatómico del tronco común izquierdo.

El corazón humano está irrigado por las arterias coronarias izquierda y derecha que se originan en los senos aórticos izquierdo y derecho, respectivamente; estos senos se encuentran en la raíz de la aorta ascendente.

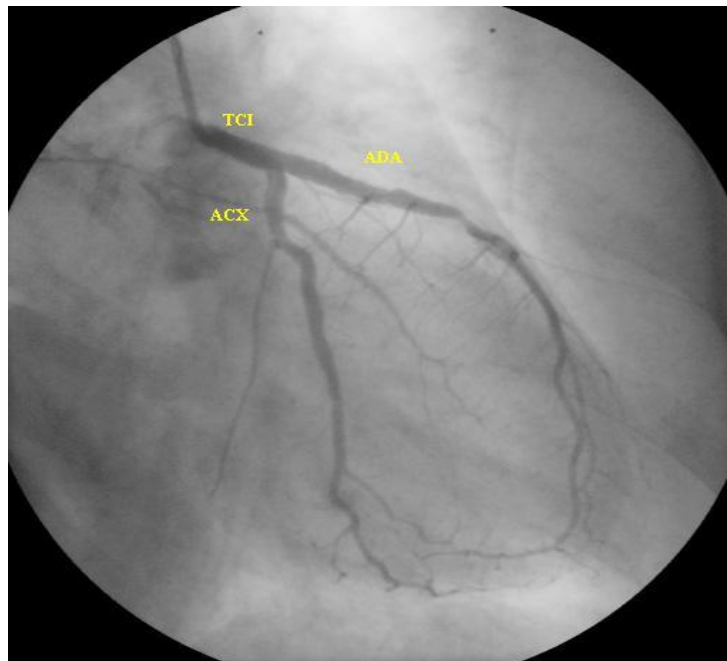
El tronco común de la arteria coronaria izquierda o TCI se origina en la parte media del borde superior del seno aórtico izquierdo de Valsalva, justo por debajo de la cresta senotubular de la aorta, lo que define el borde que separa el seno izquierdo de la porción lisa (tubular) de la aorta. Normalmente su trayectoria es hacia la izquierda, superior y anterior, discurriendo por debajo de la región de salida del ventrículo derecho.

Tiene habitualmente una longitud de 10-15 milímetros (mm).<sup>1</sup> En cuanto a su diámetro suele oscilar entre 3-6 mm, variando en función del género y del tamaño del individuo, normalmente en los hombres es de  $4,5 \pm 0,5$  mm y en las mujeres es ligeramente inferior,  $3,9 \pm 0,4$  mm.<sup>2</sup>

Se divide en tres segmentos: la porción ostial (que corresponde al segmento inicial que proviene de la aorta), el segmento medio o cuerpo y el segmento distal, que se bifurca dando origen a la arteria descendente anterior (ADA) y a la arteria circunfleja (ACX). En un 30 % de los casos se puede presentar una tercera rama, el ramo intermedio o bisectriz. En torno a un 0,4 % de los casos el TCI es inexistente de manera que se encuentran dos orificios en el seno izquierdo que corresponden al origen de la ADA y de la ACX que nacen de forma separada.<sup>3</sup> El TCI es el responsable habitualmente de la irrigación del 75 % del miocardio.



**Figura 1.** Anatomía coronaria.



**Figura 2.** Imagen angiográfica de la arteria coronaria izquierda.  
TCI: Tronco común izquierdo. ADA: Arteria descendente anterior. ACX: Arteria circunfleja.

## **1.2. Cardiopatía isquémica. Enfermedad arterial coronaria.**

### **1.2.1. Incidencia y hospitalización.**

La enfermedad arterial coronaria (EAC) y en concreto, los síndromes coronarios agudos (SCA) continúan siendo la primera causa de muerte en todo el mundo.<sup>4</sup>

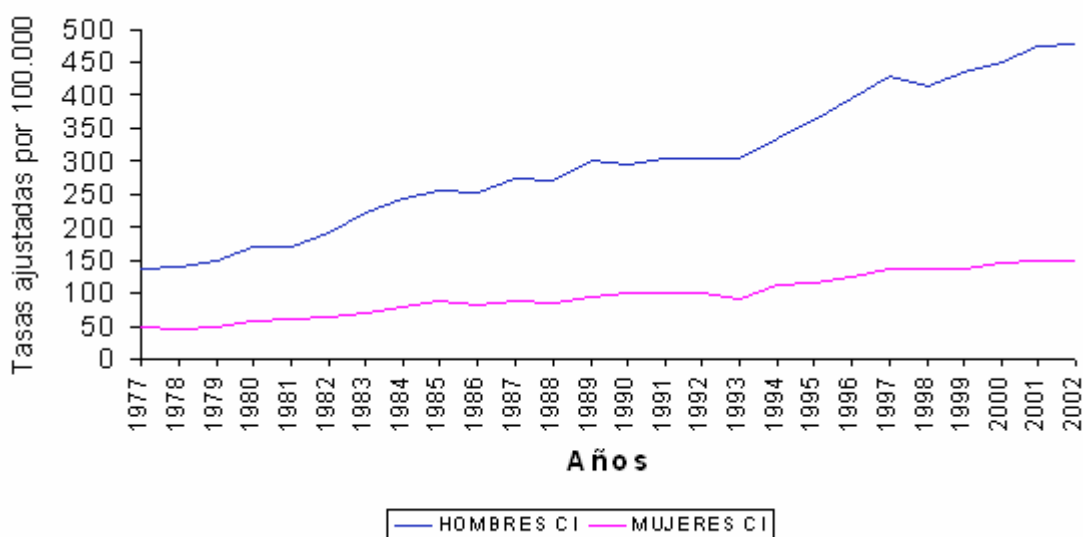
En Estados Unidos se calcula que 17,6 millones de personas padecen EAC, incluidos 8,5 millones que ya han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM).<sup>5</sup> En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en 2008 representó el 31,7 % del total de defunciones, y entre ellas, la cardiopatía isquémica (CI) se mantuvo como la primera causa de muerte en varones y la segunda en mujeres con 35.888 fallecidos (20.369 varones y 15.519 mujeres).

Andalucía se sitúa muy por encima de la media en cuanto a la incidencia de la CI en la mortalidad (91,1 fallecimientos por 100.000 habitantes., siendo la media nacional de 74,2). Según el Informe del año 2009 de la Sociedad Española de Cardiología sobre la incidencia de la enfermedad cardiovascular en España, las enfermedades cardiovasculares causan en Andalucía 313 fallecimientos por cada 100.000 habitantes y año de los 870/100.000 que se producen por cualquier causa, lo que supone más del 35% del total. El dato aún resulta más llamativo si se tiene en cuenta que esta comunidad tiene una tasa bruta de mortalidad por enfermedad cardiovascular (292,7/100.000 habitantes) por encima de la tasa en el conjunto de España (276,6/100.000 habitantes) y ocupa el primer puesto del país en lo que respecta a las tasas estandarizadas.<sup>6</sup>

Distintos estudios han observado que la incidencia de la CI ha disminuido menos que las tasas de mortalidad, lo que sugiere que la mortalidad ha disminuido a expensas de la mejora en el tratamiento (disminución de la letalidad de la enfermedad) y no por disminución en el número de casos nuevos.<sup>7</sup>

En cuanto a la hospitalización, datos de la encuesta de morbilidad hospitalaria del INE en el año 2008 muestran que en los varones, las enfermedades que dieron lugar a un mayor número de hospitalizaciones fueron las del grupo del aparato circulatorio, que supusieron un 15,4 % del total mientras que, en las mujeres fueron un 10,6% (siendo la segunda causa de hospitalización en este grupo). Dentro del gran grupo de enfermedades del aparato circulatorio, la CI y en concreto los SCA ocupan el primer y tercer lugar, en varones y mujeres, respectivamente. Por grupos de edad, de 55-84 años, es la primera causa de hospitalización.<sup>8</sup>

Cada vez se atiende a un mayor número de personas con el diagnóstico de SCA, y así lo confirma la encuesta nacional de morbilidad hospitalaria, donde, tal como se muestra en la figura 3, el número de pacientes dados de alta con el diagnóstico de CI aumentó dramáticamente desde 1977- 2002.<sup>9</sup>



**Figura 3.** Tasas de altas hospitalarias por CI ajustadas por edad y sexo por la población estándar europea por 100.000 habitantes entre 1977- 2002.

Esto es debido, fundamentalmente, a que la CI es una enfermedad que aumenta su frecuencia con la edad, a la vez que lo hacen los factores de riesgo cardiovascular; y a que la población española será una de las más “viejas” en las próximas décadas, por lo que este envejecimiento de la población, será el que determine un aumento en el número de casos de IAM y angina inestable. A su vez, debido a la decreciente mortalidad de los

pacientes hospitalizados, aumentarán el número de SCA recurrentes, lo que también influirá en el aumento de incidencia de la CI. Las previsiones para el 2020 son que la CI continuará siendo la primera causa de muerte en los países industrializados y pasará a ser la tercera en los que están en vías de desarrollo.<sup>10</sup>

### **1.2.2. Fisiopatología de la enfermedad arterial coronaria.**

La aterosclerosis es una compleja respuesta inflamatoria-fibroproliferativa a la retención de lipoproteínas aterogénicas, derivadas del plasma, en la capa íntima de la pared arterial de las arterias sistémicas de tamaño grande y mediano. Los estudios autópsicos y de ecografía intravascular (IVUS) demuestran un engrosamiento difuso de la capa íntima en los pacientes con aterosclerosis. Al mismo tiempo, la aterosclerosis es una enfermedad focal que compromete algunas zonas de los vasos afectados en mayor medida que otras.<sup>11</sup> Cuando afecta a las arterias coronarias empleamos el término de CI o de EAC.

La aterosclerosis es una enfermedad heterogénea en el tiempo y produce manifestaciones tanto agudas como crónicas. Empieza a desarrollarse en épocas tempranas de la vida y progresa a lo largo del tiempo. La velocidad de progresión de la enfermedad es impredecible y varía significativamente según los individuos y el grado de exposición a los factores de riesgo cardiovascular modificables.

La EAC se ha clasificado, de menor a mayor riesgo, en EAC crónica, SCA y muerte súbita. SCA es un término unificador que representa un resultado final común, la isquemia miocárdica aguda. La isquemia aguda, habitualmente, aunque no siempre, esta causada por una EAC aterosclerótica y se asocia con un aumento del riesgo de muerte de origen cardíaco y mionecrosis.<sup>12</sup>

Diversas observaciones angiográficas y anatomopatológicas muestran que en la historia natural de la EAC intervienen dos procesos diferenciados: un proceso fijo y difícilmente reversible que causa estenosis gradual de la luz arterial de una manera lenta a lo largo de los años (aterosclerosis), y un proceso dinámico y potencialmente reversible que acentúa dicha progresión de manera repentina e impredecible, causando

la oclusión total o parcial de la misma (trombo, vasoespasmó, o ambos). De esta manera, en el espectro clínico y en lo referente a las lesiones coronarias sintomáticas, existe una combinación de ambas (aterosclerosis y trombosis). En general, la aterosclerosis predomina en las lesiones responsables de la angina crónica estable, mientras que la trombosis es el componente crítico de las lesiones causantes de los SCA.<sup>13, 14</sup>

Existen diversos factores de riesgo modificables como el tabaquismo, la hiperlipemia, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) y el síndrome metabólico; y no modificables como el sexo, la edad y la carga genética que están relacionados con el desarrollo de la aterosclerosis y su presentación clínica.<sup>15</sup>

El consumo de cigarrillos sigue siendo el factor de riesgo modificable más importante de CI y la primera causa de muerte prevenible en Estados Unidos.<sup>16</sup> El abandono del consumo de cigarrillos es la intervención más importante, por sí sola, de la cardiología preventiva.

La edad es el parámetro de predicción independiente más potente del desarrollo de SCA. En los hombres, el riesgo aumenta con cada década de edad y las comparaciones entre hombres y mujeres demuestran que el riesgo de las mujeres premenopáusicas corresponde aproximadamente al de los hombres 10 años más jóvenes. Tras la menopausia, el riesgo aumenta en las mujeres, pero sigue siendo más bajo que en los hombres de la misma edad.<sup>17</sup>

La historia familiar de CI sigue siendo un factor de riesgo significativo de desarrollar EAC. Además la herencia genética contribuye a los fenotipos de riesgo específico, incluidos los relacionados con la dislipemia y la HTA.

La DM es un importante factor de riesgo del desarrollo de aterosclerosis y de SCA. La proporción de pacientes con diabetes que sufren eventos cardiovasculares futuros es de 2 a 8 veces superior a la de las personas no diabéticas de raza y edad semejantes<sup>18</sup> y tres cuartas partes de los pacientes diabéticos fallecen por CI.<sup>19</sup> En comparación con las personas no diabéticas, la aterosclerosis de los pacientes diabéticos es mayor, tanto en las arterias principales como en la microcirculación y presentan

porcentajes sustancialmente mayores de complicaciones ateroscleróticas, tanto en las situaciones de prevención primaria como tras las intervenciones coronarias.

Existe una poderosa asociación entre la HTA y la CI. En torno a dos tercios de la enfermedad cardiovascular y la mitad de la CI son atribuibles, al menos en parte, a la elevación de la presión arterial.<sup>20</sup> El grupo especializado *Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration* ha analizado la influencia de la disminución de la tensión arterial sobre la mortalidad y sobre el desarrollo de complicaciones cardiovasculares importantes<sup>21</sup> y el hallazgo más relevante fue que cuanto mayor era la reducción de la presión arterial, con independencia del régimen terapéutico empleado, mayor era la disminución del riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Numerosos estudios han demostrado que la elevación de colesterol ligado a lipoproteínas de densidad baja (colesterol- LDL) y muy baja (colesterol-VLDL) se asocia al desarrollo y progresión de la aterosclerosis y que su reducción se acompaña de disminución de la misma. Se ha demostrado una reducción de las complicaciones cardiovasculares en prevención primaria y secundaria.<sup>22</sup> Los niveles elevados de colesterol HDL son protectores, mientras que aumentan el riesgo las cifras bajas.

Un estado inflamatorio sistémico exacerbado podría estar relacionado con la progresión acelerada de la aterosclerosis y sus complicaciones agudas.<sup>23</sup> Diversos factores de riesgo pueden guardar relación directa o indirecta con el aumento del riesgo coronario y vascular (elevación de homocisteína, proteína C reactiva, fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno 1 y la alteración de la reactividad plaquetaria.<sup>23</sup>

El estilo de vida afecta a otros factores ambientales, como las dietas ricas en grasas saturadas y pobres en antioxidantes, el tabaquismo, el sedentarismo y la obesidad. También agentes infecciosos pueden contribuir a la exacerbación de la respuesta inflamatoria y a la aceleración de la aterogénesis.<sup>24</sup>



### **1.3. Enfermedad del tronco común izquierdo. Diagnóstico.**

En 1912, James Herrick describió el primer caso de enfermedad del TCI en un paciente que falleció debido a un shock cardiogénico secundario a un IAM.<sup>25</sup> Se estima que la enfermedad del TCI aparece aproximadamente en un 3 a 7 % de los pacientes a los que se realiza una coronariografía,<sup>26</sup> con una mortalidad a los tres años con tratamiento médico de entre un 30 y un 50 %.<sup>26,27</sup>

El TCI presenta unas características histológicas peculiares, sobre todo al nivel del *ostium* donde carece de adventicia y contiene una cantidad considerable de músculo liso y tejido elástico (lo que hace que contenga el tejido más elástico de todas las coronarias).<sup>28</sup> Probablemente, esta peculiaridad del TCI es responsable de que en estudios anatomopatológicos la presencia de “ateromas de capa fina” (ricos en tejido necrótico y con alto riesgo de ruptura) sea infrecuente en la misma, siendo más habituales en los segmentos proximales de las ramas coronarias principales.<sup>29</sup>

Estos hallazgos se han confirmado en estudios recientes realizados mediante el análisis espectral por IVUS donde se ha mostrado un escaso contenido necrótico en las lesiones sobre el TCI.<sup>30</sup> Por lo que en la enfermedad del TCI generalmente encontramos una placa estable. Muestra de ello es que el cuadro clínico por el que más se diagnostica la enfermedad del TCI es la angina inestable (43 %).<sup>31</sup> La presentación de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y enfermedad de TCI es poco habitual, pero quizás la inminente mortalidad que en muchas ocasiones implica el cuadro dificulta el conocimiento exacto de su incidencia.

#### **DIAGNÓSTICO**

- **Coronariografía**

Continúa siendo la técnica diagnóstica de elección para identificar la arteriosclerosis coronaria y guiar la terapéutica tanto percutánea como quirúrgica de la enfermedad.

Se considera una lesión coronaria angiográficamente significativa cuando la estenosis del diámetro luminal es  $\geq 50\%$ . No obstante, varios estudios han mostrado una correlación inexacta entre los estudios angiográficos e histológicos, con una tendencia, especialmente en el segmento del TCI a infraestimar la severidad de la lesión en el estudio angiográfico.<sup>32</sup>

El diagnóstico de enfermedad del TCI resulta difícil, sobre todo en aquellos casos en los que la enfermedad es difusa (dado que no tenemos otro vaso con el que comparar el calibre), en el caso de las lesiones ostiales (en ocasiones el origen del mismo es angulado), y en la porción distal que afecta a la bifurcación (por la superposición de vasos que puede producirse en las diferentes proyecciones). Dadas las implicaciones pronósticas y terapéuticas de la enfermedad de TCI, es obligatorio realizar todas las proyecciones necesarias para confirmar el diagnóstico y/o recurrir a otras técnicas de imagen adyuvantes como el IVUS para confirmar el diagnóstico.

- **IVUS**

El estudio de una lesión por IVUS puede ser muy útil, sobre todo en las lesiones en el límite de la significación, dado que nos permite tener una información detallada y de alta calidad de un segmento transversal de la coronaria *in vivo*.

El IVUS nos permite conocer la anatomía exacta del TCI (longitud, área) y las características de la placa (localización, composición, severidad), que pueden ser útiles para la confirmación de la severidad. El uso de la histología virtual permite realizar caracterización tisular con análisis de placas *in vivo*.

Además debe tenerse en cuenta las limitaciones de la coronariografía: por un lado existe una discrepancia de hasta el 20 % interobservador en la valoración de las lesiones de TCI<sup>33</sup> y, por otro, la reproductibilidad de la cuantificación angiográfica coronaria (QCA) resulta pero sobre el TCI si la comparamos con otros segmentos coronarios.<sup>34</sup>

Como sucede con el estudio angiográfico, los criterios de significación de las lesiones sobre el TCI son diferentes al resto de los vasos y todavía no existen unos

criterios claros que definan el punto de corte adecuado que determina la enfermedad severa de TCI. Un estudio realizado sobre 122 pacientes con enfermedad moderada de TCI (diámetro de estenosis  $43 \pm 16$  % por QCA) que fueron estudiados mediante angiografía e IVUS y que no fueron revascularizados, mostró que el diámetro luminal mínimo (DLM) del TCI es el parámetro más importante para predecir futuros eventos cardiacos (muerte, IAM y necesidad de nueva revascularización de la lesión tratada o RLT). En este estudio, un DLM de 3 mm demostró ser el mejor punto de corte.<sup>35</sup>

Posteriormente en un estudio realizado con 214 pacientes compararon un grupo de pacientes con un área luminal mínima (ALM)  $\leq 7.5$  mm<sup>2</sup> que en su mayor parte fueron revascularizados con un grupo con un ALM  $\geq 7.5$  mm<sup>2</sup> que mayoritariamente no fueron revascularizados. No encontraron diferencias significativas en eventos cardiacos adversos mayores (ECAM) entre los dos grupos, por lo que concluyeron que posponer la revascularización en pacientes con un ALM  $\geq 7.5$  mm<sup>2</sup> parece seguro.<sup>36</sup> En otro estudio posterior se daba como punto de corte un valor de ALM  $> 6$  mm<sup>2</sup> para no indicar intervenciones sobre el tronco.<sup>37</sup>

- **Guías de presión**

Las guías de presión y la medición del flujo fraccional de reserva (FFR) tras la infusión de adenosina permite evaluar directamente y en la misma sala de hemodinámica la capacidad de una estenosis coronaria para producir isquemia puede ser una alternativa útil para el estudio de las lesiones intermedias en el TCI, donde existan dudas en la angiografía de su significación o no.<sup>38</sup> Los pacientes con FFR  $> 0.8$  tienen un pronóstico mejor de supervivencia libre de eventos y podrían ser candidatos a un manejo médico conservador.<sup>39</sup>

En resumen, los criterios de severidad de una lesión en el TCI serán: una estenosis luminal superior al 50 % por angiografía, un DLM  $< 3$  mm y un ALM  $\leq 6$  mm<sup>2</sup> por IVUS y un FFR  $< 0.8$  para las guías de presión.

## **1.4. Intervencionismo coronario percutáneo.**

Desde la primera angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), realizada en 1977 por Andreas Grüntzig,<sup>40</sup> como tratamiento de la EAC y alternativa a la cirugía de revascularización coronaria (CABG), son muchos los avances técnicos que se han ido añadiendo encaminados a mejorar el resultado inicial y minimizar los riesgos del procedimiento.

### **1.4.1. Stent coronario.**

Tras la primera angioplastia con balón, esta técnica quedó indicada para un subgrupo muy específico de pacientes con CI: aquellos con lesiones coronarias focales, proximales, no calcificadas y de un solo vaso, lo que limitaba su aplicación a menos de un 10 % de los casos.<sup>41</sup>

Esto era así debido fundamentalmente a dos complicaciones de este procedimiento: la oclusión aguda del vaso, que solía requerir CABG urgente y que aparecía en una frecuencia aproximada de entre el 5 % y el 8 % de los casos, y la recurrencia de la sintomatología por la elevada tasa de reducción luminal del segmento tratado, fenómeno denominado reestenosis, del 30 % al 60 % según los estudios<sup>42,43</sup> con la consiguiente recurrencia de la isquemia que necesitaba de nuevos procedimientos de revascularización.

Los primeros *stents* coronarios, metálicos o convencionales, fueron probados a finales de los años 80<sup>44</sup> pero eran sistemas autoexpandibles con una elevada tasa de trombosis del *stent* (TS) aguda. No fue hasta 1994, con la aparición del *stent* montado sobre balón<sup>45</sup>, que se generalizó su uso.

El *stent* es una prótesis intravascular que consiste en una fina malla metálica dispuesta según un diseño de celdas unidas por puentes metálicos denominados *struts*. El dispositivo se presenta plegado sobre un balón de angioplastia que permite su liberación sobre la lesión a tratar. El tamaño de la celda, las características de la aleación metálica y la disposición de los *struts* son los factores que condicionan las

características técnicas del *stent*: perfil de cruce, navegabilidad y fuerza radial. El *stent* además de incrementar la fuerza radial del balón, proporciona un soporte mecánico que impide el prolapso de la placa hacia la luz del vaso y fija el endotelio vascular, que queda generalmente disecado tras la angioplastia balón. La mayoría de los modelos se realizan en acero, aunque el uso de aleaciones como el cromo-cobalto, o el tratamiento final de la pieza con oxígeno activo o el recubrimiento con carbo-film, proporcionan ciertas ventajas en la tasa de éxito del implante. Actualmente también se han empleado otros metales como el platino o el titanio.

En los años 90 la aparición de dos ensayos que comparaban la utilización del *stent* metálico frente a la angioplastia con balón ofrecieron datos favorables al *stent* en cuanto a mejoría del resultado inicial, con una menor tasa de reestenosis a 6 meses y, por lo tanto, de la necesidad de nuevas revascularizaciones sobre la lesión tratada (RLT).

En el ensayo americano STRESS <sup>46</sup>, 410 pacientes fueron aleatorizados a *stent* metálico o angioplastia con balón. En el control angiográfico a los 6 meses la tasa de reestenosis fue del 43% en el grupo angioplastia y del 30% en el grupo *stent* ( $p=0,016$ ), con una tasa de RLT del 15,4% frente al 10,2% ( $p=0,06$ ).

En el ensayo europeo BENESTENT <sup>43</sup> se incluyeron 520 pacientes con un seguimiento a 7 meses. En el control angiográfico realizado, un 22% de los pacientes del grupo *stent* convencional presentaban reestenosis frente a un 32% del grupo angioplastia convencional ( $p=0,02$ ).

A finales de los 90 un ensayo español, el START, comparó también el balón con el *stent* metálico obteniendo resultados similares a los anteriores.<sup>47</sup>

Estos resultados generalizaron la utilización del *stent* convencional a pacientes con anatomías coronarias más complejas (enfermedad del TCI, enfermedad multivazo, etc.) ya que mejoraba el éxito inmediato del procedimiento haciendo la técnica más segura y disminuyendo las necesidades de CABG urgente además de obtener resultados clínicos y angiográficos a largo plazo mejores que con la angioplastia tradicional.

Sin duda, de todos los adelantos técnicos, es la que supuso el inicio de una nueva era para el intervencionismo coronario percutáneo (ICP). En España, con datos obtenidos del Registro de la Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología, durante el año 2009, se realizaron 63.075 procedimientos intervencionistas coronarios y de ellos en el 94,8 % se implantaron *stents*.<sup>48</sup>

### **1.4.2. Reestenosis.**

Tras la realización de una ACTP, se define como la aparición de una estenosis mayor del 50% en el segmento tratado y/o en los segmentos adyacentes (en un segmento de 5 mm proximal o distal al mismo)<sup>49</sup> durante el seguimiento posterior.

Como se ha comentado anteriormente, su prevalencia varía entre un 30-60% para las lesiones tratadas con angioplastia con balón a un 15-30% para las lesiones tratadas con *stent* convencional, con una tasa de RLT del 10%.<sup>50</sup> Esta gran variabilidad va en función de las características angiográficas de las lesiones y clínicas de los pacientes tratados.<sup>51, 52</sup>

Los factores predictivos de reestenosis son de tres tipos: clínicos, angiográficos y relacionados con el procedimiento.

En cuanto a los factores clínicos, la DM es el factor que más predispone a la reestenosis.<sup>53, 54</sup> También la insuficiencia renal crónica es un factor predisponente.<sup>55</sup> Los pacientes con pruebas cutáneas positivas a los componentes del *stent* (níquel y molibdeno) tienen mayor frecuencia de reestenosis.<sup>56</sup>

Aquellas lesiones complejas como son las oclusiones crónicas totales, bifurcaciones, lesiones difusas o largas, ostiales, sobre injertos de safena o pequeño diámetro de referencia del vaso (DRV) son las que presentan una mayor tasa de reestenosis, además de la nueva angioplastia sobre una reestenosis previa.<sup>57-62</sup>

En cuanto a los factores relacionados con el procedimiento destacan la longitud del segmento cubierto con *stents*, la utilización de *stents* solapados o múltiples *stents*, la presencia de disección intimal no cubierta, el DLM tras implante de *stent*.<sup>52-63</sup>

Probablemente el elemento más importante sea la complejidad de la lesión, de manera que a más características desfavorables, mayor probabilidad de reestenosis. Los mecanismos fisiopatológicos del fenómeno de la reestenosis pueden resumirse en tres procesos fundamentales: <sup>64, 65</sup>

- Retroceso elástico (*elastic recoil*): Ocurre tras el deshinchado del balón de angioplastia. Es debida al componente elástico del vaso y a la lesión aterosclerótica.
- Hiperplasia neointimal: Debida a la proliferación de células musculares lisas combinada con la síntesis de una matriz extracelular (compuesta fundamentalmente por proteoglicanos) desencadenada por el daño de la pared del vaso.
- Remodelado negativo: Disminución del área total del vaso por estrechamiento. Ocurre típicamente en los extremos del *stent* donde el balón de angioplastia también ha dañado el endotelio, con engrosamiento de la adventicia más que hiperplasia neointimal.

Con la llegada del *stent* coronario el retroceso elástico y el remodelado negativo desaparecieron como componentes de la reestenosis debido al andamiaje producido por el mismo, pero aumentando considerablemente la hiperplasia neointimal que en la angioplastia con balón era mínima.

En el ensayo comparativo STRESS, <sup>46</sup> se objetivó una mayor pérdida luminal tardía (diferencia entre el DLM post-intervencionismo y en el seguimiento) en el grupo *stent* (0,74 frente 0,38;  $p < 0,001$ ), pero que se traducía en una menor incidencia de reestenosis gracias a la obtención de una mayor ganancia aguda (diferencia entre el DLM antes y después del intervencionismo) en este grupo.

La *reestenosis intrastent* <sup>64-66</sup>, se inicia inmediatamente tras el implante con sucesivas fases que evolucionan en los siguientes meses. Inicialmente y debido a la agresión endotelial y fractura de la placa producida por el *stent* se produce una denudación de las células endoteliales con depósito de plaquetas y fibrina. Estas plaquetas son activadas y expresan factores quimiotácticos y moléculas de adhesión que inician el reclutamiento de los leucocitos circulantes hacia el trombo subendotelial. Finalmente, la liberación de factores de crecimiento por los macrófagos induce una

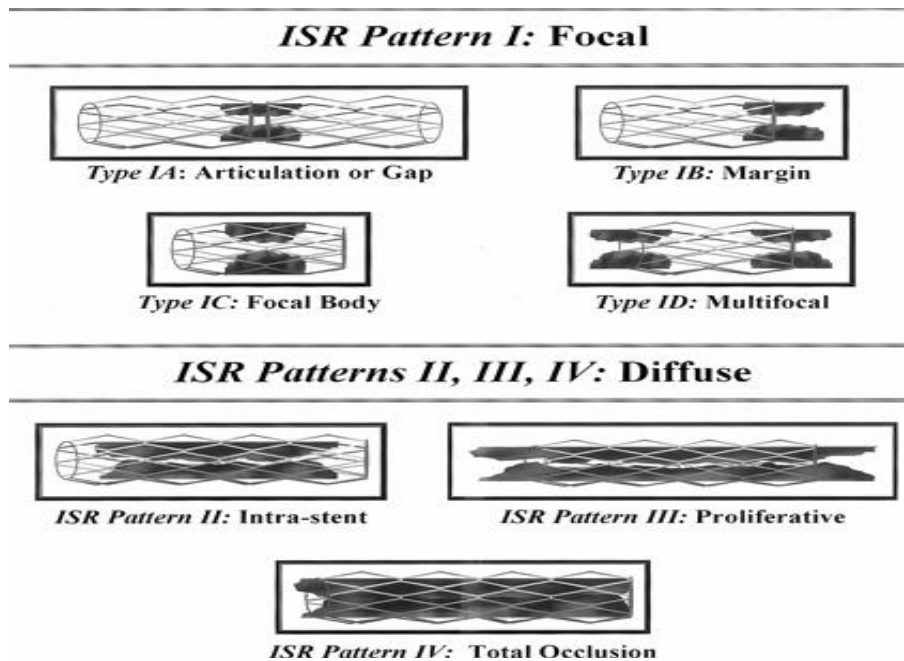
proliferación y migración de las células musculares lisas desde la capa media hacia la neoíntima. Esta neoíntima va creciendo progresivamente en espesor por la acumulación celular y la síntesis de una matriz extracelular hasta que finaliza con la reendotelización de la zona lesionada. El resultado final es una disminución de la luz vascular en el área de implante del *stent*, que puede llegar a comprometer el flujo sanguíneo.<sup>65</sup> Esta máxima respuesta proliferativa ocurre entre el primero y sexto mes después del implante del *stent* (sobre todo en los tres primeros meses) estabilizándose después <sup>67</sup> y siendo infrecuente a partir de los doce meses (<2%).<sup>68</sup>

### ***Clasificación angiográfica de la reestenosis.***

La más utilizada es la propuesta por Mehran *et al.* en 1999<sup>69</sup> y tiene implicaciones desde el punto de vista de la respuesta al tratamiento. Está basada en la longitud de la reestenosis y la localización. (Figura 4)

Las reestenosis de hasta de 10 mm de longitud son focales (tipo I) con distintos subtipos dependiendo de la localización: tipo A si afecta a un gap (intervalo) entre dos *stents*, tipo B si afecta a uno de los márgenes del *stent*, tipo C cuando están en el cuerpo del *stent* y tipo D si son multifocales. El resto (tipo II, III y IV) son difusas y se diferencian en función de la severidad y extensión de la reestenosis: tipo II si tienen >10 mm de longitud pero limitada al *stent*, tipo III o proliferativa si tiene > 10 mm de longitud sobrepasando el borde del *stent* y tipo IV u oclusivas. A mayor grado de reestenosis (tipos III y IV), mayor probabilidad de fracaso a largo plazo y recurrencia de una nueva intervención percutánea.





**Figura 4.** Patrones angiográficos de reestenosis. Clasificación de Mehran et al.<sup>69</sup>

### ***Clínica de la reestenosis***

A diferencia de la TS, que abordaremos más adelante, la reestenosis se presenta habitualmente en forma de angina estable, en algunos casos en forma de angina inestable (fundamentalmente de esfuerzo progresiva) y en casos excepcionales en forma de IAM y muerte súbita<sup>70</sup> Sin embargo, la correlación entre los hallazgos angiográficos y clínicos es mala. Más de la mitad de los pacientes con reestenosis < 70 % permanecen asintomáticos.<sup>71</sup>

En ausencia de síntomas espontáneos o inducidos por el ejercicio, el pronóstico de los pacientes con reestenosis silente manejados con tratamiento médico es excelente;<sup>72</sup> la revascularización estaría indicada ante la aparición de síntomas o ante la evidencia de isquemia miocárdica.

### ***Tratamiento y prevención de la reestenosis.***

El objetivo de eliminar o por lo menos reducir a cifras más bajas la reestenosis ha estimulado al estudio e introducción de nuevos fármacos o técnicas para preservar el

buen resultado inicial de la técnica. Seguidamente se enumeran los que han tenido una mayor relevancia:

- *Fármacos*. Distintos agentes farmacológicos administrados por vía sistémica se han probado para la prevención de la reestenosis (antiagregantes, hipolipemiantes, anticoagulantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del calcio, tranilast, etc.) sin llegar a obtener resultados favorables en distintos ensayos.<sup>73,74</sup>
- *Dispositivos de modificación o eliminación de placa*. La aterectomía direccional,<sup>75</sup> rotacional<sup>76,77</sup> o el balón de corte (*cutting* balón)<sup>78,79</sup> en distintos ensayos no han demostrado disminuir de forma significativa la reestenosis.
- *Braquiterapia intracoronaria*. Consiste en la aplicación local de radioterapia. Se utilizan dos tipos de radiaciones:  $\beta$  y  $\gamma$ . Las radiaciones ionizantes tienen efecto antiproliferativo y antimigratorio, habiendo sido utilizadas ampliamente en el campo de la oncología. Es el primer dispositivo que ha demostrado reducir la incidencia de reestenosis intrastent<sup>80,81</sup> aunque su utilización hoy en día, es minoritaria debido a las limitaciones logísticas, ya que necesita de la colaboración de personal de radiofísica y acondicionamiento de la sala de hemodinámica. Todos estos inconvenientes, junto con la aparición de los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos, que analizamos a continuación, han hecho que la braquiterapia haya quedado en desuso.<sup>82</sup>

### **1.4.3. Stents liberadores de fármacos antiproliferativos.**

Pese a la introducción de los *stents*, con la consiguiente reducción de la tasa de reestenosis a cifras que rondaban entre el 15- 30%, éstas seguían siendo todavía elevadas, lo que suponía una limitación importante al buen resultado inmediato del ICP provocando la recurrencia de angina y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en un número importante de pacientes. Como ya se ha comentado en el apartado anterior, son muchos los fármacos y dispositivos que se han ensayado con el

fin de tratar o prevenir este problema, sin que hayan obtenido en general datos favorables con ellos en la ACTP.

En los últimos años, el mayor conocimiento del fenómeno de la reestenosis ha conducido al desarrollo de nuevos agentes en este campo, culminando con la aparición a partir del año 2000 de los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos (SLF), que en varios estudios aleatorizados han arrojado resultados muy favorables en cuanto a la reducción de la reestenosis.

Fármacos con hasta entonces otras indicaciones médicas, como el sirolimus o rapamicina (aprobado en 1999 para la prevención del rechazo del trasplante renal) y el taxol, con su derivado paclitaxel (usado en el tratamiento del cáncer de ovario) han demostrado *in vitro* e *in vivo* en modelos animales capacidad antiproliferativa e inmunosupresora, actuando a distintos niveles del ciclo celular, consiguiendo disminuir o anular la respuesta de proliferación y migración de las células musculares lisas, que son en última instancia las responsables de la reestenosis.<sup>83</sup>

#### **1.4.3.1. Rapamicina o sirolimus.**

La rapamicina fue descubierta y aislada en 1965 en la Isla de Pascua a partir del microorganismo *Streptomyces hygroscopicus*, que se encuentra predominantemente en suelos y en la vegetación descompuesta. Inicialmente se describieron sus propiedades antibióticas (antibiótico macrólido), después como antifúngico, y más tarde, sus propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas. Esto hizo que se modificara su indicación médica, empezándose a utilizar a principios de los 90 en el campo de la prevención del rechazo tras el trasplante.

Su mecanismo de acción es bien conocido: se une a una proteína transportadora en el citoplasma celular (FKBP-12). El complejo sirolimus- FKBP-12 se une a una quinasa reguladora (mTOR), inhibiendo su activación y actuando sobre la proteína p27 (ciclina moduladora del ciclo celular). La activación de esta proteína hace que se inhiba la proliferación y migración celular induciendo la detención del ciclo celular en la fase G1.<sup>84</sup>

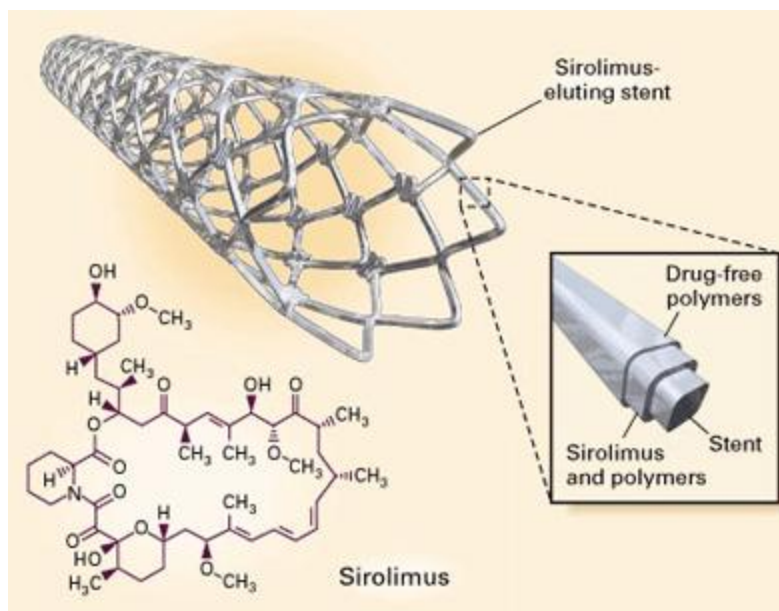
En el campo de la cardiología se ensayó in vivo en un modelo porcino, siendo capaz de inhibir la hiperplasia neointimal tras la angioplastia coronaria.<sup>85</sup> Posteriormente, otros análogos de la rapamicina se han incorporado a la prevención de la reestenosis como son el zotarolimus, el tacrolimus, el everolimus o el biolimus, también comercializados.

#### **1.4.3.2. Paclitaxel.**

Inicialmente fue aislado de la corteza de un árbol, el *Taxus Brevifolia*, que es una conífera nativa del noroeste del Pacífico en Norteamérica. El paclitaxel es el ingrediente activo del taxol. Se trata de un agente antimicrotubular que inhibe la migración y proliferación de las células musculares lisas en modelos animales. Se une a la subunidad  $\beta$  de la tubulina impidiendo la disociación de los microtúbulos. La disrupción de los microtúbulos inhibe la mitosis, migración, re-endotelización y angiogénesis, fundamentalmente, deteniendo el ciclo celular predominantemente en las fases G0/G1 y G2/M. Utilizado en clínica para el tratamiento del cáncer, principalmente de mama y ovarios.

#### **1.4.3.3. Diseño de los *stents* liberadores de fármacos.**

Básicamente, el diseño de un SLF consiste en cubrir la plataforma del *stent* convencional con un polímero sintético mezclado con un fármaco antiproliferativo y cubrirlo externamente con otra capa de polímero libre de fármaco y que actúa como reservorio y barrera difusora consiguiendo una liberación constante y mantenida del fármaco, favoreciendo su entrada al interior celular donde desarrollan su acción antimitótica.<sup>86</sup> Todo ello, sin producir toxicidad sistémica al no alcanzar concentraciones importantes en sangre. En otros casos el fármaco puede ser unido a la superficie del *stent* sin necesidad de un polímero. (Figura 5)



**Figura 5.** Diseño de un *stent* liberador de fármacos  
(En este caso concreto, de un *stent* liberador de sirolimus).

Actualmente, se encuentran aprobados para su uso en humanos varios tipos de SLF. Dos de ellos reúnen la mayor parte de los grandes estudios realizados y una mayor experiencia clínica y son los denominados SLF de primera generación: uno liberador de sirolimus o rapamicina (SLS), el *stent* Cypher® (*Cordis Corporation-Johnson & Johnson, Warren, New Jersey*) y otro liberador de paclitaxel (SLP), el *stent* Taxus® (*Boston Scientific, Natick, MA, USA*). Ambos han demostrado en varios ensayos clínicos su eficacia y seguridad en el ámbito de la cardiopatía isquémica.<sup>87-93</sup>

Otros tipos, comercializados posteriormente, considerados de segunda generación (análogos de la rapamicina), han sido: el *stent* recubierto de zotarolimus (Endeavor® de *Medtronic, Santa Rosa, California, USA*), el *stent* recubierto de everolimus (Xcience V® de *Abbot, Santa Clara, California* y Promus® de *Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts, USA*) y el *stent* liberador de biolimus A9 (*Biomatrix®, Biosensors International Group, Singapur*), entre otros, que se fueron incorporando a la práctica clínica y están siendo analizados en los grandes ensayos clínicos actualmente.

El *stent* Cypher® utiliza como plataforma el *stent* BX Velocity® disponible en varios tamaños y medidas. El *stent* contiene  $140 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  de sirolimus. La formulación

del recubrimiento contiene un 30% de sirolimus mezclado con dos polímeros (polietilenoacetato- PEVA- y polibutilometacrilato- PMBA-) Para prolongar la liberación del fármaco, se aplica externamente un segundo polímero libre de sirolimus, que actúa como barrera y protección en el momento del implante.

El *stent* Taxus® utiliza como plataforma el *stent* Liberte® .Contiene 100 µgr/cm<sup>2</sup> de paclitaxel mezclado con un polímero biodegradable constituido por condroitinsulfato y gelatina.

#### **1.4.3.4. Evidencias clínicas y angiográficas de los *stents* liberadores de fármacos. Primeros estudios.**

El primer estudio en humanos con el SLS fue llevado a cabo en dos centros en Sao Paulo y Rotterdam, incluyendo a un total de 45 pacientes con angina estable que recibieron un SLS. En el seguimiento angiográfico a los 6 meses se documentó un 0% de reestenosis.<sup>87</sup>

Posteriormente, el estudio RAVEL realizado en 238 pacientes, comparó un *stent* convencional (Bx Velocity) con el mismo SLS en una población seleccionada con lesiones, a priori, con baja incidencia de reestenosis. Los resultados fueron más que favorables a favor del nuevo *stent* con una tasa de reestenosis a los 6 meses, del 0% vs. 26,6 % (p< 0,001). Al año, el objetivo combinado de ECAM (muerte/IAM/ RLT) fue de un 5,8% en el grupo de sirolimus frente a un 28,8% en el grupo de *stent* convencional (p< 0,001), a expensas exclusivamente de la alta incidencia de RLT en el grupo control.<sup>88</sup>

Diversos estudios se han llevado a cabo con el SLP. El estudio ASPECT, llevado a cabo en un total de 177 pacientes con lesiones focales demostró, en el seguimiento, que el grupo con SLP obtenía mejores resultados con disminución de la reestenosis binaria de un 27% vs. 4% en el grupo control.<sup>89</sup>

El ensayo TAXUS I que randomizó a un total de 61 pacientes (31 pacientes recibieron un SLP y 30 pacientes un *stent* convencional) demostró también resultados

favorables a los SLP con una mejora en el DLM, en el porcentaje de estenosis y en la pérdida luminal tardía a favor del grupo tratado con SLP ( $p < 0,01$ ) y una reestenosis a los 6 meses de un 10% vs. 0% que no alcanzó significación estadística por la excelente evolución clínica y angiográfica del grupo control.<sup>90</sup>

Estos buenos resultados, impulsaron la necesidad de nuevos ensayos que estableciesen una evaluación a más largo plazo y en pacientes con características y lesiones más complejas representativos de la población real. Así, aparecieron publicados los resultados del ensayo SIRIUS que incluyó a 1101 pacientes con lesiones más complejas que en el estudio RAVEL, más largas y en vasos más pequeños, con un porcentaje mayor de pacientes diabéticos.<sup>91</sup> Los resultados a los 8 meses de seguimiento documentaron una reestenosis de 3,2% vs. 35,4% ( $p < 0,001$ ) a favor del SLS. El objetivo primario combinado (muerte cardíaca/ IAM/ RLT) a los 9 meses fue más bajo en el grupo sirolimus (8,6% vs. 21,0%;  $p < 0,001$ ), a expensas fundamentalmente de una tasa más baja de RLT.<sup>91</sup>

El TAXUS II fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con 536 pacientes de 15 países en el que se analizó la seguridad y eficacia del SLP. En el estudio se administraron a dos grupos secuenciales de pacientes con lesiones arteriales coronarias de novo un SLP de liberación moderada y otro de liberación retardada (el empleado en la clínica) frente a los *stents* convencionales. En comparación con el grupo tratado con un *stent* convencional (grupo control), los resultados del estudio indican una diferencia significativa continuada con respecto a la tasa de RLT, tanto en el grupo tratado con la formulación de liberación lenta como en el tratado con la formulación de liberación moderada. La tasa de RLT en el grupo tratado con la formulación de liberación lenta fue del 5,5%, y del 3,9% en el grupo tratado con la formulación de liberación moderada, mientras que dicha tasa fue del 15,5% en el grupo control. Los resultados a los dos años del estudio TAXUS II confirman la seguridad a largo plazo del sistema, dado que el número de casos de aneurisma, aposición incompleta (separación del *stent* de la pared de los vasos) y de TS fue reducido en comparación con el grupo control. No se registraron nuevos aneurismas a los dos años. La tasa de aposición incompleta en el grupo tratado con la formulación de liberación lenta fue del 8,7%, y del 6,5% en el grupo tratado con la formulación de liberación moderada, mientras que dicha tasa fue del 9,0% en el grupo control.<sup>92</sup> Los resultados finales a cinco años del

TAXUS II demostraron una tolerancia y eficacia constantes a largo plazo para el SLP TAXUS®. La ventaja de la eficacia observada a los seis meses se mantuvo a lo largo de los cinco años posteriores a su implantación. Se observó que la versión comercializada de liberación lenta del *stent* Taxus® redujo la RLT en un 44 % comparado con el *stent* metálico sin recubrir (10,3% vs. 18,4%;  $p=0,0003$ ). También se mantuvieron los buenos resultados respecto a la tasa de ECAM con una reducción del 35 % respecto del grupo de control de *stent* metálico sin recubrir (20,4% vs. 27,6%;  $p=0,01$ ). El índice global de IAM para el *stent* Taxus® fue del 4,7 % y de 7,1 % para el grupo de *stent* metálico sin recubrir (4,7% vs. 7,1%;  $p>0,05$ ).<sup>93</sup>

El ensayo TAXUS IV, randomizó a 1314 pacientes con unas características basales y angiográficas similares al SIRIUS,<sup>91</sup> documentando unas cifras de reestenosis intra-*stent* en controles realizados a los 9 meses del 5,5% vs. 24,4% ( $p<0,001$ ) con una RLT de un 3,0% vs. 11,3% con el *stent* convencional.<sup>94</sup>

Después de los esperanzadores resultados obtenidos en los ensayos piloto RAVEL y TAXUS II<sup>88,92-3</sup>, los ensayos clínicos a gran escala SIRIUS<sup>91</sup> y TAXUS IV,<sup>94</sup> prospectivos, multicéntricos y con distribución aleatoria aportaron pruebas convincentes de que, en comparación con los *stents* metálicos, los SLF disminuyen de manera significativa la reestenosis y los fenómenos clínicos asociados a ella tras su implante en las arterias coronarias nativas. A consecuencia de ello, en abril de 2002, el SLS Cypher® recibió la aprobación de marca de la Comunidad Europea (CE *Mark*), y en abril de 2003, la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos para el tratamiento de lesiones nuevas circunscritas  $\leq 30$  mm de longitud en las arterias coronarias nativas con un DRV  $\geq 2,5$  y  $\leq 3,5$  mm en pacientes con EAC sintomática. Poco después, en febrero de 2003, la *Boston Scientific Corporation* recibió la autorización CE *Mark* para el uso en Europa de la formulación de liberación lenta del SLP Taxus®, y en marzo de 2004 se aprobó en Estados Unidos el uso de este *stent* para el tratamiento de las lesiones nuevas  $< 28$  mm de longitud en las arterias coronarias nativas con un diámetro  $\geq 2,5$  y  $\leq 3,5$  mm.

Los estudios posteriores se han centrado en valorar la seguridad y la eficacia de los SLF en lesiones más complejas, incluidas las lesiones en los vasos de pequeño calibre y las lesiones largas, ambas con unas tasas de reestenosis más elevadas que las



lesiones no complejas cuando se tratan mediante angioplastia con balón o *stent* convencional.

Entre los ensayos de distribución aleatoria sobre la implantación de SLF o *stents* convencionales en vasos de pequeño calibre destacan el ensayo europeo multicéntrico, doble ciego y de distribución aleatoria E-SIRIUS,<sup>95</sup> realizado en 352 pacientes con lesiones relativamente largas (15-32mm) en arterias coronarias de calibre moderadamente pequeño (2,5-3,0 mm), que se distribuyeron de manera aleatoria para el implante de SLS o *stent* convencional, el DLM en el *stent* a los 8 meses (el parámetro principal en la evolución) era notablemente mayor en el grupo SLS que en el de control (2,22 % vs. 1,33 mm;  $p < 0,0001$ ). Se objetivó una notable reducción de la restenosis binaria con el SLS, tanto intra-*stent* (3,9 % vs. 41,7%;  $p < 0,001$ ) como intrasegmentaria (5,9 % vs. 42,3%;  $p < 0,001$ ). A los 9 meses de seguimiento, los ECAM habían ocurrido con una frecuencia significativamente menor en el grupo SLS que en el *stent* convencional (8 % vs. 22,6%;  $p = 0,0002$ ), debido principalmente a unas tasas más bajas de RLT en los pacientes con SLS (4 % vs. 20,9%;  $p < 0,0001$ ).

Los resultados fueron prácticamente idénticos en un estudio con diseño similar, el C-SIRIUS,<sup>96</sup> en el que participaron 100 pacientes que se distribuyeron aleatoriamente para recibir SLS o *stent* convencional. La TS se produjo en el 1,1 y el 2,0% de los pacientes con SLS que participaron en los ensayos E-SIRIUS Y C-SIRIUS, respectivamente.

Para ampliar los resultados favorables de E-SIRIUS y C-SIRIUS se llevó a cabo el ensayo multicéntrico, prospectivo y de distribución aleatoria SES-SMART,<sup>97</sup> en vasos de  $\leq 2,75$  mm de diámetro en 257 pacientes. El parámetro primario de restenosis binaria, valorado a los 8 meses de seguimiento, fue significativamente inferior en el grupo de SLS, en comparación con los controles con *stent* metálico (el 9,8 % vs. 53,1%, respectivamente;  $p < 0,001$ ), lo que dio lugar a unas tasas más bajas de RLT (7 % vs. 21%;  $p = 0,002$ ), IAM (1,6 % vs. 7,8%;  $p = 0,04$ ) y ECAM (9,3 % vs. 31,3%;  $p < 0,001$ ). La TS ocurrió en el 0,8% de los pacientes.

La seguridad y la eficacia del SLP en los pequeños vasos se valoraron específicamente en el ensayo multicéntrico, doble ciego y de distribución aleatoria,

TAXUS V.<sup>98</sup> En 1.172 pacientes procedentes de 66 centros de Estados Unidos que se distribuyeron aleatoriamente para recibir SLP o *stents* metálicos. Se utilizaron *stents* de 2,25 mm de diámetro en 203 (18%) lesiones. La longitud media de la lesión fue de 16,6 mm, y el DRV medio fue de 2,07 mm, es decir, los vasos de calibre más reducido que se han estudiado jamás en un ensayo de distribución aleatoria. Aunque la DM fue más frecuente en los pacientes con SLP que en el grupo de *stent* convencional (47,2 % vs. 31,6%;  $p = 0,03$ ), en el control a los 9 meses, los pacientes con SLP presentaron unas tasas comparativamente inferiores de reestenosis segmentaria (31,2 % vs. 49,4%;  $p = 0,01$ ) y de RLT (10,4 % vs. 21,5%;  $p = 0,03$ ). La TS ocurrió con una frecuencia similar con SLP y *stent* convencional (1 % vs. 1,1%;  $p = 0,99$ ).

Entre los ensayos sobre la seguridad y la eficacia con distribución aleatoria de SLF frente a *stents* convencionales en las lesiones largas que requieren *stents* múltiples planificados o de rescate se han valorado muy ampliamente con SLP en los ensayos TAXUS-V<sup>98</sup> y TAXUS-VI.<sup>99</sup>

En el TAXUS-V, 379 pacientes distribuidos aleatoriamente para recibir SLP o *stent* convencional, presentaban lesiones > 26 mm que requirieron múltiples *stents* solapados, con unas longitudes medias de la lesión y del *stent* de 25,3 y 43,9 mm, respectivamente. En esta cohorte, el uso de los SLP Taxus® de liberación prolongada, en comparación con los *stents* convencionales, dio lugar a un aumento de la incidencia del IAM a los 30 días (8,3 % vs. al 3,3%;  $p = 0,047$ ), la mayoría de los cuales fueron IAM sin ondas Q, debido a la mayor frecuencia del compromiso de la circulación colateral con los SLP y a la reducción subsiguiente en el flujo sanguíneo colateral. Sin embargo, en el control a los 9 meses, la implantación del SLP se asoció con una importante reducción de la reestenosis angiográfica intrasegmentaria (27,2 % vs. 57,8%;  $p < 0,001$ ), la RLT (12,6 % vs. 28,2%;  $p < 0,001$ ) y los ECAM (20,4 % vs. 32%;  $p = 0,01$ ), sin diferencias estadísticamente significativas entre SLP y *stent* convencional en cuanto a las tasas de mortalidad (0,5 % vs. 0,6%;  $p = 0,82$ ), IAM (8,4 % vs. 3,9%;  $p = 0,09$ ) o TS (1,0 % vs. 0,6%;  $p = 0,42$ ).<sup>98</sup>

En el ensayo TAXUS-VI<sup>99</sup> se incluyeron las lesiones más largas estudiadas hasta la fecha en un estudio comparativo entre SLP y *stent* convencional. En este ensayo europeo multicéntrico, de carácter prospectivo y doble ciego, 488 pacientes con lesiones

de 18-40 mm por angiografía, se distribuyeron aleatoriamente para recibir SLP de liberación moderada frente a *stent* convencional. La formulación de polímeros con ritmo de liberación moderado aporta aproximadamente 3 veces más paclitaxel que la formulación de liberación lenta, aunque no se han observado diferencias importantes entre ambos en cuanto a su seguridad o eficacia.<sup>100</sup> El parámetro primario en la evolución, la RLT a los 9 meses, disminuyó significativamente con SLP en comparación a *stent* convencional (6,8 % vs. 18,9%;  $p = 0,0001$ ). El beneficio en cuanto a la RLT observado fue evidente en los vasos de pequeño calibre ( $< 2,5$  mm de diámetro) (5 % vs. 29,7%;  $p = 0,0003$ ), en las lesiones largas ( $\geq 26$  mm) (4,4 % vs. 26,3%;  $p = 0,01$ ), en los pacientes diabéticos (2,6 % vs. 22 %;  $p = 0,01$ ) y en los pacientes con *stents* solapados (1,6 % vs. 23 %;  $p = 0,0002$ ). No hubo diferencias entre ambos grupos en las tasas a los 9 meses en cuanto a los fallecimientos de causa cardíaca (0 % vs. 0,9%;  $p = 0,78$ ), IAM (8,2 % vs. 6,2%;  $p = 0,34$ ) o TS (0,5 % vs. 1,3 %;  $p = 0,22$ ). La reestenosis angiográfica binaria a los 9 meses se redujo notablemente con SLP en comparación con *stent* convencional (9,1 % vs. 32,9%;  $p < 0,0001$ ).<sup>99</sup>

En el ensayo de distribución aleatoria SCANDSTENT,<sup>101</sup> que se llevó a cabo en 4 centros de Dinamarca, se valoraron los resultados clínicos y angiográficos de 322 pacientes a quienes se implantaron SLS o *stent* convencional para el tratamiento de lesiones coronarias complejas, como oclusiones totales crónicas (36%), lesiones de la bifurcación (34%), del *ostium* (22%) o con angulación grave ( $> 45^\circ$ ) (8%). La longitud media de la lesión fue de 18 mm. El parámetro primario en la evolución, el DLM intralesional en el control angiográfico a los 6 meses, fue significativamente mayor en el grupo SLS que en el *stent* convencional (2,48 vs. 1,62 mm, respectivamente;  $p < 0,001$ ). El tratamiento con SLS se asoció con una magnitud significativamente menor de pérdida intrasegmentaria tardía (0,04 vs. 0,94 mm;  $p < 0,001$ ) y reestenosis angiográfica binaria (2 % vs. 31,9%;  $p < 0,001$ ), lo que dio lugar a una reducción relativa del 90% en la tasa de reestenosis. En el control clínico a los 7 meses, los pacientes tratados con SLS, presentaban unas tasas similares de fallecimientos (0,6% en ambos grupos;  $p = 1,0$ ), IAM (1,2 % vs. 3,1%;  $p = 0,28$ ) y TS (0,6 % vs. 3,1%;  $p = 0,12$ ), pero unas tasas significativamente menores de RLT (2,5 % vs. 29,3%;  $p < 0,001$ ) y ECAM (4,3 % vs. 29,9%;  $p < 0,001$ ). En los análisis de subgrupos había una diferencia significativa a favor de SLS en todas las subseries analizadas de pacientes, como las lesiones en vasos de pequeño calibre ( $DRV < 2,9$  mm) y las lesiones más largas ( $\geq 18$  mm). A los 6 meses, la

tasa de RLT fue del 4,3%, frente al 32,9% de los pacientes con lesiones en vasos de pequeño calibre tratadas con SLS frente a *stent* convencional, y en el 1,6 frente al 37,7% de los pacientes con lesiones largas, respectivamente.

Se han desarrollado diversos estudios comparativos de SLS frente a SLP en el tratamiento de las lesiones coronarias complejas. En el ensayo abierto ISARSMART-3,<sup>102</sup> a 360 pacientes de dos centros alemanes en los que se realizó un ICP para 402 lesiones de novo en vasos coronarios nativos, con un diámetro < 2,80 mm, se distribuyeron aleatoriamente para recibir SLS frente a SLP. La pérdida angiográfica tardía a los 6 meses fue significativamente mayor con SLP que con SLS, tanto *intra-stent* ( $0,56 \pm 0,59$  vs.  $0,25 \pm 0,55$  mm;  $p < 0,0001$ ) como intrasegmentaria ( $0,34 \pm 0,57$  vs.  $0,13 \pm 0,36$  mm;  $p < 0,0001$ ). La reestenosis angiográfica binaria fue también significativamente mayor en el grupo de paclitaxel, tanto *intra-stent* (14,9 vs. 8 %;  $p = 0,04$ ) como intrasegmentaria (19 vs. 11, 4%;  $p = 0,05$ ). En toda la población se obtuvo una RLT en el 14,7% de las lesiones en el grupo paclitaxel, frente al 6,6% de las lesiones en el grupo sirolimus ( $p = 0,008$ ). Al cabo de un año, las tasas de muerte o IAM eran similares en ambos grupos (5,6 % en el grupo paclitaxel frente al 5,0% del sirolimus;  $p = 0,81$ ). Al estratificar a la población del estudio en terciles por tamaños de los vasos se observó que a los 6 meses solo había una diferencia en la tasa de reestenosis en el tercil de menor tamaño vascular (< 2,24 mm) (el 10,4% en el grupo sirolimus frente al 28,3% en el grupo paclitaxel;  $p = 0,02$ ).<sup>102</sup> No hubo diferencias en las tasas de reestenosis en el tercil de tamaño vascular medio (2,24-2,57 mm) (12,1% vs. 14,8%, respectivamente;  $p = 0,66$ ) ni en el tercil de tamaño vascular mayor (> 2,57 mm) (11,3% vs. 13,2%;  $p = 0,75$ ). Así pues, la mayor reducción en la pérdida tardía con SLS, en comparación con SLP, puede traducirse en una menor reestenosis en los vasos muy pequeños, aunque es necesario realizar un ensayo multicéntrico a mayor escala para confirmar estos resultados.

El REALITY<sup>103</sup> fue un ensayo multicéntrico a gran escala para comparar SLS con SLP en pacientes con lesiones relativamente largas y vasos de pequeño calibre. En este estudio prospectivo de distribución aleatoria participaron 1.353 pacientes de 90 centros de Europa, Latinoamérica y Asia, con 1.911 lesiones de novo en una arteria coronaria nativa con un diámetro  $\geq 2,25$  y  $\leq 3,0$  mm. Los grupos estaban bien equilibrados con respecto a sus características basales, entre ellas, la proporción de pacientes diabéticos

(el 27 y el 29% en los grupos SLS y SLP, respectivamente), la longitud media de la lesión (17,0 mm con SLS y 17,3 mm con SLP) y el DRV (2,40 mm en ambos grupos). Aunque hubo menos pérdida tardía con SLS que con SLP, el parámetro primario de reestenosis binaria intralesional a los 8 meses no difería significativamente entre los dos grupos (el 9,6% con SLS frente al 11,1% con SLP;  $p = 0,31$ ). Hubo una tendencia a que la tasa de TS fuera mayor en el grupo SLP (0,6 vs. 1,6%;  $p = 0,07$ ), aunque no hubo diferencias significativas a los 8 meses en las tasas de ECAM (9,2 vs. 10,6%, respectivamente), incluidos la muerte (1,8% vs. 1,2%), el IAM (4,8% vs. 5,5%), RLT (5,0 % vs. 5,4%) y la revascularización del vaso tratado o RVT (1,6% vs. 1,2%).<sup>103</sup>

En el ensayo prospectivo multicéntrico LONG-DES II,<sup>104</sup> de distribución aleatoria, participaron 500 pacientes con lesiones coronarias de longitud  $\geq 25$  mm (longitud media del segmento con *stent*, 41 mm en ambos grupos) en 5 centros de Corea del Sur. En el control angiográfico a los 6 meses, los pacientes distribuidos aleatoriamente al grupo SLS presentaron una tasa del 3,3% de reestenosis intrasegmentaria binaria (parámetro primario), en comparación con el 14,6% en el grupo SLP (reducción del 77,2%;  $p < 0,0001$ ). La pérdida tardía fue también significativamente menor con SLS que con SLP ( $0,09 \pm 0,37$  vs.  $0,45 \pm 0,55$  mm;  $p < 0,001$ ), y cuando ocurrió la reestenosis hubo más probabilidades de que fuera focal con SLS (100% vs. 53,3%;  $p = 0,03$ ). En contraste con el ensayo REALITY,<sup>103</sup> las evoluciones clínicas en el ensayo LONG-DES II también fueron más favorables en el grupo SLS. En el control efectuado a los 9 meses, RLT y RVT fueron significativamente menores en el grupo SLS (2,4 % vs. 7,2%;  $p = 0,01$ , y el 3,2 % vs. 7,6%;  $p = 0,03$ , respectivamente), aunque no hubo diferencias significativas en las tasas de muerte o IAM. El efecto del tratamiento fue independiente de la presencia de DM o del uso de *stents* múltiples.<sup>104</sup>

Se obtuvieron resultados similares a los de este ensayo de distribución aleatoria en una serie retrospectiva del *Asian Medical Center*, donde 197 pacientes consecutivos con 245 lesiones de novo en arterias coronarias de pequeño calibre ( $\leq 2,75$  mm) fueron tratados sin distribución aleatoria con SLS (156 lesiones) o SLP (89 lesiones).<sup>105</sup> El tratamiento con SLS se asoció con un DLM mayor en el control a los 6 meses ( $2,32 \pm 0,56$  vs.  $1,77 \pm 0,77$  mm;  $p < 0,01$ ), una menor pérdida luminal tardía ( $0,29 \pm 0,42$  vs.

0,69 ± 0,63 mm; p < 0,01) y una tasa inferior de reestenosis angiografica (6,7 % vs. 27,7%; p < 0,01). En el control a los 9 meses hubo, además, unos porcentajes mas bajos de RLT (3,3 vs. 14,4%; p < 0,01) y ECAM (15,7 % vs. 27,6%; p < 0,01) en los pacientes tratados con SLS, en comparación con el grupo SLP, sin que hubiera diferencias significativas en las tasas de muerte o IAM.<sup>105</sup> En otra serie de la misma institución se incluyo a 527 pacientes consecutivos con lesiones coronarias de novo ≥ 24 mm de longitud, tratadas con *stents* largos (≥ 28 mm): SLS (223 lesiones), SLP (194 lesiones) o *stent* convencional (201 lesiones).<sup>106</sup> A pesar de que la longitud de las lesiones era mayor en los grupos SLS (36 ± 14,9 mm; p < 0,001) y SLP (36,3 ± 14,5 mm; p < 0,001) que en el grupo *stent* convencional (32 ± 12,3 mm), a los 6 meses se observo que la reestenosis binaria era significativamente menos frecuente en los pacientes tratados con SLS (9,3 % vs. 21,3 % vs. 42,5%; p < 0,001). La perdida tardía intrasegmentaria era menor en el grupo SLS que en el grupo SLP (0,14 ± 0,53 vs. 0,56 ± 0,62; p < 0,05). En el control clínico a los 9 meses, los pacientes tratados con SLS o SLP, en comparación con *stent* convencional, presentaban unas tasas significativamente menores de RLT (3,8 % vs. 6 % vs. 19,2%; p < 0,001) y ECAM (13 % vs. 15,7 % vs. 26,6%; p < 0,001), sin diferencias significativas en la evolución clínica entre los grupos SLS y SLP.<sup>106</sup>

En los registros RESEARCH y T-SEARCH se valoraron las evoluciones clínicas después de implantar SLS y SLP de 2,25 mm de diámetro en 90 y 107 pacientes consecutivos, respectivamente.<sup>107</sup> Hubo 2 (2,2%) casos de TS subaguda en el grupo SLP y ninguno en el grupo SLS. Después de un periodo de seguimiento de 12 meses, fallecieron un paciente (0,9%) en el grupo SLS y 4 (4,4%) en el grupo SLP (p = 0,11). En el control clínico al año no hubo diferencias significativas en las tasas de IAM (2,1 % vs. 5 %; p = 0,18) o RLT (1,4 % vs. 5 %; p = 0,08). Sin embargo, en dicho control, la incidencia acumulada de ECAM fue significativamente mayor en el grupo SLP (18,8 % vs. 5,6%; p = 0,007), con una tasa de supervivencia exenta de ECAM del 82 y el 94% (rango logarítmico, p = 0,005) en los grupos SLP y SLS, respectivamente. Después de ajustar las covariables múltiples se observo que la presentación con un SCA (OR 5,2; p = 0,002) y la utilización de SLP (OR 3,7; p = 0,01) fueron unos factores independientes predictivos de ECAM al año.<sup>107</sup>

En resumen, los SLS los SLP se han comparado ampliamente en distintos subgrupos de pacientes, incluidos los pacientes diabéticos.<sup>108</sup> Si bien los resultados angiográficos son superiores con SLS, no se han identificado diferencias relevantes en los resultados clínicos en el seguimiento a los 5 años, a excepción de una mayor reducción de las tasas de reintervención con SLS frente a SLP. Se sigue discutiendo hasta qué punto la reducción de la tasa de RLT obedece en parte a la obligatoriedad de la angiografía en algunos estudios.<sup>109</sup> Por otra parte, en los estudios actuales se está evaluando el uso de SLF de segunda generación para valorar si pueden proporcionar mejores resultados clínicos que los SLF de primera generación.

En la tabla 1 están representados algunos de los principales estudios realizados con SLF vs. *stent* convencional en los que se incluyeron más de 50 pacientes.

	RAVEL <sup>88</sup>	SIRIUS <sup>91</sup>	E-SIRIUS <sup>96</sup>	C-SIRIUS <sup>95</sup>	TAXUS-I <sup>90</sup>	TAXUS-II <sup>92</sup>	TAXUS-IV <sup>94</sup>	TAXUS-VI <sup>99</sup>
Número pacientes	238	1058	352	100	61	536	1324	448
Reestenosis Angiográfica (%)	26/0	36,3/8,9	42,3/5,9	52,3/2,3	10/0	19/3,5	26,6/7,9	32,9/9,1
RLT (%)	23,4/0,8	17,7/4	20,9/4	18/4	15,7/7,6	15,7/7,6	15,7/7,6	19,4/9,1

**Tabla 1.** Tasa de reestenosis y necesidad de nueva revascularización en algunos de los principales estudios de SLF vs. *stent* metálico.

#### 1.4.3.5. Reestenosis con los *stents* liberadores de fármacos.

La reestenosis intra-*stent* con los SLF es escasa, pero existe. El análisis del registro sueco SCAAR<sup>110</sup> confirma que es mayor en la población diabética, identificando otros predictores, como la reestenosis intra-*stent* previa, las lesiones largas o complejas (ostiales, en bifurcación, etc.) y los vasos de pequeño diámetro.

El tratamiento óptimo sigue sin estar claro. El estudio RIBS-II<sup>111</sup> comparó los resultados del tratamiento de la reestenosis intra-*stent* con angioplastia balón en 74 pacientes o SLS en 76. La supervivencia libre de ECAM fue significativamente mejor con el SLS a 1 y 4 años, con similares tasas de TS. Habitualmente la reestenosis de SLF se suele tratar implantando un SLF con un fármaco distinto al del SLF reestenosado. La

CABG es otra alternativa en determinadas lesiones. Recientes estudios muestran buenos resultados con el empleo de balones recubiertos de fármacos antiproliferativos. En un estudio aleatorizado<sup>112</sup> el uso del balón liberador de paclitaxel consiguió similares tasas de reestenosis y de eventos que las del SLP.

#### **1.4.3.6. Trombosis del *stent*.**

La TS es una complicación infrecuente (<1%) después del implante de un *stent* coronario<sup>113</sup> aunque con unas consecuencias potencialmente muy graves, ya que la presentación puede ser en forma de IAM y muerte súbita.<sup>114</sup>

La TS se clasifica según la *Academic Research Consortium (ARC)*.<sup>115</sup> En función del grado de documentación del evento se clasifica en:

- Definitiva. Síntomas compatibles con un SCA y confirmación angiográfica o anatomopatológica de TS.
- Probable. Muerte de causa no aclarada dentro de los 30 días del procedimiento o IAM de localización compatible con el vaso revascularizado previamente sin confirmación angiográfica o anatomopatológica de TS.
- Posible. Muerte de causa no aclarada después de los 30 días del procedimiento.

En función del tiempo que ha pasado desde el procedimiento donde se implantó el *stent*:

- Precoz. De 0 a 30 días tras el implante. Se subdivide en aguda si se produce < 24 horas y subaguda > 24 horas y < 30 días.
- Tardía. > 30 días.
- Muy tardía. > 12 meses.

En la mayoría de los casos tiene lugar entre el primer y el cuarto día después del implante.<sup>116</sup> La práctica totalidad de los pacientes que presentan una TS,



independientemente del patrón temporal, sufren un IAM con una mortalidad a los 30 días que varía del 15 al 48 % según los registros.

El implante de un *stent* coronario provoca la ruptura de la capa endotelial y la exposición del contenido de la placa de aterosclerosis de la subíntima y capa media favoreciendo la exposición de moléculas trombogénicas e induciendo la activación de la coagulación y de la agregación plaquetaria. El pretratamiento con ácido acetil salicílico (AAS) y clopidogrel así como el uso de anticoagulantes e inhibidores de los receptores de las glicoproteínas IIb/IIIa durante el implante del *stent* coronario ha provocado que la incidencia de TS aguda sea muy infrecuente. Asimismo, el uso de la doble terapia antiagregante con AAS y clopidogrel ha reducido la incidencia de la TS tardía hasta un 0,25-0,5 % aproximadamente. El tratamiento de la TS precisa de una coronariografía urgente y la revascularización del vaso mediante una angioplastia con balón / *stent* coronario.

Se han relacionado tradicionalmente varios factores de riesgo relacionados con la TS: la presentación clínica del paciente en forma de SCA (situación en la que existe una hiperreactividad plaquetaria y alta producción de trombina que genera un ambiente protrombótico intracoronario), la DM, la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo deprimida, pequeño DLM postintervencionismo, disección coronaria residual, longitud total larga del *stent*, mala aposición del *stent*, infraexpansión del *stent*, flujo lento en el vaso e intervención coronaria multivaso.<sup>117</sup>

En un análisis de 437 pacientes con TS definitivas de SLF y *stent* convencional,<sup>118</sup> se detalla una mayor frecuencia de TS en pacientes jóvenes, con FE < 30%, afecciones oncológicas, flujo TIMI<sup>119</sup> < 3, lesiones moderadas en las zonas adyacentes al *stent*, en bifurcación, disecciones, *stents* infraexpandidos y sin tratamiento con AAS. La retirada del clopidogrel se asocia de forma muy importante con la aparición de la TS, especialmente en el primer mes, pero también entre el primero y el sexto mes (riesgo relativo (RR) 4,6; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,4-15,3), y a partir de los 6 meses (RR 5,9; IC del 95%, 1,7-19,8). En esos 6 meses iniciales hay un elevado riesgo de TS en los primeros 14 días tras la retirada del clopidogrel, pero mucho más elevado con los SLF (RR 1,88; IC del 95%, 1,21-2,94; p = 0,0052).<sup>118</sup>

Algo diferentes son las conclusiones de un registro observacional japonés que valora a 10.778 pacientes tratados con SLS e identifica una tasa de TS del 0,34% al mes, el 0,54% al año y el 0,77% a los 2 años.<sup>120</sup> Los pacientes que abandonaban los dos fármacos antiagregantes tenían una tasa de TS mucho más elevada (a los 6 meses, el 1,76 % vs.0, 1%;  $p < 0,001$ ), pero no ocurre así con la discontinuación del clopidogrel, por lo que apuntan a que este fármaco no parece necesario más allá del sexto mes. La valoración de la respuesta de la agregación plaquetaria al clopidogrel podría ayudar a identificar a subgrupos de pacientes con mayor riesgo de TS,<sup>121</sup> pero son necesarios más datos para establecer su aplicabilidad en la práctica diaria.

Respecto al pronóstico de la TS, en el registro OPTIMIST<sup>122</sup> fueron incluidas 110 casos de TS, la mortalidad fue del 17% a 6 meses, y resultaron predictores independientes la presentación muy tardía (*odds ratio* [OR] 9,3; IC del 95%; 1,2-70,7), el implante de un nuevo *stent* (OR 6,1; IC del 95%; 1,1-16,6) y no haber logrado una adecuada reperusión (OR 4,6; IC del 95%;1,3-16,4).

Las TS tardías tienen una incidencia del 0,4-0,6% anual; Wenaweser *et al.*<sup>123</sup> identificaron como factores asociados la DM, el ingreso por SCA, la edad y el uso de SLP. El seguimiento a largo plazo (4 años) muestra una mortalidad del 10,6% y una incidencia de IAM del 4,6%.

Un tema controvertido ha sido el posible aumento de la tasa de mortalidad tras el uso de SLF en relación a los *stents* convencionales como consecuencia de una mayor incidencia de TS tardía y muy tardía. Tras la alarma surgida hace años sobre la seguridad de los SLF, los estudios aleatorizados, análisis y registros han confirmado su superioridad sobre los *stents* convencionales al lograr reducir la tasa de reestenosis y disminuir la aparición de ECAM. En vasos nativos, los SLF de primera generación son seguros y eficaces, pese a una ligera tendencia a desarrollar más trombosis del *stent* tardía o muy tardía.<sup>124</sup>

Continúan surgiendo datos que confirman su eficacia y seguridad. En el registro de Shishebor,<sup>125</sup> los 6.053 pacientes a los que se trató con SLF presentaron menor mortalidad que los 1.983 tratados con *stent* convencional (OR 0,62; IC del 95%, 0,53-0,73;  $p < 0,001$ ).

Los resultados a largo plazo del registro sueco SCAAR,<sup>126</sup> con una media de seguimiento de 2,7 años, muestran similares tasas de mortalidad e IAM con ambos tipos de *stents* (10.294 con SLF y 18.659 con *stent* convencional), pero con una notable reducción de la reestenosis con los SLF, especialmente en pacientes con alto riesgo, en los que se logra reducir la tasa de reestenosis en un 70%.

En un metanálisis<sup>127</sup> con 9.470 pacientes incluidos en estudios aleatorizados y 18.290 en estudios observacionales, el empleo de SLS o SLP, reduce en un 50% la necesidad de revascularización del vaso diana, con cifras de mortalidad similares o incluso menores.

## **1.5. Revascularización del tronco común izquierdo no protegido.**

La enfermedad del TCI aparece aproximadamente entre un 3 y un 7 % de los pacientes a los que se realiza una coronariografía,<sup>26</sup> y tiene una mortalidad a los tres años con tratamiento médico de entre un 30 y un 50 %.<sup>26, 27</sup>

### **1.5.1. Revascularización quirúrgica.**

La cirugía de revascularización con bypass aortocoronario o cirugía de revascularización coronaria (CABG) sigue siendo el tratamiento de referencia para la enfermedad significativa del TCI en pacientes que pueden ser sometidos a cirugía. Ya en la década de los setenta el ensayo clínico *Veterans Administration Cooperative Study* demostró una mejoría de la supervivencia con el tratamiento quirúrgico frente al farmacológico en la enfermedad del TCI.<sup>128</sup>

En el registro CASS<sup>129</sup> se incluyeron 1.741 pacientes con enfermedad del TCI. Los pacientes revascularizados quirúrgicamente mostraron una tasa de supervivencia del 88 % frente al 63 % de los pacientes no revascularizados. En el seguimiento realizado a 1.153 pacientes a los 15 años, la mediana de supervivencia en el grupo

quirúrgico fue de 13,3 años (IC del 95%, 12,8 - 13,8 años,) contra 6,6 años en el grupo de tratamiento médico (IC del 95 %, 5,4 - 7,9 años). Es decir, existió una diferencia de 6,7 años ( $p < 0,0001$ ) entre los dos grupos.<sup>130</sup>

En un metanálisis<sup>131</sup> con siete estudios randomizados, la revascularización quirúrgica demostró una reducción relativa de la mortalidad del 65 % en comparación al tratamiento médico. Además, la reducción del riesgo relativo para la muerte ofrecido por la cirugía frente al tratamiento médico fue mayor a cinco años para la enfermedad del TCI que para la EAC de tres vasos o dos vasos (OR 0,32 vs. 0,58 y 0,77 respectivamente). Este metanálisis además reflejaba que la enfermedad del TCI se asocia en el 70-80 % de los pacientes con EAC concomitante de 2 ó 3 vasos.

La CABG ha evolucionado en los últimos años con un refinamiento en los sistemas de cardioplejia, un mayor énfasis en la utilización de injertos arteriales y la posibilidad de una cirugía mínimamente invasiva, incluso la cirugía “sin bomba”.

En lo que se refiere al uso de injertos arteriales, en el estudio de Calafiore donde se incluyeron a 1.602 pacientes se comparó la mortalidad cardiaca a diez años entre un grupo de pacientes que fue revascularizado usando dos arterias mamarias internas con otro grupo en el que sólo se utilizó una arteria. Las tasas de mortalidad fueron del 4,5 % y 8,7 % respectivamente ( $p = 0,029$ ) sin que existieran diferencias en las complicaciones periprocedimiento.<sup>132</sup>

Sin embargo, aunque los resultados generales de la CABG hayan mejorado en los últimos años, se asocia todavía a una mortalidad y morbilidad peri y postoperatoria importante, con gran variabilidad entre países y centros. En una revisión donde se incluyeron 176 estudios y más de 200.000 pacientes revascularizados quirúrgicamente se halló una tasa de: muerte 1,5 %, IAM no fatal 2,4 %, sangrado gastrointestinal 1,5 % e insuficiencia renal 0,8 %. La tasa de mortalidad a 30 días fue del 2,1 %. En el análisis multivariante, la edad  $> 70$  años, el sexo femenino, la presencia de HTA o DM, el accidente vascular-cerebral (AVC) previo, la CABG previa y el antecedente de IAM se asociaron a una mayor mortalidad a 30 días.<sup>133</sup> En otro estudio la mortalidad publicada a partir de 1995 es del 3 al 4,2 % a los 30 días de la intervención y la supervivencia a los dos años del seguimiento es del 95 %.<sup>134</sup>

Por otra parte la CABG presenta múltiples desventajas que no suelen objetivarse en los estudios: una estancia hospitalaria prolongada y mayor tiempo de convalecencia, alteraciones pulmonares restrictivas tras la intervención, complicaciones infecciosas, etc.

### **1.5.2. Intervencionismo coronario percutáneo en el tronco común izquierdo.**

Las indicaciones del ICP han experimentado un progresivo aumento desde sus inicios hasta la actualidad. Si sus primeras indicaciones fueron lesiones focales, sin ninguna característica de complejidad, los avances técnicos han permitido tratar, con buenos resultados, lesiones que hace años eran susceptibles únicamente de tratamiento farmacológico o quirúrgico. La enfermedad significativa del TCI es un claro ejemplo de esta expansión de las indicaciones del ICP.

Antes de la aparición del *stent* diversos estudios mostraron <sup>135-137</sup> que la angioplastia con balón , a pesar de registrar unos buenos resultados angiográficos precoces, se asociaba a tan malos resultados a corto y largo plazo (mortalidad intraprocedimiento del 9 % en pacientes electivos y supervivencia actuarial del 36 % a los tres años con una RLT del 42 %) <sup>135</sup> que los propios autores de los trabajos realizados recomendaron el ICP en el TCI sólo en aquellos casos donde se considerase contraindicada la revascularización quirúrgica. <sup>135-137</sup>

#### **1.5.2.1. Intervencionismo coronario percutáneo con *stent* convencional.**

A finales de los años ochenta, y con la incorporación de los *stents* metálicos o convencionales y el mejor régimen antitrombótico, se redujeron considerablemente las complicaciones intrahospitalarias del procedimiento <sup>138-140</sup> y volvieron a crecer las expectativas sobre la posibilidad de tratar percutáneamente, de forma segura, el TCI.

Fue el grupo de Ellis <sup>138</sup> quienes mostraron los primeros resultados retrospectivos en un grupo de 107 pacientes con enfermedad de TCI (16 de ellos en el contexto de un IAM) que fueron tratados con *stents* (51 %), aterectomía direccional (24%) y angioplastia con balón (20%). La tasa de supervivencia al alta hospitalaria fue del 31 % para los pacientes tratados con IAM y del 94 % en el grupo de tratamiento electivo. La supervivencia a largo plazo se correlacionó directamente con la FE , de manera que los pacientes con una FE  $\geq 40$  % y buenos candidatos para la cirugía presentaron una tasa de supervivencia sin ECAM del 86 % en los 9 meses de seguimiento, mientras que el grupo con FE  $< 40$  % y un alto riesgo quirúrgico la tasa se reducía al 22 %.

En el registro ULTIMA la tasa de mortalidad intrahospitalaria resultó del 0-4% en los procesos electivos, pero cuando se incluyeron los pacientes con IAM, shock cardiogénico y baja FE la tasa se incrementó hasta el 13,7 %. Los pacientes con edad  $< 65$  años, FE  $> 30$  % y ausencia de shock cardiogénico (el grupo de bajo riesgo) presentaron una mortalidad al año del 3,4 %.<sup>141</sup>

En los primeros estudios con *stents* convencionales, los eventos de muerte súbita fueron interpretados como una consecuencia de una reestenosis severa del *stent*, por lo que se realizaron controles sistemáticos angiográficos al mes y a los 9-12 meses. Las excesivas tasas de reestenosis intra-*stent* en el seguimiento, con consecuencias que pueden ser fatales en esta localización de la anatomía coronaria, han mantenido el tratamiento quirúrgico como el indicado en estos pacientes. De este modo en la guías de practica clínica <sup>142,143</sup> seguían manteniendo la ICP sobre TCI no protegido, restringida a los pacientes considerados inoperables por su alto riesgo quirúrgico o como procedimiento urgente en el contexto del IAM.

En la tabla 2 están representados los principales estudios realizados con *stent* convencional en los que se incluyeron más de 50 pacientes.

	<b>Ellis <i>et al.</i></b> <sup>138</sup>	<b>Kornowski <i>et al.</i></b> <sup>144</sup>	<b>Kosuga <i>et al.</i></b> <sup>145</sup>	<b>Wong <i>et al.</i></b> <sup>146</sup>	<b>Hong <i>et al.</i></b> <sup>147</sup>	<b>Silvestri <i>et al.</i></b> <sup>140</sup>	<b>Black <i>et al.</i></b> <sup>148</sup>	<b>Park <i>et al.</i></b> <sup>149</sup>	<b>Takagi <i>et al.</i></b> <sup>150</sup>
<b>Año</b>	1997	1998	1998	1999	1999	2000	2001	2001	2002
<b>Número Pacientes</b>	107	88	145	55	86	140	92	127	67
<b>Criterios Exclusión</b>	No	No	No	IAM	Shock	IAM Shock	No	FEVI <40%	Casos urgentes
<b>Edad (años)</b>	66	67	71	61,7	67	70,2	74,3	55,5	65
<b>FEVI (%)</b>	49	42	45	55,4	ND	61,3	56,1	40	57
<b>Diámetro referencia (mm)</b>	3,9	3,78	ND	3,9	3,7	3,67	ND	4	3,78
<b>Mortalidad Hospitalaria (%)</b>	11	0	1,4	0	1,1	3	3,2	0	0
<b>MACE (%)</b>	ND	22	16,5	18,1	17,4	20,9	13,6	15	34,3
<b>TLR (%)</b>	ND	ND	35,2	18,2	13	23	ND	19	31

**Tabla 2.** Principales estudios realizados con *stent* convencional en el TCI. ND= no definido.

### 1.5.2.2. Intervencionismo coronario percutáneo con *stents* liberadores de fármacos.

No ha sido hasta la introducción de los SLF en los comienzos del siglo XXI y con los buenos resultados obtenidos en los diversos estudios publicados,<sup>151-156</sup> con la utilización tanto de los SLS como de los SLP, lo que ha permitido considerar la ICP del TCI como una alternativa a la CABG en determinados subgrupos de pacientes.

La principal limitación para la consolidación definitiva del ICP ha sido la reestenosis del *stent* implantado. La sospecha de que la reestenosis pueda expresarse como muerte súbita había limitado la elección del ICP como tratamiento de primera elección. La aparición de los SLF si bien no ha abolido la reestenosis, la ha reducido a cifras tan bajas como para poder considerar al ICP equivalente a la CABG en una mayoría de los pacientes.

En la tabla 3 se recogen los resultados de los primeros estudios que incluyeron al menos 50 pacientes realizados con SLF en la enfermedad del TCI.

	<b>Park et al.</b> <sup>152</sup>	<b>Chieffo et al.</b> <sup>153</sup>	<b>Valgimigli et al.</b> <sup>154</sup>	<b>Price et al.</b> <sup>155</sup>	<b>Sheiban et al.</b> <sup>156</sup>	<b>Erglis et al.</b> <sup>157</sup>
<b>Año</b>	2005	2005	2005	2006	2007	2007
<b>Número Pacientes</b>	102	85	95	50	85	103
<b>Criterios Exclusión</b>	IAM FE<40%	IAM	No	No	No	No
<b>Edad (años)</b>	60,3	63,2	64	69	68	61
<b>FEVI (%)</b>	60,4	51,1	41	51	55	56,3
<b>Diámetro referencia (mm)</b>	3,46	3,3	3,25	2,9	ND	3,78
<b>Mortalidad Hospitalaria (%)</b>	0	0	10,5	0	1,2	0
<b>MACE (%)</b>	2	24,7	24	44	12	7
<b>TLR (%)</b>	2	14,1	6	38	6	1

**Tabla 3.** Estudios iniciales realizados con SLF en el TCI con al menos 50 pacientes.  
ND= no definido

### 1.5.2.3. *Stents* liberadores de fármacos frente a *stent* convencional.

Diversos estudios han demostrado los resultados superiores del ICP del TCI tanto protegido como el no protegido con SLF frente al *stent* convencional <sup>152-154</sup>. Los estudios iniciales documentaron una mayor tasa de éxito en el procedimiento con SLF así como una tasa significativamente menor de restenosis y RLT.

En el primer ensayo randomizado que comparaba el ICP de TCI no protegido con SLF frente a *stent* convencionales, <sup>157</sup> 103 pacientes con angina estable fueron aleatorizados a recibir SLP (53 pacientes) o *stent* convencional (50 pacientes). No existieron muertes intrahospitalarias y a los 6 meses de seguimiento clínico y angiográfico, el grupo tratado con SLP presentaba una tasa de reestenosis estadísticamente significativa menor que el grupo con *stent* convencional (6 % vs. 22 %; p= 0,0021) así como una reducción significativa en la tasa libre de ECAM (70% vs. 87 %; p= 0,036) que se relacionaba principalmente con la menor tasa de RLT del SLP (2 % vs. 16 %).

Resultados similares han publicado dos grandes registros multicéntricos. El registro MAINCOMPARE <sup>158</sup> que incluyó 1217 pacientes con enfermedad del TCI no



protegido que fueron sometidos a ICP o CABG. Después de tres años de seguimiento no existían diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron SLF o *stent* convencional en términos de mortalidad o IAM, con un riesgo ajustado de 14,3 % vs. 14,9 % respectivamente. Sin embargo, la RLT a tres años era significativamente menor con SLF que con *stent* convencional (5,4 % vs. 12,1 %; Hazard ratio 0,40; IC 95 % 0,22-0,73). Los resultados de este registro en relación a la CABG se comentaran más adelante.

El registro LE MANS <sup>159</sup> que incluyó 252 pacientes con TCI no protegido que presentaban angina estable o un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) a los que se le realizó ICP con SLF o *stent* metálico. La tasa de ECAM y AVC era significativamente menor en aquellos que recibieron un SLF (15 % vs. 26 %). Existía una diferencia no significativa favorable al grupo SLF en la mortalidad (9,6 % vs. 13,3 %) y una diferencia significativa en la tasa de RLT (3,2 % vs. 10,1 %).

#### **1.5.2.4. *Stents* liberadores de paclitaxel versus *stents* liberadores de sirolimus.**

Han sido los numerosos estudios y registros que han tratado de conocer si existían diferencias en el resultado de la ICP sobre el TCI en función del tipo de SLF implantado. La evidencia derivada de un ensayo clínico randomizado<sup>160</sup> y de diversos estudios observacionales,<sup>158,161</sup> sugiere que los resultados son similares.

El estudio clínico controlado randomizado incluía 607 pacientes con enfermedad de TCI no protegido aleatorizados a recibir SLP o SLS. La incidencia acumulada de muerte, IAM o RLT a un año de seguimiento no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos (grupo sirolimus 15,8 % vs. grupo paclitaxel 13,6 %;  $p > 0,05$ ).<sup>160</sup>

En el estudio realizado por Valgimigli y colaboradores., con 110 pacientes no se encontraron diferencias significativas en la RLT (9% en los SLS vs. 11% en los SLP) ni en la pérdida luminal tardía (0,32 vs. 0,46 mm).<sup>161</sup>

En el registro MAINCOMPARE, donde 858 pacientes con enfermedad de TCI no protegido fueron tratados con SLS (669 pacientes) y SLP (189 pacientes) entre Mayo de 2003 y Junio de 2006, en los resultados a corto y largo plazo (3 años) no hay diferencias

estadísticamente significativas entre ambos tipos de SLF en términos de muerte, IAM, RLT o TS.<sup>158</sup>

#### **1.5.2.5. Influencia de la anatomía del tronco común izquierdo y de las características angiográficas sobre los resultados.**

Angiográficamente las estenosis del TCI se pueden clasificar en dos grandes grupos, las que afectan al segmento ostial y/o al segmento medio o cuerpo y las que afectan al segmento distal o bifurcación (TCI bifurcado).

Tradicionalmente la anatomía más desfavorable para el ICP en el TCI es la localización de la lesión distal, afectando a la bifurcación entre la ADA y ACX, cuando ambas ramas son importantes pues se suele asociar a una tasa de éxito menor y una mayor tasa de reestenosis.

Varios estudios han demostrado unos peores resultados, tanto en términos de mortalidad o eventos mayores, como en términos de reestenosis para los pacientes tratados en esta localización, especialmente la zona del *ostium* de la ACX.<sup>162-164</sup>

El tratamiento percutáneo de las bifurcaciones coronarias continúa siendo tema de debate y de artículos de revisión en la literatura médica.<sup>165,166</sup> Por el hecho de ser aplicable en la mayoría de las lesiones de las bifurcaciones tratadas en el mundo real, especialmente en los casos que la rama lateral sea de calibre pequeño o intermedio, la estrategia simple o sencilla (*provisional stenting*) con un *stent* en el vaso principal y realizar una angioplastia en la rama lateral e implantación de un *stent* si fuera necesario, se ha generalizado como tratamiento de las bifurcaciones coronarias.<sup>167,168</sup>

A pesar de ello, hay una proporción importante de pacientes, por ejemplo, el 31% de los casos en el estudio CACTUS,<sup>169</sup> el 28% en el estudio de Routledge *et al.*<sup>168</sup> y especialmente cuando se trata de bifurcaciones con vaso principal y rama lateral de buen calibre, como es el caso del TCI distal, que pueden requerir para su abordaje el implante dos *stents*. Entre las técnicas para el tratamiento de las bifurcaciones con dos *stents* o técnicas complejas destacan: el *crushing*, *V-stenting*, *T-stenting*, *culotte*, *simultaneous kissing-stenting (SKS)*, etc. Los estudios sobre estrategias complejas en

lesiones bifurcadas demuestran que, cuando está bien indicada, una técnica con dos *stents* tiene también excelentes resultados.<sup>169-171</sup>

No existe ningún estudio que apoye el empleo de una técnica de abordaje sobre otra en el ICP de TCI, pero las tasas de reestenosis observadas en el tratamiento de otras bifurcaciones coronarias inducen al empleo de técnicas simples, con implante de *stent* en la rama principal y finalización con kissing balón, reservando el implante de *stent* en la rama lateral o secundaria para los casos de compromiso grave de la misma.

La mayoría de los estudios que han encontrado predictores anatómicos de eventos señalan variables relacionadas con el DRV,<sup>172</sup> DLM postintervención,<sup>173</sup> presencia de calcificación<sup>174</sup> o longitud de la lesión<sup>175</sup> como determinantes de reestenosis o ECAM a largo plazo. Una cobertura inadecuada del *ostium* de la rama lateral de la bifurcación suele ser la causa más frecuente de reestenosis tras el tratamiento percutáneo de la bifurcación. La subexpansión del *stent* en la rama secundaria es un factor técnico pronóstico en la aparición de efectos adversos en el seguimiento<sup>176,177</sup> pudiendo evitarse si se realizan dos inflados al realizar el *kissing balloon* o el inflado final simultáneo (el primero a alta presión y solamente en la rama secundaria, y el segundo a presión moderada en ambas ramas).

En lo que se refiere a la enfermedad en el TCI ostial y/o medio, que no afecta a la bifurcación, los resultados son mejores. En un registro realizado por Chieffo *et al.*<sup>153</sup> donde todos los pacientes fueron tratados con SLF, se objetivó que la tasa de éxito de revascularización fue del 99 %, una mortalidad intrahospitalaria del 0,7 %, una tasa de reestenosis del 0,7 %, y una tasa de ECAM a más de dos años de seguimiento del 7,4 %.

#### **1.5.2.6. *Stents* liberadores de fármacos versus cirugía de revascularización coronaria.**

Numerosos estudios no randomizados<sup>158,178-181</sup> y pocos estudios randomizados<sup>182,183</sup> han comparado el ICP con SLF frente a la CABG en el TCI.

La CABG se asocia con una mayor incidencia de eventos clínicos adversos en el hospital, incluyendo muerte, IAM y AVC. A medio y largo plazo, los resultados en

términos de mortalidad e IAM han sido similares para ambos procedimientos, mientras que la tasa de RLT ha sido significativamente superior con el ICP.

La evidencia extraída de ensayos clínicos randomizados comparando la CABG frente al ICP en pacientes con enfermedad del TCI es limitada. La información disponible proviene del análisis de un subgrupo<sup>184</sup> del estudio SYNTAX,<sup>183</sup> de un número pequeño de pacientes (estudio de Buszman *et al.*<sup>182</sup>) y poco tiempo de seguimiento (ambos estudios). Un tiempo de seguimiento pequeño puede enmascarar los resultados definitivos del ICP pues los episodios de TS tardía (aquella que ocurre entre 130 días y un año de seguimiento) y muy tardía (después del año) no quedarían reflejados, así como la tasa de RLT a largo plazo.

El estudio multicéntrico SYNTAX<sup>183</sup> enroló a 1800 pacientes, 705 con enfermedad del TCI y 1095 con EAC multivaso sin afectación del TCI, que fueron aleatorizados a recibir CABG o ICP con SLP. Un 37 % de los pacientes con enfermedad del TCI tenían además enfermedad multivaso. El objetivo primario del estudio era la tasa de ECAM o cerebro vasculares (muerte por cualquier causa, AVC, IAM o RLT) a 12 meses de seguimiento. En el análisis de seguimiento a un año del subgrupo de 705 pacientes con enfermedad de TCI,<sup>184</sup> aleatorizados a CABG o ICP, las tasas de muerte (4,4 % vs. 4,2%;  $p = 0,88$ ), IAM (4,1 vs. 4,3%;  $p = 0,97$ ) y ECAM (13,6 vs. 15,8%;  $p = 0,44$ ) no fueron estadísticamente significativa en ambos grupos. Se encontró que la tasa de RLT era significativamente mayor en el grupo ICP (6,7% vs. 12%;  $p = 0,02$ ) mientras que la tasa de AVC era significativamente inferior en el grupo ICP (2,7 % vs. 0,3 %;  $p = 0,009$ ). La tasa de AVC con CABG en este estudio fue superior a la obtenida en muchos de los registros vigentes en Estados Unidos. Por ejemplo en el registro de Washington,<sup>185</sup> por ejemplo, la tasa de AVC postoperatorio fue de 1,3 % entre 2004 y 2007.

En un análisis posterior de los pacientes con enfermedad de TCI, se encontró que aquellos que tenían también EAC de dos o tres vasos, presentaban después del ICP una tasa significativamente superior del objetivo primario que aquellos con enfermedad de TCI aislada o asociada a la EAC de un vaso (19,8 % y 19,3 % comparado a 7,1 % y 7,5%, respectivamente). No existía diferencia estadísticamente significativa en el

objetivo primario cuando la intervención asignada era la CABG (14,4 % y 15,4 % vs. 8,5 % y 13,2 % respectivamente).<sup>184</sup>

El estudio SYNTAX estableció una escala, el *score* SYNTAX, como una herramienta angiográfica novedosa utilizada para medir la complejidad de la EAC en función de nueve criterios anatómicos entre los que se incluyen la frecuencia, la complejidad y la localización de las lesiones.<sup>183</sup> Las puntuaciones SYNTAX más elevadas corresponden a los pacientes cuya enfermedad es más compleja y cuyo tratamiento resulta más difícil. Los pacientes del subgrupo con enfermedad de TCI con menor complejidad técnica (*score* SYNTAX bajo o intermedio, 0-22 y 23-32, respectivamente) evolucionaron de igual forma tratados con CABG o con ICP al año de seguimiento. Sin embargo, los pacientes con mayor complejidad técnica (*score* >33) mostraron mejor evolución con CABG. El *score* SYNTAX se ha validado en diversos registros.<sup>186</sup> El estudio SYNTAX se realizó con SLP, pero la evolución de los pacientes tratados con SLS parece similar.<sup>160</sup>

El estudio de Buszman *et al.*<sup>182</sup>, incluye a 105 pacientes con enfermedad de TCI no protegido que fueron aleatorizados a ICP con *stent* (*stent* convencional o SLF) o CABG. El porcentaje de pacientes que recibió un SLF fue de un 35 %. A un año de seguimiento no hubo diferencias significativas en ambos grupos en la tasa de ECAM. En el grupo ICP existió una mejoría significativa en la FEVI durante el seguimiento frente a la CABG (p= 0,047).

Diversos estudios observacionales<sup>158,178-180</sup> han comparado el ICP con SLF frente a la CABG en pacientes con enfermedad de TCI no protegido, con seguimientos entre 30 días y tres años. A 30 días de seguimiento, el ICP se asociaba con tasas menores de ECAM y AVC. Los resultados a más largo plazo varían dependiendo del estudio.

El registro MAIN-COMPARE<sup>158</sup> mostró los resultados a tres años de seguimiento en 542 pacientes con enfermedad de TCI tratados con ICP (*stent* convencional o SLF) o CABG. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el objetivo combinado de muerte, IAM o AVC (HR para el grupo ICP 1,10; IC 95 % de 0,75-1,62 y CABG, HR 1,18; IC 95 % de 0,77-1,80). Como era esperable, la RLT fue significativamente superior después del ICP que en la CABG (9,3 % vs. 1,6 %

SLF vs. CABG y 17,5 % vs. 1,1 % *stent* convencional vs. CABG). La mayoría de los episodios de RLT ocurrieron durante el primer año.

### **1.5.3. Angioplastia primaria en el infarto agudo de miocardio con oclusión del tronco común izquierdo.**

La oclusión aguda del TCI se acompaña habitualmente de un IAM extenso, con alta incidencia de shock cardiogénico, edema agudo de pulmón y muerte súbita. En pequeños estudios observacionales la tasa de shock cardiogénico fue aproximadamente del 80-90 % tras la oclusión aguda del TCI y la tasa de mortalidad, a pesar de una terapia de revascularización agresiva, fue del 33-55 %.<sup>187-189</sup> Los casos en los que existe un aporte sanguíneo adecuado a través de circulación colateral tienen mejor pronóstico.<sup>190,191</sup> Es muy difícil determinar la incidencia real de esta patología, dado que muchos pacientes mueren antes de la admisión hospitalaria, y probablemente la incidencia estimada de 0,37 % sea inferior a la real.<sup>190</sup>

El manejo de esta patología incluye la utilización de fibrinolíticos, la angioplastia primaria y la CABG urgente. En lo que se refiere al uso de fibrinolítico en el estudio GUSTO,<sup>192</sup> se obtuvo una restauración del flujo coronario normal en el 54 % de los pacientes a los 90 minutos. Dado que estos pacientes presentan generalmente un deterioro hemodinámico agudo es difícil plantear una CABG urgente, sobre todo por los problemas logísticos que esta presenta. La revascularización percutánea ha mostrado una mejora inmediata de la mortalidad intrahospitalaria.<sup>187-191</sup>

## **1.4. Guías de práctica clínica,**

Recordemos que se valora el nivel de evidencia y el grado de recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 4 y 5.

**TABLA 4.** Clases de recomendación.

<b>Clase de recomendación</b>	<b>Definición</b>
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial

**TABLA 5.** Niveles de evidencia.

<b>Nivel de evidencia</b>	
<b>A</b>	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
<b>B</b>	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
<b>C</b>	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

Las guía de practica clínica del *American Collage of Cardiology/ American Heart Asociation (ACC/AHA)* en su documento de actualización del 2009,<sup>193</sup> establecen que los pacientes asintomáticos con isquemia inducible, angina estable o inestable y enfermedad significativa del TCI (con o sin afectación de más vasos) se benefician de la CABG frente al tratamiento médico (recomendación clase I, nivel de evidencia A).

En su recomendación para el ICP con SLF en pacientes con enfermedad de TCI y candidatos a CABG pasan de una recomendación anterior clase III (nivel de evidencia C) a una recomendación IIb: “la angioplastia con SLF sobre el TCI no protegido es relativamente más favorable para pacientes con enfermedad del TCI aislada o asociada a EAC de un vaso, para pacientes con lesión del TCI localizada en su ostium o tercio medio y para pacientes con factores (como enfermedad pulmonar severa, cirugía torácica previa, o malos lechos distales para implantar injertos coronarios) que haría a la CABG un procedimiento de alto riesgo o de probable poco éxito. La CABG sería más favorable para pacientes con enfermedad del TCI y EAC multivaso, lesión localizada en

el segmento distal del TCI o bajo riesgo quirúrgico con una buena oportunidad de éxito”.<sup>193</sup>

Las guía de práctica clínica sobre revascularización miocárdica del Grupo de Trabajo de Revascularización Miocárdica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Asociación Europea de Cirugía Cardiorácica (EACTS) desarrollada con la colaboración especial de la Asociación Europea de Intervencionismo Cardiovascular Percutáneo (EAPCI) publicadas en 2010 establecen las siguientes recomendaciones recogidas en la Tabla 6.<sup>194</sup>

**TABLA 6.** Indicaciones para la CABG frente al ICP en pacientes estables con lesiones adecuadas para ambas intervenciones y con un riesgo quirúrgico estimado bajo.

Subgrupos de enfermedad coronaria según la anatomía	A favor de CABG	A favor de ICP	ref.
Tronco común izquierdo (aislado o enfermedad de 1 vaso, <i>ostium</i> /tronco medio)	IA	IIaB	130,183
Tronco común izquierdo (aislado o enfermedad de 1 vaso, bifurcación distal)	IA	IIbB	130,183
Tronco común izquierdo + enfermedad de 2 o 3 vasos, escala SYNTAX $\leq 32$	IA	IIbB	130,183
Tronco común izquierdo + enfermedad de 2 o 3 vasos, escala SYNTAX $\geq 33$	IA	IIIB	130,183



## **2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

La CABG ha sido clásicamente el tratamiento de referencia para la enfermedad significativa del TCI no protegido asociada o no a EAC de otros vasos.<sup>128-130</sup>

En lo que se refiere al ICP, antes de la aparición del *stent* diversos estudios publicaron<sup>135-137</sup> que la angioplastia con balón, a pesar de registrar unos buenos resultados angiográficos precoces, se asociaba a tan malos resultados a corto y largo plazo que su utilización quedaba enmarcada a sólo aquellos casos donde se considerase contraindicada la CABG o situaciones clínica urgentes como el IAMCEST y/o el shock cardiogénico.

A finales de los años ochenta, y con la incorporación de los *stents* convencionales y el mejor régimen antitrombótico, se redujeron considerablemente las complicaciones intrahospitalarias del procedimiento y volvieron a crecer las expectativas sobre la posibilidad de tratar percutáneamente de forma segura el TCI como alternativa a la CABG.<sup>138-140</sup>

Las excesivas tasas observadas de reestenosis del *stent* convencional en el seguimiento a largo plazo (con el consiguiente aumento de la necesidad de nuevas revascularizaciones), asociadas al temor por las consecuencias negativas que pudieran derivarse en esta localización tan comprometida de la anatomía coronaria, mantuvieron a la CABG como el tratamiento indicado para esta enfermedad. De este modo en la guías de practica clínica<sup>142, 143</sup> se seguía manteniendo el ICP sobre el TCI no protegido restringido a aquellos pacientes considerados inoperables por su alto riesgo quirúrgico o como procedimiento urgente en el contexto de un IAMCEST y/o shock cardiogénico.

No fue hasta la introducción de los SLF en los comienzos del siglo XXI y sus buenos resultados obtenidos en los diversos estudios publicados, cuando el ICP se ha planteado como una opción terapéutica equiparable en resultados a la CABG en esta localización de la anatomía coronaria.

Clásicamente la principal dificultad para conocer los resultados del tratamiento percutáneo del TCI ha sido la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los distintos estudios realizados hasta la fecha. Los trabajos han recogido series de pacientes tratados con TCI protegido y no protegido, con distinto riesgo pre-

intervención, buenos y malos candidatos a CABG, en situación estable o en el contexto del IAM/shock cardiogénico, etc.<sup>151-157</sup>

Mientras que la estenosis del TCI reúne características que la hacen idónea para el ICP, como el calibre de dicho vaso y su localización proximal en el árbol coronario, existen dos importantes factores fisiopatológicos que influyen negativamente en el éxito del ICP: a) hasta el 80% de la enfermedad de TCI afecta a la bifurcación, la cual presenta un riesgo particularmente elevado de reestenosis,<sup>162-164</sup> y b) hasta el 80% de los pacientes con enfermedad del TCI tienen además EAC multivaso, en la que la CABG ofrece ventajas en la supervivencia.<sup>195,196</sup>

Mientras que las guías sobre ICP de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) afirmaban en el año 2005<sup>197</sup> que «la implantación de *stents* en la enfermedad de TCI no protegido sólo se debe considerar en ausencia de otras opciones de revascularización», los nuevos datos, que hemos desarrollado en el apartado de **INTRODUCCIÓN** de este trabajo, indican que el ICP con SLF proporciona resultados al menos equivalentes, si no superiores, a los de la CABG en determinadas situaciones clínicas al menos a los 3 años de seguimiento y que, por lo tanto, deberían reconsiderarse algunas restricciones del ICP. Sin embargo, es fundamental que llegue a confirmarse que estos buenos resultados preliminares se mantienen más a largo plazo.

Los resultados a largo plazo del ICP con SLF sobre el TCI no protegido no son aún suficientemente conocidos, por un lado por ser clásicamente la CABG la técnica de revascularización de elección. Sin embargo, aunque los resultados generales de la CABG hayan mejorado en los últimos años, se asocia todavía a una mortalidad y morbilidad peri y postoperatoria importante, con gran variabilidad entre países y centros. La CABG presenta múltiples desventajas que no suelen objetivarse en los estudios: la no disponibilidad o la menor disponibilidad en todos los centros respecto al ICP, una estancia hospitalaria prolongada y mayor tiempo de convalecencia, alteraciones pulmonares restrictivas tras la intervención, complicaciones infecciosas, etc.

El estudio aleatorizado SYNTAX<sup>183</sup>, el más importante hasta la fecha, muestra unos buenos resultados como hemos comentado anteriormente para el grupo ICP sobre

el TCI a un año de seguimiento, equiparables a los obtenidos por la CABG. La mayoría de registros y estudios sobre ICP con SLF en el TCI publicados por los distintos grupos tienen, desgraciadamente, sólo un tiempo de seguimiento de 2 o 3 años de media.<sup>151-164,</sup>

167, 168, 173, 174,178-182

En definitiva, queda por tanto conocer con claridad si los resultados del ICP sobre el TCI no protegido con SLF son equiparables a la CABG, en términos de muerte, IAM, AVC y de manera decisiva en relación a la tasa de RLT en un seguimiento más a largo plazo y para un gran espectro de pacientes, no sólo para aquellos que no son buenos candidatos para la CABG.

En el presente estudio, partiendo de la evidencia de que los SLF reducen la reestenosis, nuestra hipótesis de trabajo se basa en considerar que los buenos resultados obtenidos en términos de eficacia y seguridad por el ICP con SLF en la enfermedad del TCI no protegido a corto y medio plazo, se mantienen en un seguimiento a largo plazo, más allá de los 2- 3 años de seguimiento medio que tienen la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha, y así poder considerar el ICP con SLF una alternativa buena a la CABG en esta patología.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. OBJETIVO PRIMARIO.**

Conocer la tasa de eventos cardiacos adversos mayores definida como el conjunto de: muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y revascularización de la lesión tratada, más allá de los 5 años de seguimiento tras el intervencionismo coronario percutáneo con *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos sobre la enfermedad del tronco común de la arteria coronaria izquierda no protegido en una serie de pacientes procedente de un único centro hospitalario español (Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla).

### **3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

1. Identificar predictores de muerte cardiovascular y/o eventos cardiacos adversos mayores durante el seguimiento tras el intervencionismo coronario percutáneo con *stents* liberadores de fármacos sobre la enfermedad del tronco común de la arteria coronaria izquierda no protegido.
2. Analizar la incidencia de la trombosis de los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos tras el intervencionismo coronario percutáneo sobre la enfermedad del tronco común de la arteria coronaria izquierda no protegido.
3. Presentar las características clínicas basales de una serie de pacientes en nuestro medio sometidos a intervencionismo coronario percutáneo con *stents* liberadores de fármacos sobre la enfermedad del tronco común de la arteria coronaria izquierda no protegido.
4. Conocer las características del intervencionismo coronario percutáneo con *stents* liberadores de fármacos, llevado a cabo para revascularizar el tronco común de la arteria coronaria izquierda no protegido.
5. Mostrar las características morfológicas y angiográficas de las lesiones de tronco común izquierdo no protegido encontradas durante el procedimiento.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

## 4.1. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio observacional, con seguimiento prospectivo, de una serie consecutiva de pacientes con enfermedad de TCI no protegido tratados con ICP con SLF.

## 4.2. Ámbito del estudio.

El estudio se ha realizado en la Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, el mayor complejo hospitalario del Sistema Sanitario Público de Andalucía, que atiende las necesidades de asistencia sanitaria pública especializada hospitalaria, de un área metropolitana de 550.502 habitantes (distrito de Sevilla: 428.662 habitantes, distrito Aljarafe: 88.139 habitantes y distrito Sevilla Sur: 33.701 habitantes) , además de ser centro de referencia provincial de 1.316.728 habitantes.<sup>198</sup>

## 4.3. Selección de pacientes.

Se incluyeron a todos los pacientes que, entre el 1 de Junio de 2003 y el 30 de Septiembre de 2005, fueron diagnosticados consecutivamente de enfermedad significativa del TCI no protegido y que fueron tratados con ICP con SLF, liberador de paclitaxel (Taxus®, *Boston Scientific, Natick, MA, USA*) o liberador de rapamicina o sirolimus (Chyper®, *Cordis, Johnson & Johnson, Warren, New Jersey*), tras:

- ❖ Ser considerados no candidatos para la revascularización quirúrgica por:
  - (1) Anatomía coronaria y características de las lesiones adecuadas para la implantación de *stents* y no adecuadas para el implante de injertos coronarios.  
y/o
  - (2) Contraindicación para la cirugía coronaria por la existencia de un riesgo quirúrgico elevado (*EuroSCORE*  $\geq$  6)<sup>199</sup> en decisión tomada conjuntamente entre el servicio de cirugía cardiovascular y el servicio de cardiología.



- ❖ Rechazo por parte del paciente a someterse a CABG tras ser informado conjuntamente por un cardiólogo y un cirujano cardiovascular sobre los beneficios y riesgos de ambos procedimientos.
- ❖ Cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión para ser enrolados.

Se utilizó el *EuroSCORE* (*European system for cardiac operative risk evaluation*) para estratificar el riesgo quirúrgico (riesgo de muerte a 30 días), considerándose un riesgo elevado un *score* > 6 y de muy alto riesgo un *score* > 9.<sup>199</sup>

#### **4.3.1. Criterios de inclusión.**

- 1) ICP electivo con SLF sobre el TCI no protegido en lesión significativa (diámetro de estenosis  $\geq 50\%$ ) de novo, en cualquier localización (ostial, cuerpo y/o distal) asociada o no a revascularización de otras lesiones en otros vasos.
- 2) Pacientes no candidatos para la revascularización quirúrgica tras decisión conjunta entre el servicio de cirugía cardiovascular y cardiología o rechazo por parte del paciente a someterse a CABG tras ser informado sobre los beneficios y riesgos de ambos procedimientos.
- 3) Procedimiento realizado entre el 1 de Junio del 2003 y el 30 de Septiembre del 2005.
- 4) Consentimiento informado otorgado por escrito.

#### **4.3.2. Criterios de exclusión.**

- 1) ICP sobre el TCI no protegido con *stent* convencional.
- 2) Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) o en shock cardiogénico.

- 3) Pacientes con ICP previo sobre el TCI no protegido (lesiones no de novo).
- 4) Pacientes con al menos un injerto coronario previo sobre la arteria coronaria izquierda (TCI protegido).
- 5) Enfermedad concurrente grave con expectativa de vida previa al procedimiento inferior a 12 meses.
- 6) Contraindicación para recibir tratamiento antiagregante o alergia a AAS, clopidogrel, o heparina.
- 7) Diátesis hemorrágica activa.
- 8) Pacientes con edad inferior a 18 años.
- 9) Embarazo o lactancia.

#### **4.4. Infraestructura.**

El servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla cuenta con la infraestructura necesaria para el tratamiento percutáneo de pacientes con enfermedad de TCI. Posee una Unidad de Hemodinámica, acreditada por la Sociedad Española de Cardiología, con amplia experiencia en cardiología intervencionista, y con dos salas digitales, donde se han realizado las coronariografías y las angioplastias coronarias.

## **4.5. Cateterismo cardiaco. Angioplastia coronaria transluminal percutánea.**

Los procedimientos fueron realizados después de obtener el consentimiento informado por escrito, tras comprobar que se cumplían los criterios de inclusión y no existían criterios de exclusión.

Cada coronariografía y angioplastia coronaria e implante de SLF fueron realizados de acuerdo a las técnicas habituales de nuestro laboratorio siguiendo las normas generalmente aceptadas, con la práctica habitual de cubrir totalmente el segmento enfermo.

Antes del procedimiento todos los pacientes recibieron doble antiagregación, iniciado al menos un día antes del procedimiento, AAS (100-300 mg /día) y clopidogrel (300 mg de carga y 75 mg /día de mantenimiento). Durante el procedimiento, los pacientes recibieron como anticoagulación coadyuvante con heparina no fraccionada (70 UI/ Kg de peso) y bolos repetidos de 5000 UI cada 30 minutos para mantener un tiempo de coagulación activado (ACT) entre 250-300 segundos. La decisión de usar inhibidores de la glicoproteína IIb / IIIa durante el procedimiento fue tomada a criterio del operador responsable. Los pacientes continuaron tras el procedimiento un tratamiento antiagregante plaquetario con aspirina 100 mg/día y clopidogrel 75 mg/día durante al menos 12 meses, continuando posteriormente con ácido acetilsalicílico 100 mg al día indefinidamente.

La vía arterial de acceso (radial o femoral) fue a criterio del hemodinamista así como el empleo de balón de contrapulsación intraaortico (BCIA), que se realizó en aquellos casos con FE severamente deprimida

La angiografía coronaria fue realizada después de la administración de 0.2 mg de nitroglicerina intracoronaria. En cada paciente se han obtenido tres angiogramas coronarios: uno de ellos basal o diagnóstico previo al ICP, un segundo realizado inmediatamente después del implante del *stent*, previo a la retirada del catéter guía, con el fin de evaluar el resultado final y el tercer angiograma el realizado en el control de

seguimiento entre los 9 y 12 meses postintervencionismo. Otros cateterismos cardíacos no contemplados en el protocolo se han admitido en base a indicaciones clínicas, principalmente por recurrencia de isquemia, antes de finalizar el periodo de seguimiento.

En la angiografía basal se debía seleccionar una proyección que identificara la estenosis en su mayor intensidad. Esta proyección fue la misma proyección que se utilizó en la angiografía posterior al procedimiento y en el control angiográfico en el seguimiento. El archivo de las imágenes angiográficas se ha realizado en CD-R formato DICOM.

En la mayoría de los casos la lesión el TCI fue predilatada con balones de menor tamaño al diámetro de la arteria, empleando balón de corte cuando en la valoración angiográfica o con IVUS previa a ICP se objetivó la existencia de calcio. En el caso de estenosis moderadas no se realizó predilatación implantando directamente el *stent*. En los casos de lesiones con calcificación de grado severo, a criterio del operador responsable del caso, se empleó la aterectomía rotacional de forma electiva o tras no conseguirse una adecuada predilatación con balón.

La elección del SLF, SLP (Taxus ®, *Boston Scientific, Natick, MA, USA*) o SLS (Chyper ®, *Cordis, Johnson & Johnson, Warren, New Jersey, USA*) fue decisión del operador responsable del procedimiento.

La mayoría de las lesiones que afectaban a *ostium* o cuerpo de TCI y que no comprometían a la bifurcación se trataron con un solo *stent*. Las lesiones bifurcadas fueron tratadas con un abordaje sencillo con un *stent* (*provisional stenting*) o complejo con técnicas de dos *stents* (*Crush stenting*, *T-stenting*, *V-stenting*, *culotte* o *simultaneous kissing stenting*) a discreción del operador. La dilatación final con *kissing balón* se realizó de forma rutinaria en todos los casos de lesiones bifurcadas.

En los casos en los que la expansión del *stent* no fue óptima, se practicó post-dilatación a alta presión con balones no distensibles.

En el caso de presentar el paciente EAC multivaso, la revascularización completa se realizó en todos los pacientes en los que técnicamente fue posible en el momento del procedimiento. En los casos donde esto no fue posible, el ICP sobre el resto de lesiones significativas fue realizado en procedimiento diferido, tratando las lesiones pendientes dentro del primer, mes como máximo, tras el ICP sobre el TCI no protegido.

El IVUS fue empleado de forma sistémica en todos los pacientes incluidos para estudiar las características cualitativas de la placa y verificar el grado de severidad de las lesiones en el TCI en situación basal. Tras el procedimiento se realizó un análisis detallado para valorar el grado de expansión y aposición de los SLF implantados y fueron validados los resultados angiográficos obtenidos.

#### **4.6. Procedimiento post- intervención.**

Finalizado el procedimiento, los pacientes pasaron a sala o a la unidad coronaria dependiendo de su situación clínica. Los introductores arteriales radiales fueron retirados tras el procedimiento aplicándose una compresión manual durante al menos 6-8 horas y los femorales fueron retirados 4-5 horas después de finalizado el procedimiento, aplicándose una compresión manual durante al menos 8 horas.

En todos los casos a las 12 horas del procedimiento se realizó un electrocardiograma y determinaciones de creatinina fosfoquinasa (CPK) y Troponina T con la finalidad de detectar la aparición de nuevas ondas Q o una elevación de los marcadores de daño miocárdico.

#### **4.7. Seguimiento.**

Se registró prospectivamente el curso clínico que presentaron los pacientes durante la fase hospitalaria y extrahospitalaria. Los pacientes que superaron la fase hospitalaria fueron evaluados mediante visitas programadas en una consulta específica de cardiología a los 30 días, 4-6 meses, 12 meses y anualmente hasta la fecha de fin del estudio, el 30 de Septiembre del 2010. Las visitas incluían la realización de anamnesis, exploración física, analítica general, ECG, y Ecocardiograma 2-D transtorácico y a

partir del sexto mes, de forma sistemática, pruebas de detección de isquemia (ergometría según el protocolo de Bruce, gammagrafía de perfusión miocárdica y/o ecocardiograma de estrés, a criterio del clínico).

De forma rutinaria se realizó coronariografía de control entre el sexto y noveno mes tras el procedimiento o antes, si existía indicación clínica por síntomas o por la existencia de signos de isquemia miocárdica en las pruebas de detección de isquemia.

Se consideró que existía una reestenosis angiográfica significativa de TCI en el seguimiento aquellos casos con una estenosis  $\geq 50$  % medida mediante análisis cuantitativo independientemente de la sintomatología del paciente.

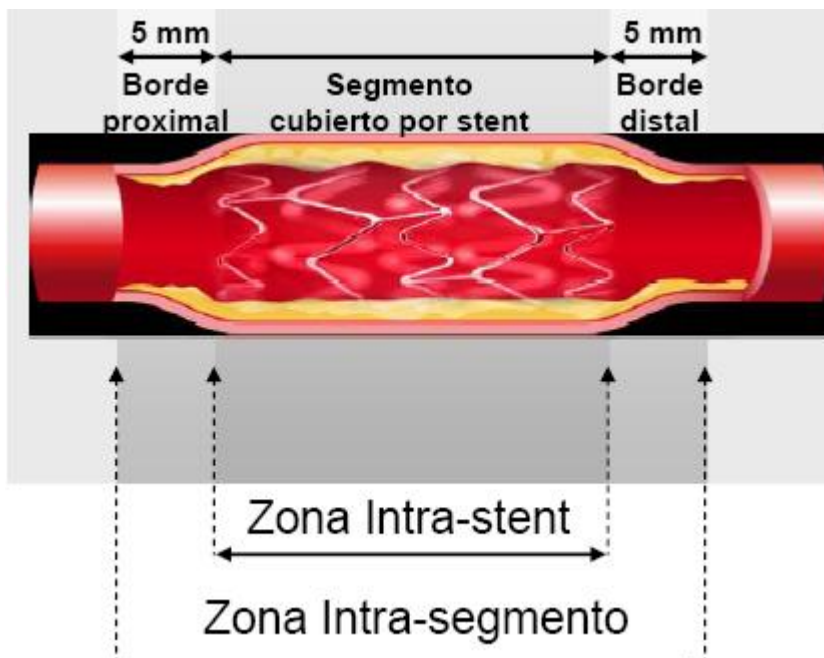
#### **4.8. Fuentes de información.**

Los valores de las variables se han recogido a partir de las historias clínicas y de las imágenes angiográficas registrados en formato digital (CD) y analizadas mediante el programa QCA de detección automática de bordes.

#### **4.9. Análisis cuantitativo de angiografía coronaria (QCA).**

Los datos angiográficos se han obtenido de la coronariografía antes del procedimiento, a la finalización del mismo y de la practicada durante el seguimiento, evaluados por dos cardiólogos independientes no implicados en el proceso de ICP.

Se han estudiado los datos obtenidos de la zona “intra-*stent*” (que incluye únicamente el segmento cubierto por el *stent*) y de la zona “intra-segmento” (que abarca el segmento cubierto con *stent* y los 5 mm de vaso proximal y distal al *stent*). Dicha evaluación se ha realizado mediante un programa informático de cuantificación angiográfica con detección automática de bordes, sistema QCA-CMS<sup>®</sup> (Kaas, Medical Imaging Systems).



**Figura 5.** Segmento analizado en la cuantificación angiográfica (QCA).

En cada angiograma se cuantificó el diámetro de referencia del vaso (DRV), el diámetro luminal mínimo (DLM), la longitud de la lesión y el porcentaje de estenosis en situación basal, después del procedimiento y en el seguimiento. La ganancia aguda fue calculada como la diferencia entre el DLM antes y después del procedimiento. La pérdida tardía fue definida como la diferencia en el DLM después del procedimiento y en el seguimiento.

Se analizaron retrospectivamente las imágenes angiográficas de las lesiones coronarias, obtenidas de la coronariografía diagnóstica, para la aplicación del *score* SYNTAX como índice que puntúa la complejidad de la enfermedad arterial coronaria mediante angiografía por tres cardiólogos independientes.<sup>183</sup> El formulario electrónico que permite calcular el *score* SYNTAX está disponible de forma gratuita en la dirección: <http://www.syntaxscore.com>. Este *score* fue usado durante el estudio SYNTAX que se publicó en el año 2009 (años después de nuestro período de inclusión) como una herramienta capaz de identificar numéricamente a los pacientes multivaso que serían buenos candidatos a ICP.<sup>183</sup> Es una herramienta angiográfica que intenta cuantificar la gravedad de la EAC a partir de nueve criterios anatómicos, entre los que se incluyen la frecuencia, la complejidad y la localización de las lesiones. En última

instancia, este *score* gradúa la complejidad de las lesiones coronarias en los pacientes multivaso. Se conoce la importancia del *score* SYNTAX en el seguimiento tardío de los pacientes de acuerdo con la clasificación en *score* bajo (0 a 22 puntos), *score* intermedio (23-32 puntos) o *score* alto ( $\geq 33$  puntos). Un *score* SYNTAX elevado ( $\geq 33$ ) significa que el paciente tiene una enfermedad coronaria más compleja y que el tratamiento es más difícil. Los pacientes que fueron clasificados como de *score* bajo o intermedio tratados con ICP tuvieron tasas de ECAM al año semejantes a los tratados con CABG.<sup>183</sup> Dada la importancia de los hallazgos de este estudio se decidió analizar retrospectivamente nuestra serie con dicho *score*.

#### 4.10. Variables de estudio.

Se han evaluado variables demográficas, clínicas y angiográficas, tanto basales como durante el seguimiento que se han recogido en una base de datos realizada en el programa SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

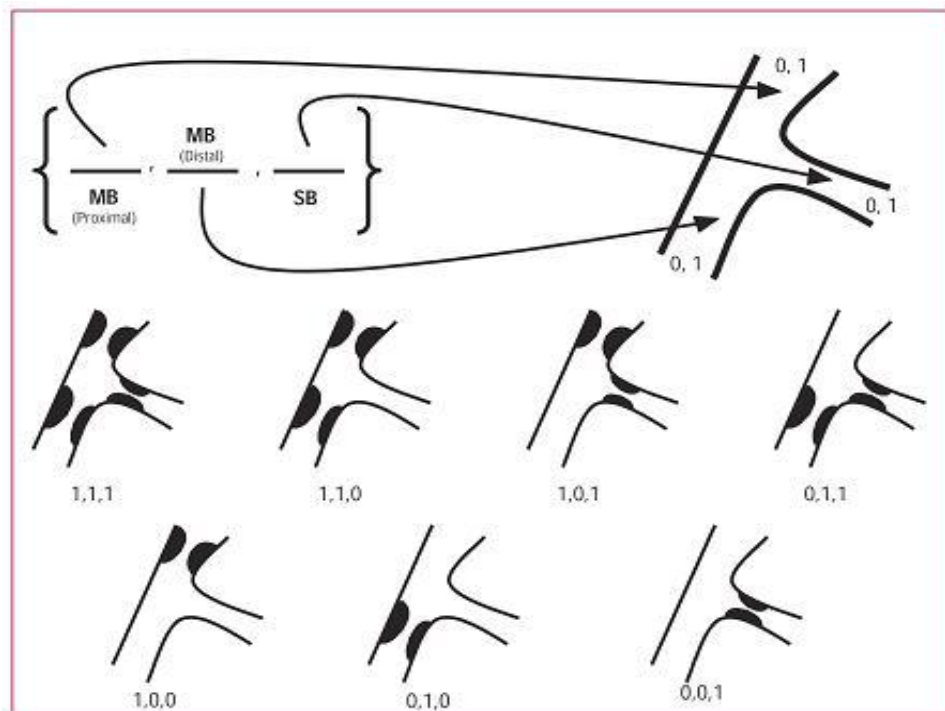
En todos los pacientes se analizaron las siguientes variables:

- ❖ Variables demográficas: Edad (en años) y sexo.
- ❖ Variables clínicas: Índice de masa corporal (Kg. /m<sup>2</sup>), HTA, DM, tabaquismo, dislipemia, insuficiencia renal, IAM previo, AVC previo, angina inestable, ACTP previa sobre arteria distinta al TCI.
- ❖ Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cuantitativa, medida por ecocardiografía transtorácica por el método de Simpson, previa al ICP.
- ❖ Riesgo quirúrgico estratificado por la escala *EuroSCORE* tanto de forma aditiva como logística. Se considero a un paciente de alto riesgo a aquel con un *EuroSCORE* aditivo  $> 6$  y de muy alto riesgo si era  $> 9$ .<sup>199</sup>La calculadora para realizar el *score* está disponible de forma gratuita en la página Web: <http://www.euroscore.org/calcp.html>



❖ Variables angiográficas:

- Datos de la angiografía coronaria cuantitativa digital antes y tras la angioplastia: DLM, DRV, longitud de la lesión y porcentaje de estenosis.
- Datos de la EAC: localización lesión TCI (ostial/cuerpo o distal), número de arterias lesionadas, calcificación severa y tortuosidad severa.
- Clasificación de las lesiones bifurcadas propuesta por Medina *et al.*<sup>200</sup>  
Las lesiones coronarias localizadas en una bifurcación presentan una amplia gama de morfologías angiográficas y anatómicas en función de la distribución de la placa en el segmento afectado. Basándose en los tres componentes en que puede ser dividida una bifurcación: vaso principal proximal (MB proximal), vaso principal distal (MB distal) y ramo secundario (SB), y respetando esta secuencia, se asigna un valor binario (1,0) dependiendo de si hay o no compromiso de los segmentos de la bifurcación previamente definidos. En la figura 6 se muestran las 7 morfologías posibles.



**Figura 6.** Clasificación de Medina de las lesiones bifurcadas.<sup>200</sup>

Esta clasificación facilita la descripción de la anatomía de las bifurcaciones, lo que tiene implicaciones técnicas y estratégicas a la hora de afrontar el tratamiento percutáneo y valorar su resultado. Asimismo, facilita la inclusión de parámetros descriptivos en las bases de datos que analizan los resultados del tratamiento percutáneo de las bifurcaciones y permite a su vez una unificación del lenguaje a la hora de comparar diferentes series y técnicas.

- ❖ *Score SYNTAX*: clasificándolo en bajo (0 a 22 puntos), intermedio (23-32 puntos) o alto ( $\geq 33$  puntos).<sup>183</sup>
- ❖ Datos del procedimiento coronariografía/ICP: acceso vascular (femoral/radial), utilización de inhibidores de la GP IIb/IIIa, predilatación con balón, diámetro de *stent*, longitud de *stent*, tipo de SLF (SLP o SLS), *stent* simple o múltiple, tipo de abordaje de la lesión bifurcada (simple o complejo), postdilatación con balón, presión máxima de inflado, diámetro máximo de balón, uso de *cutting* balón, uso de aterectomía rotacional, empleo de IVUS y utilización de BCIA, éxito angiográfico, éxito del procedimiento y revascularización completa.
- ❖ Variables relacionadas con el efecto a medir:
  - Número y porcentaje de ECAM (muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal y RLT), durante la fase hospitalaria a 30 días, a 1 año seguimiento y al final del período de seguimiento.
  - TS, según la clasificación de la *Academic Research Consortium* (ARC): precoz (aguda y subaguda), tardía y muy tardía. Definitiva, probable y posible.<sup>115</sup>
- ❖ Otras variables: muerte de causa no cardíaca, tasa AVC y duración del tratamiento antiagregante.

## 4.11. Definiciones.

- Enfermedad significativa del TCI: estenosis con diámetro  $\geq 50$  % del segmento referencia objetivada durante la coronariografía.
- TCI no protegido: ausencia de injertos permeables anastomosados a la coronaria izquierda.
- La lesión en el TCI se denominó:
  - Lesión ostial, cuando se encontraba situada a 5 mm del *ostium* coronario izquierdo, y media en el resto de localizaciones.
  - Distal o bifurcada, cuando su tratamiento obligó al inflado del balón de angioplastia o al implante de un *stent* en el *ostium* de la ACX o de la ADA.
- Éxito angiográfico: se definió como la realización del ICP e implante de SLF sobre el TCI con una estenosis residual inferior al 20 % y flujo TIMI III.

El grado TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) valora angiográficamente el flujo de la arterias coronarias epicárdicas y se divide en: TIMI 0 (no perfusión) cuando no fluye contraste a través de la estenosis, TIMI 1 (penetración con mínima perfusión) cuando una pequeña cantidad de contraste fluye a través de la estenosis pero no opacifica totalmente la arteria situada más allá, TIMI 2 (perfusión parcial) si el contraste fluye a través de la estenosis hasta opacificar el segmento terminal de la arteria., pero el contraste entra más lentamente que en los segmentos proximales y TIMI 3 (perfusión completa) si el flujo anterógrado en el segmento distal de la arteria coronaria a través de la estenosis es tan rápido como el flujo anterógrado en un segmento proximal comparable a la estenosis.<sup>119</sup>

- Éxito del procedimiento: se definió como la existencia de éxito angiográfico con el paciente de alta del hospital libre de ECAM.
- Éxito a treinta días: fue definido por la existencia de éxito del procedimiento y ausencia de ECAM durante los primeros 30 días post-intervencionismo coronario.
- Se ha definido como recurrencia de isquemia a la aparición de angina asociada a cambios del segmento ST/T o a una prueba de esfuerzo positiva clínica o electrocardiográficamente, según los criterios comúnmente aceptados.
- Los ECAM fueron definidos como muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal (con y sin onda Q) y RLT.
  - Las muertes fueron clasificadas de causa cardíaca y no cardíaca. Las muertes de causa cardíaca son las producidas por un SCA, edema agudo de pulmón o arritmia maligna (incluyendo muerte súbita). Las muertes de causa no aclarada se asumieron como cardíacas.
  - El IAM fue definido <sup>201</sup> con un aumento de las concentraciones de enzimas cardíacas (preferentemente troponina T) al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia (URL) junto con al menos uno de los siguientes: síntomas de isquemia, cambios en el ECG indicando isquemia como aparición de cambios en el ST-T o bloqueo de rama izquierda de novo, aparición de nuevas ondas Q patológicas en dos o más derivaciones de ECG contiguas o, evidencia por prueba de imagen de pérdida de novo de miocardio viable o aparición de nuevas anomalías en la contractilidad segmentaria del miocardio. Se definió IAM en el contexto del ICP, <sup>201</sup> al aumento de las concentraciones de enzimas cardíacas (preferentemente troponina T) 3 veces por encima del percentil 99 del límite superior de referencia (URL).

- La RLT se definió como la necesidad de una nueva revascularización, percutánea o quirúrgica, motivada por una pérdida luminal significativa que origina una reestenosis  $\geq 50\%$ , de la lesión previamente tratada con éxito en el TCI. La lesión tratada se define como el segmento tratado más 5 mm proximal y 5 mm distal al *stent* implantado
- La TS incluyó la TS definitiva, probable y posible, según los criterios de la *Academic Research Consortium* (ARC). Definitiva: TS confirmada mediante angiografía o en la autopsia. Probable: cualquier muerte inexplicada en los primeros 30 días o cualquier IAM en el territorio vascular del *stent* en ausencia de toda otra causa evidente. Posible: cualquier muerte inexplicada después de los 30 días. La TS cronológicamente fue definida como aguda cuando ocurre dentro de las primeras 24 horas post-procedimiento, subaguda entre las primeras 24 horas y el primer mes del procedimiento intervencionista. TS tardía entre el primer mes y el año del procedimiento y muy tardía a partir del primer año.<sup>115</sup>
- Revascularización completa: revascularización de todas las lesiones coronarias con un diámetro de estenosis  $> 50\%$ , medido angiográficamente o por IVUS, en los vasos de  $\geq 1,5$  mm de diámetro objetivados durante la coronariografía basal o diagnóstica.<sup>184</sup>
- Se ha considerado como DRV a la media de los diámetros de los segmentos de apariencia normal proximal y distal a la lesión.
- Se ha considerado DLM al diámetro del vaso en el punto de mayor estenosis.
- El porcentaje de estenosis se ha definido como el DLM con respecto al DRV expresado en porcentaje.
- La pérdida luminal tardía fue definida como la diferencia en el DLM después del procedimiento y en el seguimiento.

- Se ha definido reestenosis a la presencia de una estenosis igual o mayor al 50% del diámetro luminal de la arteria, a nivel del segmento tratado (el cubierto con *stent* y los 5 mm de vaso proximal y distal al *stent*) en el seguimiento angiográfico.

#### **4.12. Análisis estadístico.**

La base de datos y el análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS versión 17.0. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se garantiza que se han salvaguardado la integridad y la confidencialidad de los datos.

Se ha realizado inicialmente un análisis descriptivo de la muestra. Los resultados de las variables continuas que siguen una distribución normal se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DS) y las variables continuas con distribución no normal se expresan como mediana seguida del percentil <sub>25</sub> y percentil <sub>75</sub>. El análisis de normalidad de las variables continuas fue realizado con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas se expresan como recuento y porcentaje. La comparación de las variables continuas se realizó mediante el test de la t de Student, en el caso de tener una distribución normal, y con test no paramétricos en el caso contrario. Las variables categóricas fueron comparadas con el test de la  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher para frecuencias inferiores a la esperada. Las asociaciones se consideraron estadísticamente significativas ante un valor de p inferior a 0,05. Los intervalos se expresan con un intervalo de confianza del 95%.

En todos los pacientes se obtuvo la información sobre la presencia o no del objetivo principal combinado (ECAM). Para cada evento de interés que componen los ECAM (muerte cardiovascular, IAM no fatal y RLT) considerado el tiempo de seguimiento empieza en la fecha del implante del SLF sobre el TCI y finaliza en la fecha en que ocurre el ECAM o en la fecha de fin del estudio (30 de Septiembre de 2010), lo que ocurriese antes.

Las curvas de supervivencia libre de acontecimientos adversos en el período de seguimiento fueron generadas por el método de Kaplan-Meier y la supervivencia entre grupos de interés fue comparada con el test de log-rank.

Se realizó un análisis de regresión univariante y un análisis multivariante para identificar predictores independientes de muerte cardiovascular y ECAM. Específicamente, todas las variables con asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con el evento de interés en el análisis univariante fueron introducidas en el análisis multivariante de Cox. Los resultados del análisis multivariante de Cox se expresan como *hazard ratio* (HR) con intervalo de confianza del 95% y el valor de la p.

## **5. RESULTADOS**



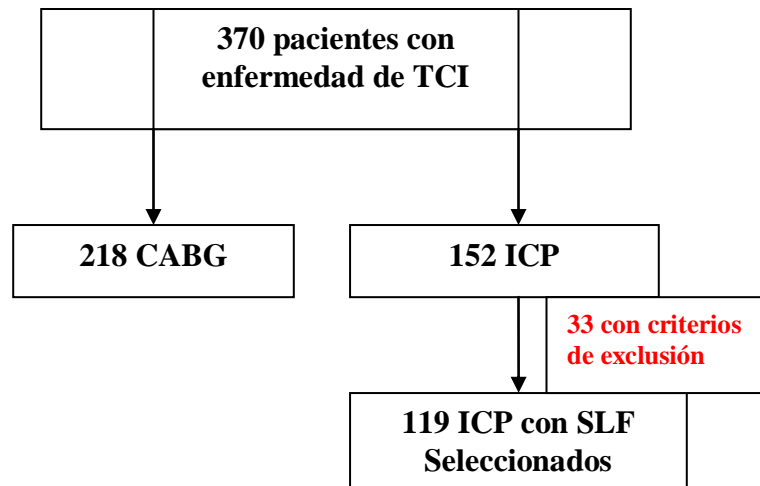
## 5.1. Población de estudio.

Desde el 1 de Junio de 2003 hasta el 30 de Septiembre de 2005, un total de 370 pacientes fueron diagnosticados consecutivamente de enfermedad significativa del TCI en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. De ellos, 218 (58,9 %) fueron sometidos a CABG y 152 (41,1 %) a ICP con *stent*.

De los 152 pacientes sometidos a ICP, 52 pacientes electivos (34, 2 %) lo fueron por presentar un alto riesgo quirúrgico (*EuroSCORE* > 6), 23 (15,1 %) por tener un IAM o shock cardiogenico en el momento del diagnóstico, 45 (29,6 %) por ser desestimada la CABG por razones relacionadas con el procedimiento (presencia de EAC difusa con malos lechos vasculares o arteriopatía periférica severa, entre otros) y 32 (21,1 %) por rechazo del paciente a someterse a CABG.

De los 152 pacientes sometidos a ICP, 33 (21,7%) cumplían criterios de exclusión para este estudio. Los motivos de exclusión fueron: en 23 (15,1%) pacientes el ICP sobre el TCI se realizó en el contexto de un IAMCEST (angioplastia primaria) o en shock cardiogénico, 7 (4,6 %) pacientes presentaban un TCI protegido y en 3 (2 %) pacientes se trataban de reestenosis *stent* previo (lesión no de novo) quedando 119 pacientes incluidos para el estudio.

De los 119 pacientes, 3 (2,5%) fallecieron tras el procedimiento durante el ingreso hospitalario inicial y el resto (116 pacientes), fueron dados de alta e iniciaron el seguimiento, sin contemplarse pérdidas de pacientes durante el estudio. El tiempo de seguimiento fue de 68 meses, con un percentil <sub>25</sub> (P<sub>25</sub>) de 58 meses y percentil <sub>75</sub> (P<sub>75</sub>) de 74 meses.



**Figura 7.** Pacientes con enfermedad de TCI del 1 de Junio de 2003 hasta el 30 de Septiembre de 2005.

### **5.1.1. Características basales de los pacientes.**

Las características basales y demográficas se resumen en la tabla 7. La edad media fue de  $65,02 \pm 10,29$  años, con una edad mínima de 36 años y una máxima de 86 años. El 76,5 % (91 pacientes) eran varones y el 23,5 % (28 pacientes) eran mujeres.

En cuanto a la distribución de los factores de riesgo cardiovascular, un 47,1 % de los pacientes eran diabéticos, un 76,5 % eran hipertensos, el 73,1 % estaban diagnosticados de dislipemia y un 63,9 % fumaban. Un 34,5% tenían historia previa de IAM, y un 5 % habían tenido un AVC previo. Un 7,6 % presentaban algún grado de insuficiencia renal. El índice de masa corporal (IMC) fue de  $27,5 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>.

En la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio, el diagnóstico de admisión fue angina inestable (79.8%) y en el 16,8 % de los casos ya habían sido sometidos a un ACTP previamente (sobre una localización distinta a la del TCI).

La FEVI media que presentaban en el momento del procedimiento era de  $56,08 \pm 11,43$ ; con un 10,1 % de los pacientes con una FE < 30 %.

En cuanto a la escala de riesgo quirúrgico, los pacientes presentaban un *EuroSCORE* aditivo de  $5,1 \pm 2,63$  puntos y logístico de  $5,57 \pm 6,02$  puntos. Un 43,7 %

de los pacientes tenían un *EuroSCORE* de alto riesgo (>6) y un 9,2 % un *score* de muy alto riesgo quirúrgico (>9).

**Tabla 7. Características clínicas y demográficas basales (n= 119)**

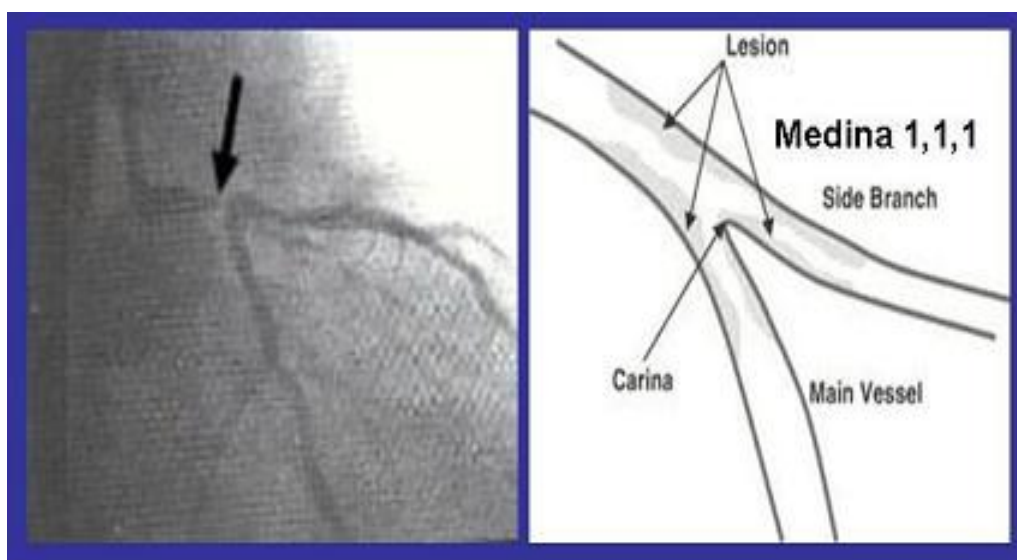
<b>EDAD (años, media ± DS)</b>	65,02 ± 10,29
<b>VARONES, n (%)</b>	91 (76,5)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>, media ± DS)</b>	27,5 ± 4,6
<b>HTA, n (%)</b>	91(76,5)
<b>DIABETES MELLITUS, n (%)</b>	56 (47,1)
<b>DMID</b>	18 (15,1)
<b>DMNID</b>	38 (31,9)
<b>TABAQUISMO, n (%)</b>	76 (63,9)
<b>DISLIPEMIA, n (%)</b>	87 (73,1)
<b>INSUFICIENCIA RENAL, n (%)</b>	9 (7,6)
<b>IAM PREVIO n (%)</b>	41 (34,5)
<b>IAM RECIENTE (&lt;30 días)</b>	17 (14,3)
<b>IAM ANTIGUO (≥ 30 días)</b>	24 (20,2)
<b>AVC PREVIO</b>	6 (5)
<b>ACTP PREVIA</b>	20 (16,8)
<b>FEVI (media ± DS)</b>	56,08 ± 11,43
<b>FEVI &lt;30%</b>	12 (10,1)
<b>ANGINA INESTABLE, n (%)</b>	95 (79,8)
<b><i>EuroSCORE</i> Aditivo(media ± DS)</b>	5,1 ± 2,63
<b><i>EuroSCORE</i> Logístico(media ± DS)</b>	5,57 ± 6,02
<b><i>EuroSCORE</i> Aditivo, n (%)</b>	
<b>&gt; 6</b>	52 (43,7)
<b>&gt; 9</b>	11 (9,2)

Valores expresados como media ± desviación standard (DS) o numero (%).

DMID= Diabetes Mellitus Insulin Dependiente; DMNID= Diabetes Mellitus No Insulin Dependiente; resto de abreviaturas ya expresadas en el texto.

### **5.1.2. Características angiográficas y del procedimiento.**

La mayoría de los pacientes (73,1 %) presentaban una lesión de TCI localizada en su segmento distal o bifurcación. Dentro de estas lesiones bifurcadas el tipo más frecuente encontrado (66,6 %) fue, según la clasificación de Medina, el tipo 111 llamada lesión “bifurcada verdadera”, pues se ven afectados el segmento proximal y distal del vaso principal y la rama lateral (figura 8).



**Figura 8.** Lesión bifurcada de TCI. Vaso principal (*main vessel*). Rama lateral (*side branch*)

Un 36,1 % de los pacientes presentaban enfermedad significativa de TCI unida a enfermedad significativa de tres vasos coronarios. La lesión aislada de TCI apareció en un 12,6 % de los casos. Ocho pacientes (6,7 %) presentaban una oclusión crónica en alguna de sus arterias coronarias, siendo la arteria coronaria derecha (ACD) con seis casos la más frecuente. Dos pacientes (1,7 %) presentaban dominancia coronaria izquierda.

Tras aplicar el SYNTAX *score* a la anatomía coronaria encontrada en los 119 pacientes se obtuvo una puntuación media de  $35,85 \pm 13,28$ . Recordemos que el SYNTAX *score*, que puntúa el grado de severidad de la EAC en tres grupos, de *score* bajo (0 a 22 puntos), *score* intermedio (23-32 puntos) o *score* alto ( $\geq 33$  puntos). El

índice de concordancia entre los tres cardiólogos independientes que realizaron el análisis fue bueno (0,784, 0,816 y 0,823;  $p < 0.01$ , respectivamente)

Las características angiográficas de las lesiones encontradas se resumen en la tabla 8.

**Tabla 8. Características angiográficas de las lesiones (n= 119)**

<b>LESIÓN DEL TCI</b>	
Ostial/ Segmento medio	32 (26,9)
Distal	87 (73,1)
<b>NÚMERO DE VASOS ENFERMOS</b>	
TCI sólo	15(12,6)
TCI + 1 vaso	30 (25,2)
TCI + 2 vasos	31(26,1)
TCI + 3 vasos	43(36,1)
<b>OCLUSION CRÓNICA</b>	8 (6,7)
<b>CALCIFICACIÓN SEVERA</b>	34 (28,6)
<b>TORTUOSIDAD SEVERA</b>	5 ( 4,2)
<b>LESIÓN BIFURCADA TCI, n (%)*</b>	87 (73,1)
Tipo 111	58(66,6)
Tipo 110	12 (13,8)
Tipo 100	7 (8)
Tipo 101	5 (5,7)
Tipo 011	5 (5,7)
Tipo 010	0
Tipo 001	0
<b>Score SYNTAX medio</b>	35,85 ± 13,28
<b>Score SYNTAX</b>	
< 22	12 (10,1)
23 a 32	43 (36,1)
>33	64 (53,8)

Valores expresados como media ± desviación standard (DS) o numero (%).

\* Según la clasificación propuesta por Medina.<sup>200</sup>

El éxito angiográfico se obtuvo en todos los pacientes, mientras que la tasa alcanzada de éxito del procedimiento fue de un 97,5 %. El tiempo medio de estancia hospitalaria en el ingreso inicial tras el procedimiento fue de  $4,3 \pm 1,2$  días. En la tabla 9 se muestran las características y resultados del procedimiento.

**Tabla 9. Características y resultados del procedimiento (n= 119)**

<b>STENT DEL TCI</b>	
Diámetro, mm (media $\pm$ DS)	3,44 $\pm$ 0,27
Longitud ,mm (media $\pm$ DS)	16,87 $\pm$ 6,05
Stent simple	56 (47,1)
Dos stents	63 (52,9)
<b>SLF</b>	
Cypher®	32(26,9)
Taxus®	87(73,1)
<b>TÉCNICA ABORDAJE LESIÓN BIFURCADA</b>	87 (73,1)
<i>Provisional</i>	32 (36,8)
<i>Crush</i>	49 (56,3)
<i>T- Stenting</i>	3 (3,4)
<i>V- Stenting</i>	3 (3,4)
<i>Culotte</i>	0
<i>Simultaneous kissing stenting (SKS)</i>	0
<b>RAMA LATERAL (BIFURCACIÓN)</b>	
Implante <i>stent</i> , n (%)	55 (46,2)
Longitud <i>stent</i> , mm (media $\pm$ DS)	14,25 $\pm$ 4,73
Diámetro <i>stent</i> , mm (media $\pm$ DS)	3,04 $\pm$ 0,28
<b>OTROS VASOS TRATADOS, n (%)</b>	84 (70,6)
<b>STENTS/PACIENTES</b>	3,13 $\pm$ 1,67
<b>PRE-DILATACION CON BALÓN</b>	95 (79,8)
<b>POST-DILATACION CON BALÓN</b>	97 (81,5)
Presión máxima de inflado, atmósferas.	16,3 $\pm$ 2,49
Tamaño mayor de balón, mm.	3,58 $\pm$ 0,38
<b>KISSING BALÓN FINAL</b>	55 (46,2)
<b>CUTTING BALÓN</b>	53 (44,5)
<b>ATERECTOMÍA ROTACIONAL</b>	4 (3,4)
<b>BCIA</b>	16 (13,4)
<b>USO DE INHIBIDORES IIB/IIIA</b>	15 (12,6)
<b>ABORDAJE</b>	
Arteria femoral	100 (84)
Arteria radial	19 (16)
<b>REVASCULARIZACION COMPLETA</b>	62 (52,1)

Valores expresados como media  $\pm$  desviación standard (DS) o numero (%).

En total, en el 70,6 % de los casos se trataron otras lesiones además de la del TCI, con una media de *stents* por paciente de  $3,13 \pm 1,67$ . En un 29,4 % de los pacientes se trató solamente el TCI, en un 31,9 % se trató el TCI y un vaso, en un 29,4 % se trató el TCI y dos vasos y en el 9,2 % se abordó el TCI y tres vasos. Se obtuvo una revascularización completa de la EAC en el 52,1 % de los casos.

En relación al tipo de SLF implantado sobre el TCI se utilizó en el 73,1 % de los pacientes el SLP (Taxus ®) y en 26,9 % SLS (Cypher ®). El diámetro medio del *stent* del TCI fue de  $3,44 \pm 0,27$  mm y la longitud de *stent*  $16,87 \pm 6,05$  mm. Se optó por implantar un solo *stent* en el TCI en el 47,1 % de los casos, mientras que se emplearon dos *stents* en el TCI en el 52,9 %.

De los 87 pacientes que presentaban enfermedad del TCI distal o bifurcado se realizó un abordaje sencillo (*provisional stenting*) en un 36,8 % de los casos y un abordaje complejo en un 63,2 %. Dentro de las técnicas de abordaje de las lesiones bifurcadas con dos *stents* o complejas, la que se empleó con más frecuencia dentro de este grupo fue el *crush* con un 56,3 % de los casos. La técnica de T- *stenting* se realizó en un 3,4 % y la de V- *stenting* también en un 3,4 %. No se realizó ningún *culotte* ni ningún *simultaneous kissing stenting*. Se realizó *kissing* balón final en un 46,2 % de los casos.

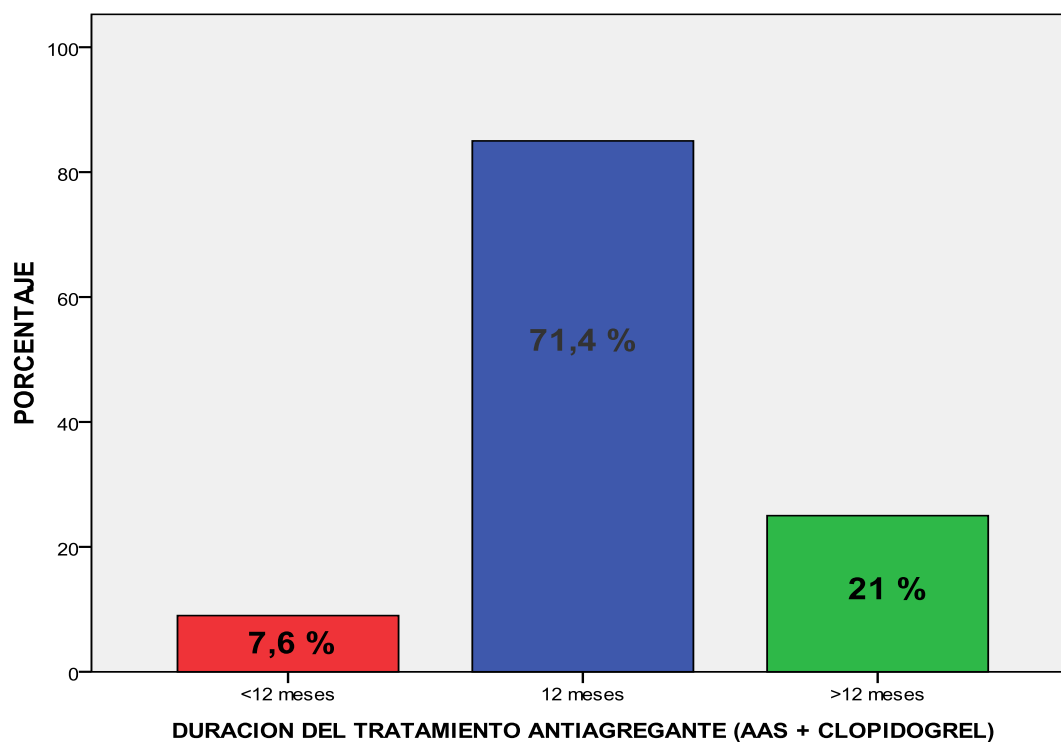
La lesión del TCI se predilató con balón compliante en un 79,8% de los casos, mientras que en el resto (20,2 %) se realizó implante de *stent* directo. Se realizó predilatación empleando *cutting* balón en un 44,5 % de los casos y fue necesario realizar aterectomía rotacional en 4 casos (3,4 %). Se postdilató con balón de alta presión o no compliante en el 81,5 % de las lesiones de TCI, con una presión máxima de inflado media de  $16,3 \pm 2,49$  atmósferas y un tamaño medio de balón de  $3,58 \pm 0,38$  mm.

El IVUS fue empleado de forma sistémica en todos los pacientes en situación basal y tras el procedimiento. Se administraron inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en un 12,6 % de los procedimientos, empleándose el abciximab en el 84 % de estos casos y el tirofiban en el 16 %. Se empleó BCIA en un 13,4 % de los procedimientos.

El procedimiento se realizó utilizando como vía de acceso la arteria femoral en el 84 % de los pacientes, mientras que la arteria radial se uso en un 16 % de los casos.

En la figura 9 se recoge gráficamente la duración del doble tratamiento antiagregante (AAS 100 mg más Clopidogrel 75 mg) pautado tras el procedimiento.

**Figura 9. Duración de la doble terapia antiagregante**



La cuantificación angiográfica (QCA) de las 119 lesiones tratadas se recoge en la tabla 10. La coronariografía de control durante el seguimiento, prevista entre el 6º y 9º mes, fue realizada a 101 pacientes (84,8 %). De los 18 pacientes a los que no se les realizó la coronariografía de control, en 6 casos fue debido a que habían fallecido para entonces y en 12 porque rechazaron someterse a ella, aunque continuaron con su seguimiento clínico.



**Tabla 10. Análisis angiográfico (QCA) (n= 119)**

<b>Basal</b>	
DRV, mm	3,64 ± 0,58
DLM, mm	1,39 ± 0,6
Porcentaje estenosis ,%	65,6 ± 12,4
Longitud de la lesión , mm	11,4 ± 5,5
<b>Después del procedimiento</b>	
DLM ,mm	3,43 ± 0,45
Porcentaje estenosis ,%	6,4 ± 7,02
Ganancia aguda, mm *	2,04 ± 0,54
Éxito angiográfico, %	100
<b>Coronariografía seguimiento, n (%) §</b>	
DLM ,mm	3,40 ± 0,53
Porcentaje estenosis ,%	9,8 ± 7,4
Pérdida tardía, mm ¥	0,04 ± 0,57
Reestenosis, n (%)	5 (4,2)

Valores expresados como media ± desviación standard (DS) o numero (%).

DRV= diámetro de referencia del vaso; DLM= diámetro luminal mínimo.

\* Ganancia aguda= diferencia entre el DLM antes y después del procedimiento.

§ Coronariografía de control entre el sexto y noveno mes de seguimiento

¥ La pérdida tardía = diferencia en el DLM después del procedimiento y en el seguimiento.

## 5.2. RESULTADOS CLÍNICOS

De los 119 pacientes incluidos en el estudio, 3 pacientes (2,5 %) fallecieron tras el procedimiento durante el ingreso hospitalario inicial y fueron consideradas muertes de causa cardiovascular. Dos de ellos presentaron muerte súbita, uno dentro de las 24 horas tras el procedimiento y otro a los 7 días. El otro se trataba de un paciente con un Euro SCORE de muy alto riesgo (10) que presentó un IAM complicativo durante el procedimiento y falleció a los 2 días del procedimiento por edema agudo de pulmón.

Se registró un caso de IAM durante la fase hospitalaria y no hubo ningún caso de RLT en este período. No hubo ningún caso de AVC. Un total de 116 pacientes (97,5 %) recibieron el alta hospitalaria y continuaron su seguimiento clínico.

Durante el primer año de seguimiento la tasa registrada de ECAM fue del 12,6 %. Se produjeron un total de 7 muertes de causa cardiovascular durante este período (las tres referidas anteriormente más cuatro nuevas) siendo la tasa de mortalidad de causa cardiovascular de 5,9 %. Las causas de estos nuevos *exitus* fueron: un paciente falleció a los dos meses de seguimiento por edema agudo de pulmón Otro paciente murió a los 3 meses de seguimiento al presentar un IAMCEST anterior que cursó en shock cardiogenico en el contexto de una hemorragia digestiva grave por la que se le había retirado el tratamiento antiagregante. Un tercer paciente falleció de forma súbita en su domicilio tras 7 meses de seguimiento al igual que otro paciente que falleció por la misma causa a los 11 meses de seguimiento.

La tasa de IAM en este período fue de 3,4 %, de los cuales tres fueron IAMSEST y uno IAMCEST. La tasa de RLT al año fue del 5 %. A cuatro pacientes se les realizó una nueva ICP con SLF (distinto al primer implantado) sobre el TCI y a los otros dos se le realizó CABG. Además un paciente falleció por una rotura de un aneurisma de aorta abdominal a los 6 meses de seguimiento.

En el seguimiento a largo plazo, la tasa de ECAM fue del 22,7 % para un tiempo de seguimiento medio de 68 meses con un percentil <sub>25</sub> de 58 meses y percentil <sub>75</sub> de 74 meses.

Transcurrido el primer año y hasta completar el período de seguimiento se produjeron 7 muertes de causa cardiovascular más. Una paciente falleció a los 13 meses de seguimiento tras parada cardiorrespiratoria secundaria a fibrilación ventricular dos semanas después de someterse a una angioplastia sobre una lesión reestenótica en la ACD. Tres pacientes murieron por muerte súbita a los 16, 17 y 32 meses de seguimiento. El segundo de ellos había interrumpido el doble tratamiento antiagregante para realizarse una colonoscopia. Tres pacientes fallecieron por edema agudo de pulmón (EAP) a los 37, 44 y 50 meses de seguimiento. El primero de ellos tuvo el episodio de EAP su origen en una TS subaguda de un *stent* implantado en la ADA distal que originó

un IAMCEST anterior fatal. El paciente que falleció a los 50 meses, el EAP se produjo en el postoperatorio inmediato de CABG, a la que se había sometido tras presentar un reestenosis de los SLF implantados en el TCI.

El número total de IAM en el seguimiento fue de 7 (5,9 %), 2 de ellos IAMCEST y de localización anterior y 5 IAMSEST, 4 de localización anterior y 1 inferior. La tasa de RLT total en el seguimiento fue de 9,2%, en 3 pacientes se realizó CABG y en el resto (8 pacientes) se realizó un nuevo ICP con SLF con distinto fármaco al implantado en el primer procedimiento.

La incidencia de AVC en el seguimiento fue del 0,84 %. Solo 1 paciente presentó esta entidad clínica a los 48 meses del seguimiento (por tanto no relacionado con el procedimiento). Se trataba de un paciente de 51 años, con antecedentes de DM tipo 2 de larga evolución, HTA, dislipémico, exfumador, EAC multivaso, insuficiencia renal crónica y arteriopatía periférica con enfermedad carotídea que presentó un ictus isquémico.

La tasa total de muertes por todas las causas fue de 18,5 %. 8 pacientes fallecieron en el seguimiento por causa no cardiovascular, quitando el paciente que falleció en el primer año por rotura de aneurisma abdominal, las causas de muerte fueron: 3 pacientes fallecieron por enfermedades infecciosas 2 por shock séptico (uno de origen urológico y otro abdominal) y 1 por neumonía neumocócica, otro paciente falleció de una neoplasia digestiva, otro de una rotura de un aneurisma de aorta abdominal, otro de isquemia mesentérica y finalmente, otro por autolisis.

En la tabla 11 se recogen las causas de muerte cardiovascular y en la tabla 12 los eventos clínicos en el seguimiento.

**Tabla 11. Causas de muerte cardiovascular registradas.**

<b>CAUSA DE MUERTE CARDIOVASCULAR</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES</b>
MUERTE SÚBITA	7
EDEMA AGUDO DE PULMON	4
IAM	2
ARRITMIA VENTRICULAR DOCUMENTADA	1
	<b>14</b>

**Tabla 12. Eventos clínicos en el seguimiento.**

<b>Hospital – 30 días</b>	
Muerte por todas las causas	3 (2,5)
Muerte causa cardiaca	3 (2,5)
IAM	1 (0,8)
RLT	0
ECAM	5 (4,2)
AVC	0
<b>1 año seguimiento</b>	
Muerte por todas las causas	8 (6,7)
Muerte causa cardiaca	7 (5,9)
IAM	4 (3,4)
RLT	6 (5)
ECAM	15 (12,6)
AVC	0
<b>ECAM acumulados en el seguimiento §</b>	
Muerte por todas las causas	22 (18,5)
Muerte causa cardiaca	14 (11,8)
IAM	7 (5,9)
RLT	11 (9,2)
ECAM	27 (22,7)
AVC	1(0,84)

Valores expresados como numero (%).

§ El tiempo de seguimiento fue de 68 meses con un P<sub>25</sub> de 58 meses y P<sub>75</sub> de 74 meses.

### **5.3. Análisis de variables.**

#### **5.3.1. Variables clínicas y demográficas.**

En la tabla 13 se hace referencia a las variables clínicas y demográficas de todos los pacientes incluidos y por separado de aquellos que presentaron o no ECAM durante el seguimiento. Entre ambos grupos (ECAM no o sí) hallamos diferencias

estadísticamente significativas en la DM (32,8 % vs. 14, 3%; p= 0,04) entre ambos grupos.

**Tabla 13. Características clínicas y demográficas basales (n= 119)**

	<b>TODOS (n=119)</b>	<b>NO ECAM (n=92)</b>	<b>ECAM (n=27)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años, media ± DS)</b>	65,02 ± 10,29	65,1±10,56	64,74±9,53	0,87
<b>Varones, n (%)</b>	91 (76,5)	70 (58,8)	21(17,6)	0,56
<b>HTA, n (%)</b>	91(76,5)	66 (55,5)	25 (21)	0,06
<b>DM, n (%)</b>	56 (47,1)	39 (32,8)	17 (14,3)	<b>0,03</b>
<b>Tabaquismo, n (%)</b>	76 (63,9)	60 (50,4)	16 (13,4)	0,57
<b>Dislipemia, n (%)</b>	87 (73,1)	64 (53,8)	23 (19,3)	0,11
<b>Insuficiencia renal, n (%)</b>	9 (7,6)	5 (4,2)	4 (3,4)	0,22
<b>IAM previo n (%)</b>	41 (34,5)	32 (26,9)	9 (7,6)	0,54
<b>AVC previo</b>	6 (5)	3 (2,5)	3(2,5)	0,25
<b>ACTP previa</b>	20 (16,8)	17 (14,3)	3 (2,5)	0,54
<b>FEVI (media ± DS)</b>	56,08 ± 11,43	55,32±11,7	58,66±10,26	0,18
<b>FEVI &lt;30%</b>	12 (10,1)	10 (8,4)	2 (1,7)	0,45
<b>EuroSCORE aditivo (media ± DS)</b>	5,1 ± 2,63	4,92±2,39	5,7±3,3	0,17
<b>EuroSCORE logístico (media ± DS)</b>	5,57 ± 6,02	5±4,48	7,5±9,44	0,06
<b>EuroSCORE aditivo, n (%)</b>				
<b>&gt; 6</b>	52 (43,7)	39 (32,8)	13 (10,9)	0,37
<b>&gt; 9</b>	11 (9,2)	6 (5)	5 (4,2)	0,13

Valores expresados como media ± desviación standard (DS) o numero (%).

### **5.3.2. Variables angiográficas de las lesiones.**

En la tabla 14 se recogen las características angiográficas de las lesiones en todos los pacientes y en aquellos que presentaron o no ECAM en el seguimiento. De todas

estas variables, existen diferencias estadísticamente significativas en relación a la calcificación severa de la lesión de TCI (18,5 % vs. 10 ,1 %; p = 0,03) entre ambos grupos.

**Tabla 14. Características angiográficas de las lesiones (n= 119).**

	<b>TODOS (n=119)</b>	<b>NO ECAM (n=92)</b>	<b>ECAM (n=27)</b>	<b>p</b>
<b>Lesión del TCI</b>				
Ostial/ Segmento medio	32 (26,9)	22 (18,5)	10 (8,4)	0,26
Distal	87 (73,1)	70 (58,8)	17 (14,3)	0,17
<b>Número de vasos enfermos</b>				
TCI sólo	15(12,6)	14 (11,8)	1 (0,8)	0,2
TCI + 1 vaso	30 (25,2)	22 (18,5)	8 (6,7)	0,54
TCI + 2 vasos	31(26,1)	24 (20,2)	7 (5,9)	0,98
TCI + 3 vasos	43(36,1)	32 (26,9)	11 (9,2)	0,57
<b>Calcificación severa</b>	34 (28,6)	22 (18,5)	12 (10,1)	<b>0,03</b>
<b>Score SYNTAX medio</b>	35,85 ± 13,28	35,13±13,35	38,29±12,99	0,27
<b>Score SYNTAX</b>				
< 22	12 (10,1)	9 (7,6)	3 (2,5)	0,87
23 a 32	43 (36,1)	37 (31,1)	6 (5)	0,08
>33	64 (53,8)	46 (38,7)	18 (15,1)	0,12

Valores expresados como media ± desviación standard (DS) o numero (%).

### **5.3.3. Variables en relación al procedimiento.**

En la tabla 15 quedan reflejadas las variables relacionadas con el procedimiento intervencionista en todos los pacientes y en aquellos que presentaron o no ECAM en el seguimiento. De todas estas variables, existen diferencias estadísticamente significativas en relación a la revascularización completa de las lesiones (45,4 % vs. 6 ,7 %; p = 0,008) entre ambos grupos.

**Tabla 15. Características y resultados del procedimiento (n= 119)**

	<b>TODOS (n=119)</b>	<b>NO ECAM (n=92)</b>	<b>ECAM (n=27)</b>	<b>p</b>
<b>Stent del TCI</b>				
Diámetro, mm (media ± DS)	3,44 ± 0,27	3,43 ± 0,26	3,5±0,31	0,26
Longitud ,mm (media ± DS)	16,87 ± 6,05	16,97± 6,17	16,51±5,73	0,73
<i>Stent simple</i>	56 (47,1)	43 (36,1)	13 (10,9)	0,89
<i>Dos stents</i>	63 (52,9)	49 (41,2)	14 (11,7)	0,89
<b>SLF</b>				
Cypher®	32(26,9)	24 (20,2)	8 (6,7)	0,71
Taxus®	87(73,1)	68 (57,1)	19 (16)	0,71
<b>Técnica abordaje lesión bifurcada</b>	87 (73,1)	70 (58,8)	17 (14,3)	0,17
<i>Provisional</i>	32 (36,8)	27 (31)	5 (5,7)	0,26
<i>Crush</i>	49 (56,3)	37 (42,5)	12 (13,8)	0,69
<i>T- Stenting</i>	3 (3,4)	3 (3,4)	0	-
<i>V- Stenting</i>	3 (3,4)	3 (3,4)	0	-
<i>Culotte</i>	0	0	0	-
<i>Simultaneous kissing stenting (SKS)</i>	0	0	0	-
<b>Rama lateral (bifurcación)</b>				
Implante <i>stent</i> , n (%)	55 (46,2)	43 (49,4)	12 (13,8)	0,73
Longitud <i>stent</i> , mm (media ± DS)	14,25± 4,73	14,37±5,05	13,83±3,48	0,73
Diámetro <i>stent</i> , mm (media ± DS)	3,04 ± 0,28	3,05±0,30	3±0,18	0,57
<b>Otros vasos tratados, n (%)</b>	84 (70,6)	64 (53,8)	20 (16,8)	0,65
<b><i>Stents/pacientes</i></b>	3,13 ±1,67	3,14 ± 1,72	3,11± 1,52	0,93
<b>Predilatación con balón</b>	95 (79,8)	70 (58,8)	25 (21)	0,06
<b>Postdilatación con balón</b>	97 (81,5)	73 (61,3)	24 (20,2)	0,26
Presión máxima de inflado	16,3± 2,49	16,22±2,54	16,54±2,34	0,59
Tamaño mayor de balón	3,58± 0,38	3,54±0,37	3,68±0,38	0,11
<b><i>Kissing balón final</i></b>	55 (46,2)	43 (49,4)	12 (13,8)	0,48
<b><i>Cutting balón</i></b>	53 (44,5)	37 (31,1)	16 (13,4)	0,08
<b>Aterectomía rotacional</b>	4 (3,4)	2 (1,7)	2 (1,7)	0,18
<b>BCIA</b>	16 (13,4)	12 (10,1)	4 (3,4)	0,81
<b>Uso de inhibidores IIb/IIIa</b>	15 (12,6)	13 (10,9)	2 (1,7)	0,51
<b>Abordaje</b>				
Arteria femoral	100 (84)	76 (63,9)	24 (20,2)	0,62
Arteria radial	19 (16)	16 (13,4)	3 (2,5)	0,62
<b>Revascularización completa</b>	62(52,1)	54 (45,4)	8 (6,7)	<b>0,008</b>

Valores expresados como media ± desviación standard (DS) o numero (%).

### **5.3.4. Predictores de muerte de causa cardiovascular y eventos cardiacos adversos mayores.**

Para determinar qué variables clínica, angiográficas o relacionadas con el procedimiento intervencionista podían ser predictoras de muerte cardiovascular y ECAM en primer lugar se realizó un análisis de regresión univariante.

En la tabla 16 se muestran la *odds ratio* (OR), el intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) y la significación estadística (p).

**Tabla 16. Variables significativas en el análisis de regresión univariante.**

<b>Variable</b>	<b>Muerte causa cardiaca</b>	<b>ECAM</b>
<b>DM</b>	3,2 (1,11-9,45) <b>p= 0,048</b>	2,31 (1,12-5,42 ) <b>p= 0,036</b>
<b>Calcificación severa</b>	2,88 (0,92- 8,99)p= 0,06	2,54 (1,04- 6,25 ) <b>p= 0,038</b>
<b>Revascularización completa</b>	0,21 (0,05-0,8) <b>p= 0,014</b>	0,29 (0,12- 0,75) <b>p=0,008</b>

Tras dicho análisis, para la muerte cardiovascular, la DM se muestra como una variable (factor de riesgo) asociada significativamente a la aparición de la misma (OR 3,2; IC 95 % 1,11-9,45; p= 0,048) y la revascularización completa como un factor protector (OR 0,21; IC 95 % 0,05-0,8; p= 0,014).

En cuanto a la aparición de ECAM encontramos como factores de riesgo la DM (OR 2,31; IC 95 % 1,12-5,42; p= 0,036) y la calcificación de grado severo de la lesión del TCI (OR 2,54; IC 95 % 1,04- 6,25; p= 0,038) y como factor protector la revascularización completa (OR 0,29; IC 95 % 0,12- 0,75; p=0,008).

Todas las variables con asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con el evento de interés en el análisis de regresión univariante fueron introducidas en el análisis multivariante de Cox.



Los resultados del análisis multivariante de Cox se expresan como *hazard ratio* (HR), el intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) y la significación estadística (p). Se recogen en la tabla 15.

**Tabla 17. Análisis multivariante con regresión de Cox.**

<b>Variable</b>	<b>Muerte causa cardiaca</b>	<b>ECAM</b>
<b>DM</b>	3,48 (1,08-11,27) <b>p=0,037</b>	2,38 (1,08-5,28 ) <b>p= 0,032</b>
<b>Calcificación severa</b>	2,66 (0,93- 7,65) p= 0,069	2,29 (1,06- 4,92 ) <b>p= 0,034</b>
<b>Revascularización completa</b>	0,22 (0,06- 0,78) <b>p= 0,02</b>	0,33 (0,14- 0,77) <b>p=0,01</b>

Aquellos pacientes con DM tienen una tasa de incidencia de muerte cardiovascular en el seguimiento 3,48 (HR) veces mayor que aquellos pacientes no diabéticos con un IC 95 % de 1,08 a 11,27 y p= 0,037. Además los pacientes diabéticos tienen una tasa de incidencia de ECAM de 2,38 (HR) veces mayor que los pacientes no diabéticos en el seguimiento con un IC 95% de 1,08 a 5,28 y p= 0,032.

Aquellos pacientes donde se realiza una revascularización completa de su lesiones coronarias se produce una reducción relativa del riesgo de muerte cardiovascular en cualquier momento del período de seguimiento de un 78 % (HR 0,22; IC 95% 0,06-0,78; p=0,02) respecto a aquellos pacientes donde no se consigue dicha revascularización. A su vez se produce una reducción relativa del riesgo de ECAM del 67 % (HR 0,33; IC 95 % 0,14-0,77; p= 0,01).

Los pacientes que presentan una calcificación severa de la lesión del TCI tienen una tasa de incidencia de ECAM de 2,29 (HR) veces mayor que los que no la tienen, con un IC 95 % de 1,06- 4,92 y p= 0,034.

### **5.3.5. Curvas de Supervivencia de Kaplan-Meier. Test de Log- Rank.**

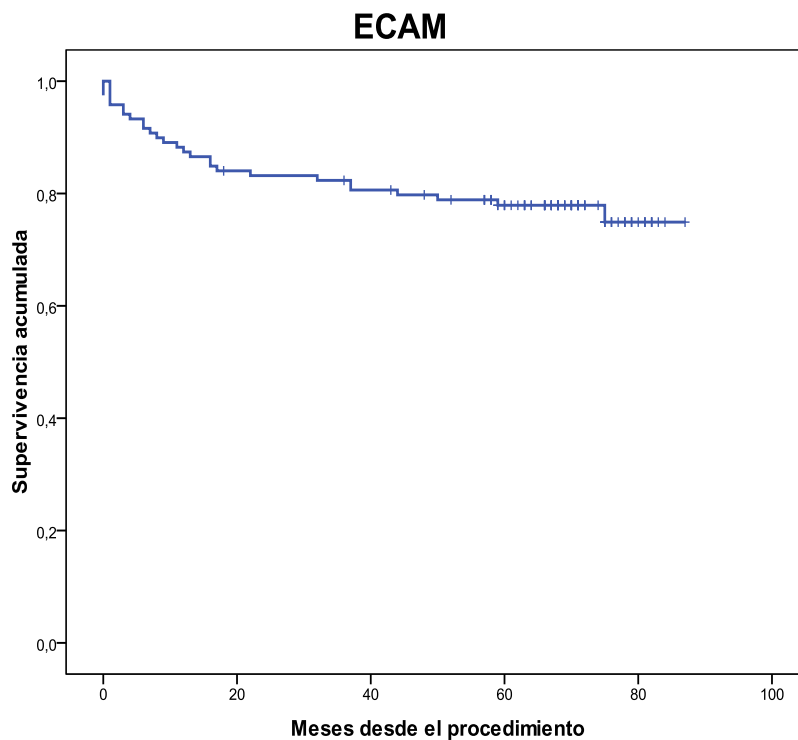
A continuación se presentan las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia para los ECAM, muerte cardiovascular, IAM y RLT en el seguimiento tras el procedimiento.

La curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia libre de ECAM en el seguimiento se muestra en la Figura 10, con una media del tiempo libre de eventos de 71,02 meses.

La curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia libre de muerte de causa cardiovascular en el seguimiento se muestra en la Figura 11, con una media del tiempo libre de muerte de 78,6 meses.

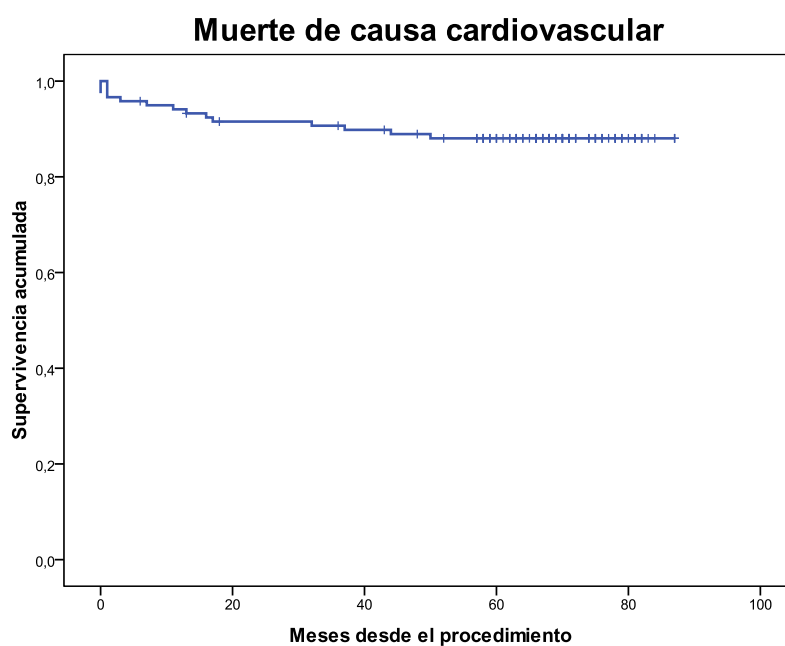
La curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia libre de IAM en el seguimiento se muestra en la Figura 12, con una media del tiempo libre de IAM de 82,79 meses.

La curva de Kaplan-Meier correspondiente a la supervivencia libre de RLT en el seguimiento se muestra en la Figura 13, con una media del tiempo libre de eventos de 80,46 meses.



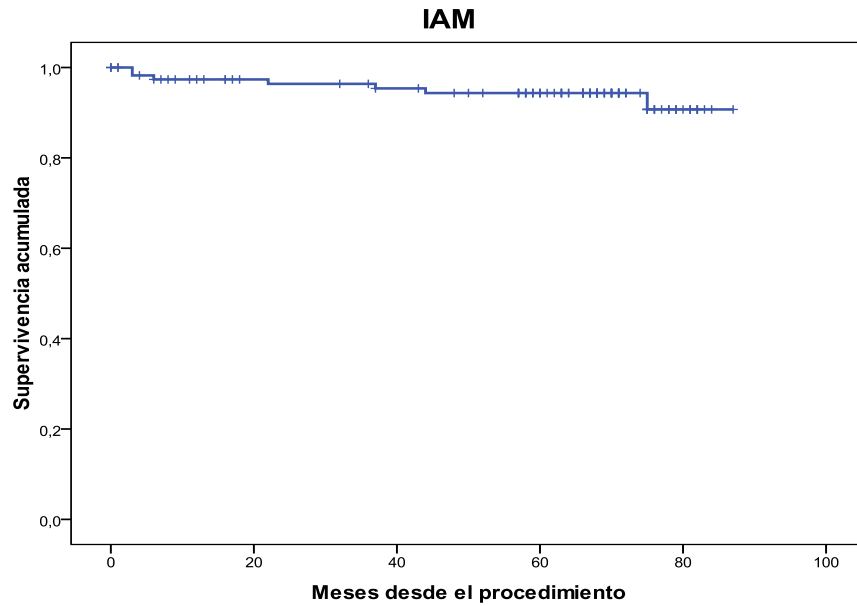
12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	72 meses	84 meses	96 meses
87,4 %	83,2 %	78,9 %	77,9 %	77,9 %	77,9 %	77,9 %	74,9 %

Figura 10. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de ECAM en el seguimiento.



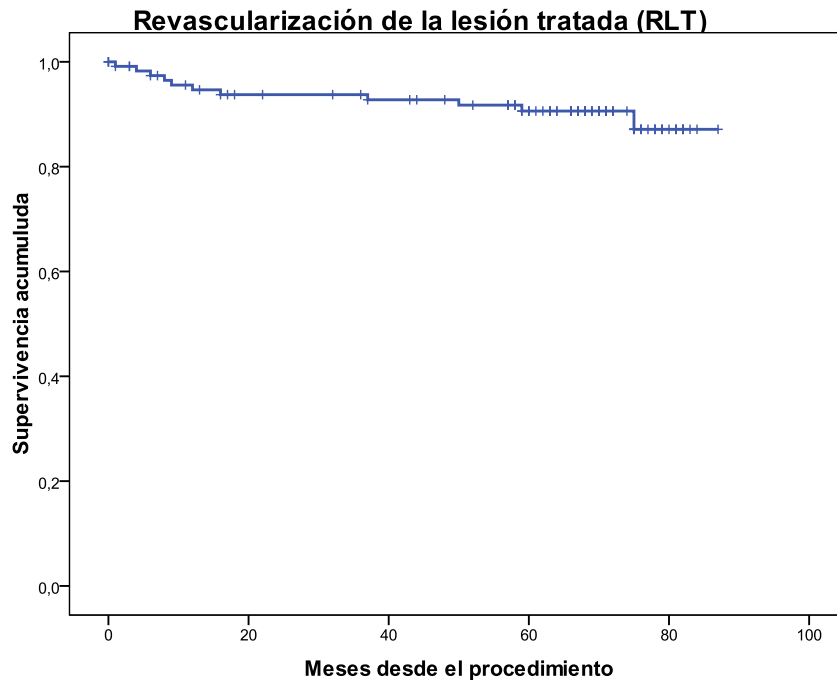
12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	72 meses	84 meses	96 meses
94,1 %	88,2 %	88,2 %	88,2 %	88,2 %	88,2 %	88,2 %	88,2 %

Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de muerte cardiovascular en el seguimiento.



12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	72 meses	84 meses	96 meses
97,4 %	96,4 %	96,4 %	94,3 %	94,3 %	94,3 %	94,3 %	90,7 %

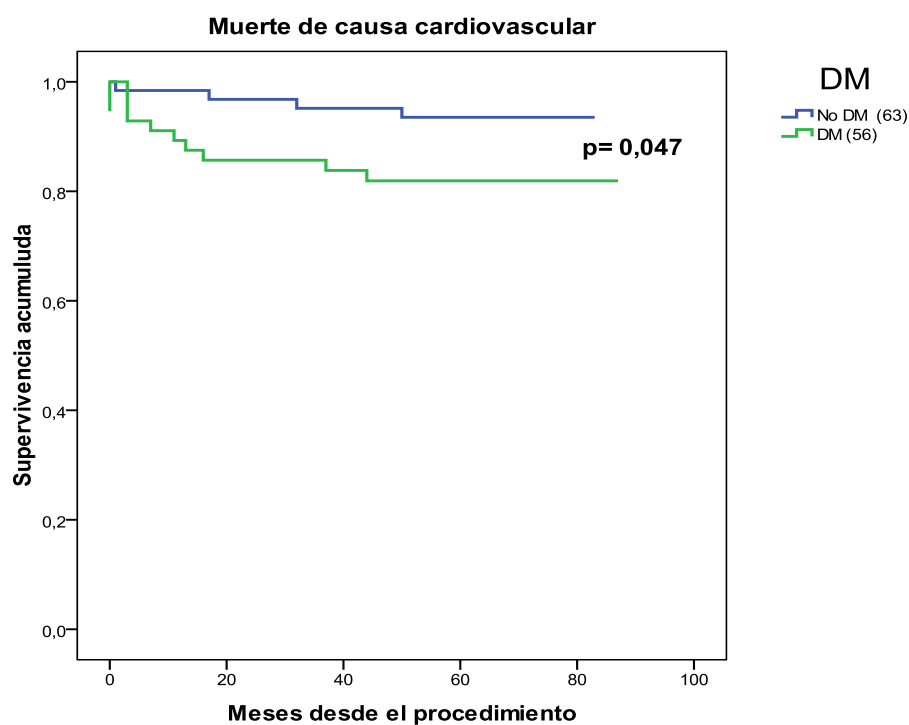
Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de IAM en el seguimiento.



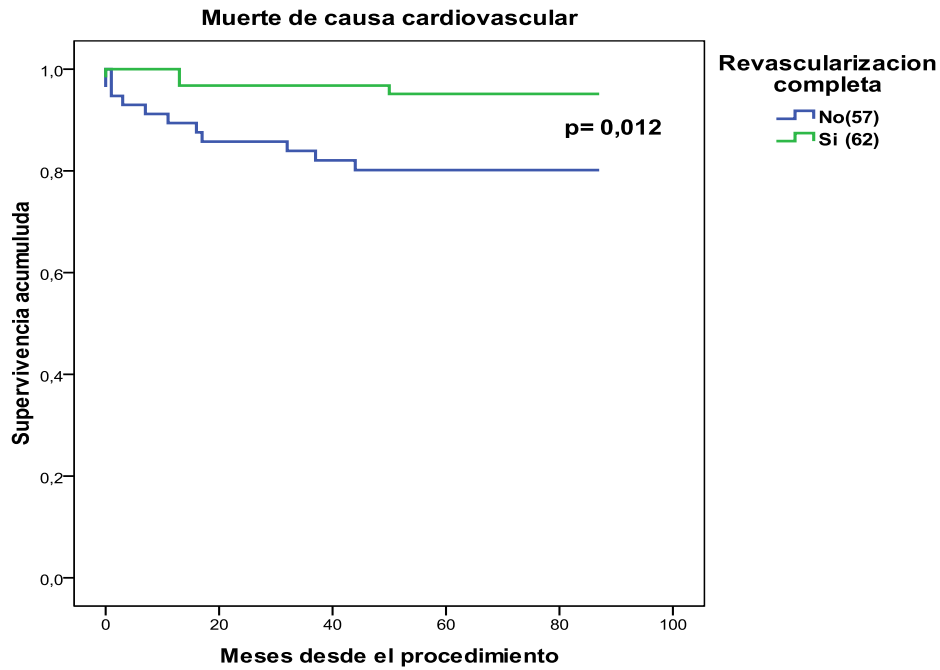
12 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses	72 meses	84 meses	96 meses
94,7 %	92,8 %	90,6 %	90,6 %	90,6 %	90,6 %	90,6 %	87,1 %

Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de RLT en el seguimiento

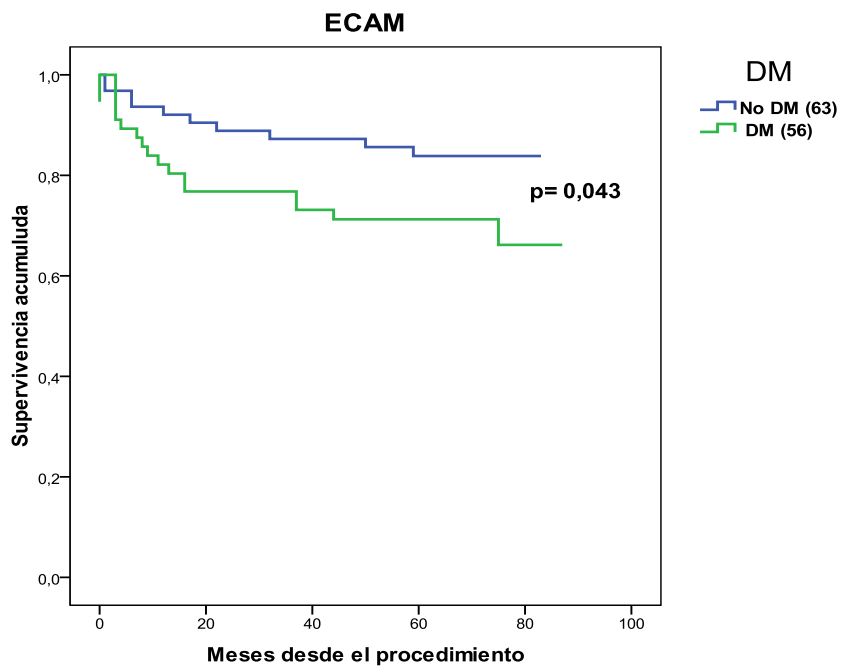
A continuación se representan los resultados del test de Log-Rank para comparar las curvas de supervivencia en función de las variables DM, revascularización completa y calcificación severa para la muerte cardiovascular y para los ECAM en el seguimiento. (Figuras 14, 15,16, 17 y 18)



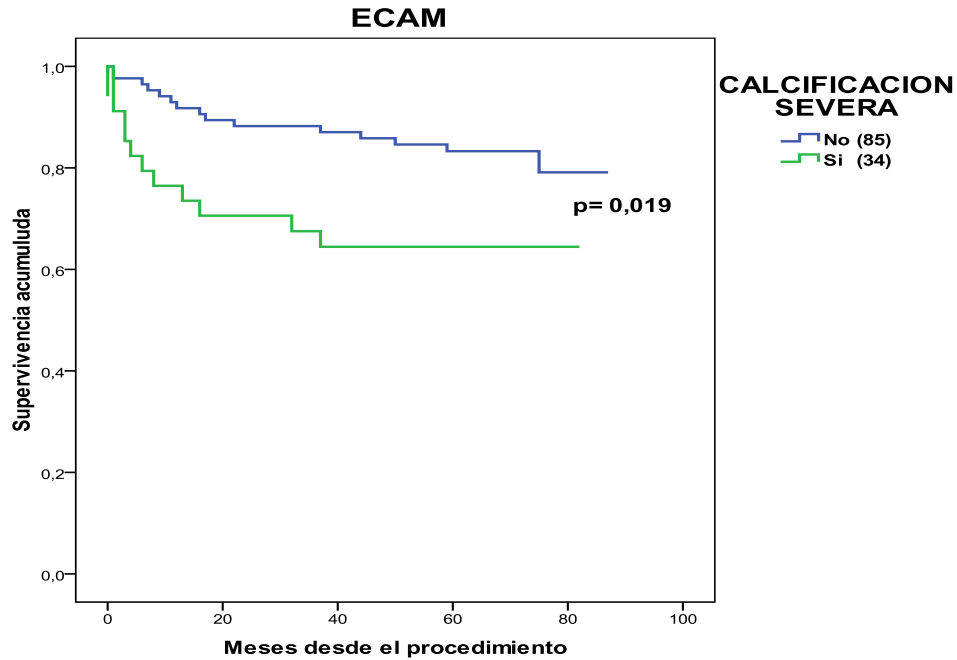
**Figura 14.** Curvas de Kaplan Meier de supervivencia sin muerte cardiovascular al final del seguimiento en los pacientes con y sin DM.



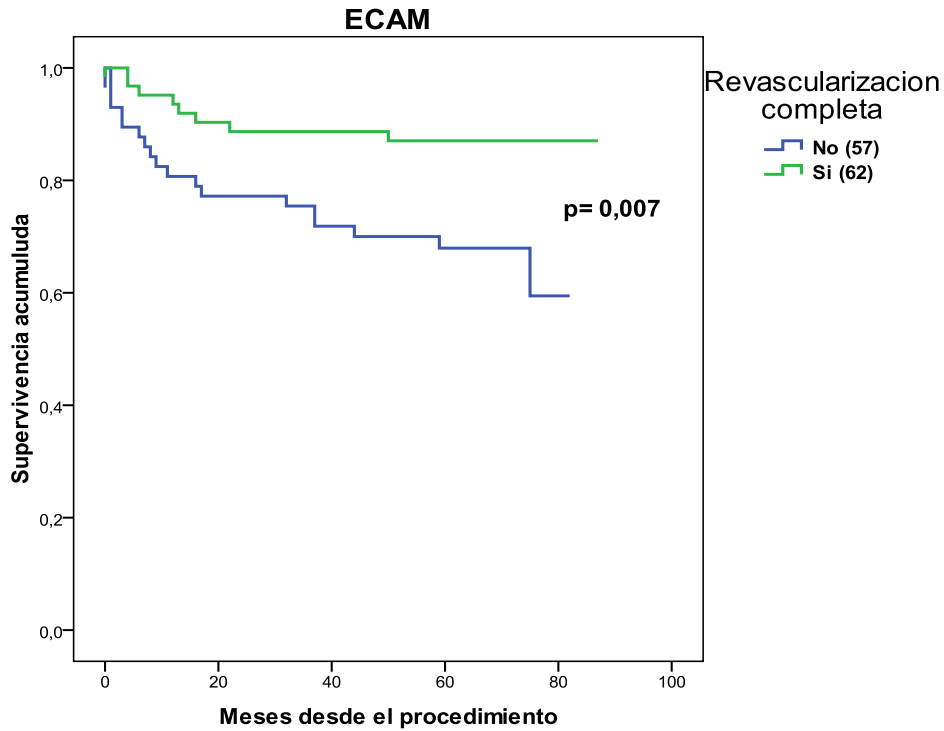
**Figura 15.** Curvas de Kaplan Meier de supervivencia sin muerte cardiovascular al final del seguimiento en los pacientes con y sin revascularización completa de las lesiones coronarias.



**Figura 16.** Curvas de Kaplan Meier de supervivencia libre de ECAM al final del seguimiento en los pacientes con y sin DM.



**Figura 17.** Curvas de Kaplan Meier de supervivencia libre de ECAM al final del seguimiento en los pacientes con y sin calcificación severa de la lesión del TCI.



**Figura 18.** Curvas de Kaplan Meier de supervivencia libre de ECAM al final del seguimiento en los pacientes con y sin revascularización completa de las lesiones coronarias.

## 5.4. Trombosis de *stent*. Resultados.

En los SLF implantados en el TCI no se registraron durante el seguimiento ningún caso de TS documentada angiográficamente o por necropsia (TS definitivas). TS catalogadas como probables ocurrieron en 3 pacientes (2,5 %) y las TS etiquetadas como posibles fueron 6 (5 %).

Durante el primer mes se registraron un total de 2 muertes súbitas. Una, dentro de las primeras 24 horas tras el procedimiento y que se consideró TS probable aguda; y otra que ocurrió a los 7 días del procedimiento que se etiquetó como TS probable subaguda.

Un paciente falleció en su domicilio por EAP súbito a los 41 días de seguimiento. Había retirado el AAS por decisión propia 4 días antes de su muerte, por intolerancia gástrica sin consultar por este motivo. Se clasificó como TS posible tardía.

Posteriormente en el seguimiento hubo un caso más de TS probable, en este caso tardía (3 meses), que ocurrió en un paciente que sufrió un IAMCEST anterior en el contexto de una hemorragia digestiva grave por la que se retiró el tratamiento antiagregante, con el resultado de muerte.

Además existieron 5 muertes súbitas más en el seguimiento que se clasificaron como TS posibles, a los 7 meses, 11 meses, 16 meses, 17 meses y 32 meses.

En todos los casos se había administrado doble terapia antiplaquetaria con clopidogrel y aspirina, aconsejándose un mínimo de 12 meses de tratamiento. En estos pacientes con TS, hubo un abandono de tratamiento: el paciente que dejó de tomar el AAS por molestias gástricas y falleció a los 41 días de seguimiento por EAP súbito en su domicilio. Además a un paciente de los fallecidos por muerte súbita (a los 17 meses) y que presentaba colitis ulcerosa se le retiró la antiagregación para realizarle una colonoscopia con biopsias. Por último, un paciente falleció a los 3 meses, por un IAMCEST anterior en el contexto de una hemorragia digestiva grave por la que hubo de retirarse el tratamiento antiagregante.



Las TS probables y posibles (recordemos que ninguna definitiva), en relación a los SLF implantados sobre el TCI que ocurrieron en un total de 9 pacientes (7,6 %), fueron en 8 casos (6,7%) sobre SLP y 1 (0,8 %) sobre SLS. Además 6 casos (5 %) eran TCI bifurcados y 3 (2,5 %) ostiales. Si consideramos todos los casos recogidos de TS en otras localizaciones distintas al TCI, son en total 11 casos (9,2 %), 9 (7,6 %) con SLP y 2 (1,6 %) con SLS; 7 casos (5,9 %) de TCI bifurcado y 4 (3,4 %) ostiales.

En la tabla 18 se muestran las características clínicas y angiograficas de los pacientes con TS en el TCI. En la tabla 19 se clasifican las TS según las definiciones de la ARC.

**Tabla 18. Características clínicas y angiograficas de los pacientes con TS en el TCI en el seguimiento a 30 días (n = 9).**

Sexo	Edad	Localización lesión TCI	DM	FE (%)	Num. Stents	Tipo SLF	Longitud (mm)	Diámetro (mm)	Tiempo seguimiento	Tipo TS
V	58	Ostial/Cuerpo	Si	55	2	SLP	24	3,5	< 24 horas	Probable
V	67	Bifurcación	Si	35	2	SLP	16	3,5	7 días	Probable
V	69	Bifurcación	No	65	2	SLP	16	3,5	41 días	Posible
V	73	Bifurcación	Si	65	1	SLS	13	3	3 meses	Probable
V	77	Ostial	Si	40	1	SLP	8	3,5	7 meses	Posible
V	60	Bifurcación	Si	65	2	SLP	28	3,5	11 meses	Posible
M	57	Bifurcación	Si	65	2	SLP	16	3,5	16 meses	Posible
V	57	Ostial	No	60	1	SLP	16	3,5	17 meses	Posible
V	52	Bifurcación	No	54	1	SLP	12	4,5	32 meses	Posible

V= Varón; M= Mujer; el resto de abreviaturas ya han sido expresadas en el texto.

**Tabla 19. TS según la definición de la ARC (*Academic Research Consortium*)**

	<b>Aguda (&lt;24h)</b>	<b>Subaguda (&lt;30 días)</b>	<b>Tardía (&lt;1 año)</b>	<b>Muy tardía (&gt;1 año)</b>	<b>Total</b>
<b>TS definitiva</b>	0	0	0	0	0
<b>TS probable</b>	1(0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	0	3 (2,5)
<b>TS posible</b>	0	0	3 (2,5)	3 (2,5)	6 (5)
<b>Total</b>	1 (0,8)	1 (0,8)	4 (3,4)	3 (2,5)	<b>9 (7,6)</b>

Valores como n (%)

En otras localizaciones fuera del TCI si se documentaron angiográficamente TS, un caso de TS subaguda en un SLP implantado en el segmento medio-distal de la ADA sobre una reestenosis previa de un SLS, que cursó con un IAMCEST anterior en shock cardiogénico, a pesar de realizar un ICP urgente el paciente falleció. Se trataba de un paciente de 68 años, diabético, multivaso y FE conservada, descartado para cirugía por presentar un EuroSCORE de alto riesgo. Llevaba 37 meses de seguimiento desde que se había revascularizado el TCI.

También se documentó angiográficamente un TS muy tardía (75 meses) de un SLS implantado en la ADA distal en un paciente de 54 años, multivaso, diabético y con FE conservada, cursando el episodio como IAMSEST anterior resuelto con ICP.

## **6. DISCUSIÓN**

Los principales hallazgos de este trabajo son que:

1. El ICP con SLF sobre lesiones situadas en el TCI no protegido es un procedimiento seguro y con alta tasa de éxito.
2. El ICP con SLF para el tratamiento de la enfermedad del TCI no protegido tiene unos buenos resultados en términos de ECAM en el seguimiento a 30 días, 1 año y a largo plazo, más allá de los 5 años. Casi la mitad de los ECAM ocurren dentro del primer año de seguimiento y desde entonces tienden a estabilizarse, sugiriendo una eficacia prolongada de los SLF en el tiempo.
3. La DM es un predictor de muerte cardiovascular y ECAM durante el seguimiento.
4. La calcificación de grado severo de la lesión del TCI no protegido es un predictor de ECAM en el seguimiento.
5. La revascularización completa de todas las lesiones coronarias es un factor protector frente a la muerte de causa cardiovascular y ECAM en cualquier momento del seguimiento.

Este trabajo es el primero que muestra los resultados en términos de seguridad y eficacia del ICP con SLF sobre el TCI no protegido para un seguimiento a largo plazo, más allá de los 5 años. La mayoría de los estudios que versan sobre este tema tienen un tiempo de seguimiento muy inferior, la mayoría no más de 3 años.

## **6.1. Características clínicas de los pacientes y de la angioplastia coronaria.**

De los 152 pacientes tratados con ICP con SLF, y por tanto descartados para la CABG, encontramos que: en 75 pacientes (49,3 %) fue por su alto riesgo quirúrgico de acuerdo a la puntuación en la escala *EuroSCORE* en el momento del diagnóstico (52

pacientes electivos y 23 procedimientos urgentes por IAMCEST y/o shock cardiogénico); en 45 pacientes (29,6%) fue desestimada la CABG por razones relacionadas con el procedimiento (presencia de EAC difusa con malos lechos vasculares o arteriopatía periférica severa, entre otros); y en 32 casos (21,1 %) por decisión del paciente a no someterse a la CABG.

Estos porcentajes son similares a los publicados por un gran registro prospectivo, realizado en centros de Europa y Estados Unidos, el registro LEMANS, en donde las razones para realizar ICP en vez de CABG fueron: en un 34,9 % por razones técnicas o anatómicas que hacían del ICP el procedimiento más indicado, en un 52,4 % por el alto riesgo quirúrgico de acuerdo a la puntuación de la escala *EuroSCORE* y en un 12,7 % por el rechazo por parte del paciente a la CABG.<sup>159</sup>

En cuanto a las características clínicas basales de los pacientes incluidos en este estudio, encontramos una edad media de  $65,02 \pm 10,29$  años que es similar a la publicada en los registros y estudios más importantes. Así, en el análisis del subgrupo con enfermedad de TCI del estudio SYNTAX, realizado por Morice *et al*,<sup>184</sup> mostraron una edad media de  $65,4 \pm 9,8$  años en el grupo de ICP y en de  $65,6 \pm 10,1$  años en el grupo de CABG. Similar edad media se publica en el registro de hospitales franceses, realizado por Vaquerizo *et al*, con una edad media de  $68,8 \pm 11,4$  años.<sup>202</sup>

Destaca en nuestra muestra, de 119 pacientes, una mayor prevalencia en los distintos factores de riesgo cardiovascular que en otros estudios publicados. Así encontramos un porcentaje de DM del 47,1 %, de HTA del 76,5 %, de historia de tabaquismo del 63,9 % y de dislipemia del 73,1%.

Para una población de 705 pacientes con enfermedad de TCI incluidos en el estudio multicéntrico SYNTAX, en el grupo de ICP con SLP, el porcentaje de DM era del 23,8 %, un 66,9 % de los pacientes eran HTA, un 17,9 % eran fumadores y un 81 % eran dislipémicos.<sup>184</sup>

En el registro MAINCOMPARE desarrollado en Corea, con 858 pacientes consecutivos tratados con ICP con SLF, existían un 33 % de DM, un 52,6 % de HTA, un 26 % de fumadores y un 28,4 % de dislipémicos.<sup>158</sup>

En el registro de enfermedad de TCI de hospitales franceses, para una muestra de 291 pacientes, un 28,9 % tenían DM, un 65,3 % tenían HTA, el 43 % eran fumadores y el 63,6 % eran dislipémicos.<sup>202</sup>

En el estudio de realizado por el grupo gallego de Sanmartín y colaboradores, en el grupo de 96 pacientes con enfermedad del TCI tratado con ICP, la prevalencia de DM era del 19 %, la de HTA del 44,2 %, la de tabaquismo un 38,5 % y la de dislipemia un 42 %.<sup>181</sup>

En cuanto al riesgo quirúrgico, evaluado por la puntuación en la escala *EuroSCORE*, en nuestra muestra encontramos también unos valores en general mayores a los publicados por otros grupos. Así, en nuestra muestra encontramos un *EuroSCORE* aditivo medio de  $5,1 \pm 2,63$  puntos, con casi la mitad de pacientes, un 43,7 %, con un *score* de alto riesgo ( $> 6$ ) y un 9,2 % de los pacientes de muy alto riesgo ( $> 9$ ).

En el subgrupo con enfermedad de TCI del estudio aleatorizado SYNTAX, tanto el grupo sometido a ICP con SLP (357 pacientes) como el grupo sometido a CABG tenían un *score* más bajo, de  $3,9 \pm 2,9$  y  $3,92 \pm 2,8$  puntos, respectivamente.<sup>184</sup>

En el registro multicéntrico europeo DELFT, con 358 pacientes sometidos a ICP de TCI con SLF, se recogía un *EuroSCORE* medio de  $5,7 \pm 3,8$  puntos en los pacientes electivos, con un 20,1 % de pacientes con *score*  $> 6$ .<sup>203</sup>

En el registro de hospitales franceses, el *EuroSCORE* medio fue de  $4,8 \pm 3,4$  puntos, con un 37,8 % de los pacientes de puntuación de alto riesgo.<sup>202</sup>

El *score* SYNTAX, índice que puntúa la complejidad de la EAC se ha mostrado como una herramienta capaz de identificar numéricamente a los pacientes multivaso que serían buenos candidatos a ICP. Las puntuaciones más altas del *score* SYNTAX ( $\geq 33$ ) representaban a los pacientes con enfermedad de mayor complejidad y que tenían las mayores dificultades de tratamiento.<sup>183</sup>

Dicha escala apareció con la publicación en el año 2009 del estudio SYNTAX,<sup>183</sup> y por tanto no existía durante nuestro período de inclusión (2003-2005). Dada la gran importancia de los hallazgos de este estudio y la aceptación general que ha tenido dicha escala por los distintos grupos, decidimos aplicarla retrospectivamente, analizando las imágenes angiográficas de las lesiones coronarias, obtenidas en la coronariografía diagnóstica.

La complejidad de las EAC de los pacientes evaluada por el *score* SYNTAX en nuestro estudio mostró un *score* medio de  $35,85 \pm 13,28$  puntos, con un 53,8 % de los pacientes con *score* > 33 puntos (*score* alto). Tanto el *score* medio del grupo sometido a ICP del estudio SYNTAX para los enfermos con enfermedad del TCI ( $29,6 \pm 13,5$  puntos) como el del grupo de CABG ( $30,2 \pm 12,7$  puntos) fueron significativamente inferiores al nuestro.<sup>184</sup>

En el estudio no randomizado del grupo italiano de Milán, a 107 pacientes se les realizó ICP con SLF y a 142 pacientes CABG. El *score* SYNTAX el grupo ICP fue de  $28,8 \pm 10,4$  puntos y de  $29,4 \pm 5,78$  puntos en el grupo de CABG, ambos de *score* intermedio (23-32 puntos).<sup>204</sup>

Una muestra con un *score* más parecido, aunque mayor, al nuestro es el de la serie de Onuma et al,<sup>205</sup> con 148 pacientes sometidos a ICP con SLF procedentes de los pacientes incluidos en su centro (*Erasmus Medical Center* de Rotterdam) en el registro clásico RESEARCH con SLS y los incluidos en el registro T- RESEARCH con SLP,<sup>154</sup> con un *score* SYNTAX de  $39,4 \pm 22,9$  puntos.

La localización distal de la lesión en el TCI o lesión de TCI bifurcado fue la localización más frecuente en nuestra muestra con un 73,1 % de los casos, al igual que sucedió en el estudio SYNTAX con un 56 % de los casos,<sup>184</sup> en el registro MAINCOMPARE<sup>158</sup> con un 56,8 % o en el registro DELFT con un 73,7 %.<sup>203</sup>

En nuestro centro empleamos un abordaje con *stent* simple sobre la lesión en el TCI en un 47,1 % de los casos. En cuanto a las técnicas de abordaje de las lesiones bifurcadas de TCI se utilizó el *provisional stenting* (técnica de abordaje sencillo o de un *stent*) en un 36,8 % y la técnica de *crush* en un 56,3 % (siendo la técnica de abordaje

de lesiones bifurcadas de TCI más frecuente). Se realizó un *kissing* balón final en un 46,2 % de los casos. En nuestra muestra el 73,1 % de los pacientes recibieron SLP y un 26,9 % SLS.

En el registro DELFT con un 45,5 % de casos con SLP y 54,5 % con SLS, se realizó un abordaje con *stent* simple en un 56,7 % de los casos. En las lesiones bifurcadas se empleó en un 56,7 % el *provisional stenting* y en un 26,5 % el *crush*. El *kissing* balón final se realizó en un 37,2 % de los casos.<sup>203</sup>

En el estudio MAINCOPARE, 669 pacientes (78 %) recibieron SLS y 189 (22 %) recibieron SLP. Se realizó el *provisional stenting* en un 62,2 % y un 61,9 % de los casos respectivamente. El *crush* se realizó en un 48 % de los pacientes en el grupo de SLS y en un 48,6 % en el de SLP.<sup>158</sup>

En el registró multicéntrico francés, realizado por Vaquerizo *et al*, con 291 pacientes con ICP de TCI con SLP la tasa de *provisional stenting* llega incluso al 92,1 % de los casos.<sup>202</sup>

Recordemos que no existe ningún estudio que apoye el empleo de una técnica de abordaje de lesiones coronarias bifurcadas sobre otra en el ICP de TCI, pero las tasas de reestenosis observadas en el tratamiento de otras bifurcaciones coronarias han hecho que en los últimos años muchos grupos opten por al empleo de las técnicas simples o de abordaje con un solo *stent* para las lesiones de TCI bifurcadas.

En nuestra muestra observamos un elevado porcentaje de técnicas complejas o con al menos dos *stents* sobre lesiones bifurcadas de TCI, especialmente el *crush*, porque durante el período de inclusión de este estudio (años 2003- 2005) no se tenía una tendencia tan marcada por la estrategia simple y se abordaban las bifurcaciones según la experiencia del operador. Sabemos también por las evidencias actuales que hay una proporción importante de pacientes, por ejemplo, el 31% de los casos en el estudio CACTUS<sup>169</sup>, el 28% en el estudio de Routledge *et al*<sup>168</sup> y especialmente cuando se trata de bifurcaciones con vaso principal y rama lateral de buen calibre, como es el caso del TCI distal, que pueden requerir para su abordaje el implante dos *stents*.



En los pocos estudios randomizados en la actualidad (ninguno había aparecido antes o durante el período de inclusión) sobre lesiones en bifurcaciones coronarias, se refleja que el *stent* provisional es la técnica de elección, aunque estos estudios incorporaron un número limitado de pacientes con lesiones de TCI, siendo difícil generalizar este concepto en esta localización. Los estudios sobre estrategias complejas en lesiones bifurcadas demuestran que, cuando está bien indicada, una técnica con dos *stents* tiene también excelentes resultados.<sup>169-171</sup>

En el estudio multicéntrico CACTUS, 350 pacientes con lesiones coronarias bifurcadas se randomizaron a una técnica de *crush* o a una técnica de *provisional stenting*. A los 6 meses de seguimiento no hubo diferencias significativas en términos de reestenosis entre ambas técnicas y tampoco en la tasa de ECAM. En el 31 % de los casos de *provisional stenting* fue necesario finalizar el procedimiento implantando un *stent* en la rama secundaria.<sup>169</sup>

En el NORDIC I se randomizaron a 209 pacientes a la técnica de *crush* y a 215 a la técnica de *culotte*. A los 6 meses de seguimiento no existieron diferencias significativas en la tasa de ECAM entre ambas técnicas (4,3 % vs. 3,7 % respectivamente;  $p=0,87$ ).<sup>206</sup>

En el estudio de Behan *et al*, se analizaron conjuntamente los datos de dos grandes estudios sobre lesiones bifurcadas de similar metodología, el NORDIC I<sup>206</sup> y el BBC ONE,<sup>208</sup> para comparar la técnica de *provisional stenting* (457 pacientes) frente a las técnicas complejas con 2 *stents* (456 pacientes), siendo de entre éstas el *crush* la más empleada con 272 pacientes. A los 9 meses de seguimiento, la tasa de ECAM fue significativamente superior en el grupo de técnica compleja: 10,1% versus 17,3% (HR 1,84; IC del 95% de 1,28 a 2,66;  $p=0,001$ ).<sup>207</sup>

En el estudio aleatorizado SYNTAX con 211 lesiones bifurcadas de TCI sometidas a ICP con SLP, en un 52 % de los casos se utilizó el *provisional stenting*, en el 8 % el *crush stenting* o *crushing*, en el 14 % se realizó *t-stenting* y en un 11 % la técnica de *culotte*. A 1 año de seguimiento, y a pesar de que el grupo donde se abordó la lesión con  $\geq 2$  *stents* (técnica compleja) tenía significativamente pacientes más viejos y con score SYNTAX de mayor puntuación, no hubo diferencias significativas frente al

abordaje con sólo 1 *stent* en términos de muerte (3,8 % vs. 3 %;  $p= 1$ ), RLT (16,3 % vs. 7,5 %;  $p= 0,11$ ), TS (4,1 % vs. 1,6 %;  $p= 0,6$ ) ni en la tasa global de ECAM (18,7 % vs. 11,9 %;  $p=0,26$ ).<sup>184</sup>

En cuanto al *kissing* balón final, el estudio randomizado NORDIC III comparó a 238 pacientes a los que se les realizó, frente a 239 paciente donde no. A los 6 meses de seguimiento no hubo diferencias en la tasa de ECAM (2,1% vs. 2,5%;  $p=1,00$ ) A los 8 meses de seguimiento existía una mayor tasa de reestenosis en la rama lateral, sin traducción clínica, en el grupo sin *kissing* balón final (7,9% vs. 15,4%;  $p=0,039$ ).<sup>209</sup>

Por otro lado en relación al tipo de SLF implantado sobre lesiones bifurcadas, en el registro coreano COBIS, sin incluir pacientes con enfermedad de TCI, el SLS fue superior al SLP con una incidencia menor de ECAM (HR 0,53; IC del 95% de 0,32 a 0,89;  $p < 0.01$ ) y RLT (HR 0,55, IC del 95% de 0,31 a 0,97;  $p = 0,02$ ).<sup>210</sup>

Actualmente en nuestro centro, las lesiones bifurcadas de TCI tipo 1-0-0, 1-1-0 o 1-0-1 de Medina,<sup>200</sup> en general serían abordadas con una técnica de *stent* provisional con un único *stent* en el TCI hacia la ADA o ACX, de acuerdo a si involucra una, o la otra arteria, o ninguna. En las lesiones bifurcadas tipo 1-1-1 de Medina o bifurcadas verdaderas la respuesta sería más difícil. En estos casos, otras variables angiográficas pueden ayudar. En líneas generales, lesiones largas en la rama lateral (mayor a 3-5mm), o acceso dificultoso a la rama, serían características angiográficas que harían optar por el uso de dos *stents* como técnica inicial, mientras que su ausencia, favorecería la técnica de *stent* provisional.

## **6.2. Resultados clínicos.**

### **6.2.1. Resultados clínicos: Hospital y seguimiento a 30 días.**

El alto porcentaje de éxito angiográfico y del procedimiento, 100 y 97,5 % respectivamente, confirman la eficacia y la seguridad de esta técnica, teniendo en cuenta además que en esta población un 78,9 % de los pacientes habían sido descartados para la CABG, técnica considerada de elección.

En nuestra muestra, el porcentaje de ECAM para este período de tiempo fue del 4,2 %. La tasa de muerte cardiovascular fue del 2,5 %, la de IAM un 0,8 % y la de RLT un 0 %. Estos resultados son similares a los ya publicados por otros grandes registros.

En el registro coreano MAINCOMPARE, 858 pacientes con enfermedad de TCI no protegido fueron tratados con SLS (669 pacientes) y SLP (189 pacientes) entre Mayo de 2003 y Junio de 2006. Durante el ingreso hospitalario inicial, la tasa de muerte fue del 2,4 %, la de IAM un 0,5 % y la de RLT también un 0,5 %. La tasa de éxito en el procedimiento fue del 97,4 % en el grupo SLS y de 98,1 % en el SLP.<sup>158</sup>

En el registro DELFT, entre abril de 2002 y 2004, 358 pacientes con enfermedad de TCI fueron tratados consecutivamente con SLF en 7 centros de Europa y Estados Unidos. Los resultados en los pacientes electivos durante la fase hospitalaria y a 30 días fueron de: un 0,7 % de muerte, un 6,9 % de IAM y un 0,3 % de RLT. La tasa global de ECAM fue del 8,3 %. Obtuvieron un éxito angiográfico del 100 % y un éxito del procedimiento del 89,6 %.<sup>203</sup>

En el registro de hospitales franceses, con 291 pacientes procedentes de 4 centros distintos a los que se les realizó ICP con SLP sobre el TCI no protegido entre Mayo 2003 y Junio de 2005, se obtuvo un éxito angiográfico del 99,7 %. El porcentaje de ECAM durante el ingreso hospitalario inicial fue del 3,1 %, con un 0,3 % de muerte cardiaca, un 2,8 % de IAM y un 0,3 % de RLT.<sup>202</sup>

El registro español RENACIMIENTO, presentó sus resultados preliminares en el congreso del *American Collage of Cardiology* en el 2010. Se han incluido a 1.493 pacientes con lesión significativa de TCI procedentes de 30 centros durante 1 año, el 53,3% tratado con ICP. Este grupo tenía más mujeres y ancianos que el grupo sometido a CABG. Se emplearon SLF en el 80% de los casos. En este grupo la mortalidad hospitalaria fue del 5,4% (el 2,3% si se excluyen los casos con *shock* o IAMCEST).<sup>211</sup>

### **6.2.2. Resultados clínicos: Seguimiento a 1 año.**

En el seguimiento a 1 año de los pacientes, obtuvimos un porcentaje global de ECAM del 12,6 %. La tasa de muerte cardiovascular fue de 5,9 %, el porcentaje de IAM un 3,4 % y la tasa de RLT fue del 5 %.

En el análisis del subgrupo de TCI del ensayo prospectivo, multicéntrico y aleatorizado SYNTAX, realizado por Morice *et al*, la tasa de ECAM a un año de seguimiento en el grupo de ICP con SLF (357 pacientes) fue del 15,6 %. La muerte de origen cardiovascular fue de un 3,9 %, el IAM un 4,3 % y la tasa de RLT un 12 %.

La tasa ligeramente más alta de nuestra serie en cuanto a mortalidad e IAM respecto a este estudio, podría venir relacionada por tener nuestra serie pacientes con un riesgo quirúrgico, medido por el *EuroSCORE*, significativamente mayor ( $5,1 \pm 2,63$  vs.  $3,9 \pm 2,9$ ) y también al contar nosotros con el doble de pacientes diabéticos (47,1 % vs. 23,8 %). A pesar de estas características clínicas más desfavorables de nuestra serie y tener un *score* SYNTAX con puntuación de significativamente mayor ( $35,85 \pm 13,28$  puntos vs.  $29,6 \pm 13,5$  puntos), la tasa de RLT es significativamente menor (5 % vs. 12 %), así como la tasa global de ECAM (12,6 % vs. 15,6 %). Al igual que en nuestra serie, en este estudio aleatorizado se excluyeron para el análisis a aquellos pacientes con IAMCEST o en shock cardiogénico.<sup>184</sup>

En el seguimiento a 1 año del registro de hospitales franceses, se publicaron unos resultados de muerte cardiovascular del 3,1 %, de IAM del 3,1 % y de RLT de un 7,8 %. La tasa global de ECAM fue muy similar a la nuestra, un 12,2%. En este registro tampoco se incluían pacientes con IAMCEST ni en shock cardiogénico.<sup>202</sup>

Resultados similares obtuvo el grupo de Sheiban *et al*, con 85 pacientes consecutivos con enfermedad de TCI y que eran buenos candidatos para CABG y que fueron sometidos a ICP con SLF, con una tasa global de ECAM del 12 %.<sup>156</sup>

En el registro DELFT, con 358 pacientes, al año de seguimiento de los pacientes a los que se les realizó el procedimiento de forma electiva (n=288), la tasa global de

ECAM era del 22, 2 %, con una tasa de muerte cardiovascular del 3, 8 %, de IAM del 7,3 % y de RLT del 4,5 %. Cuando se incluían los pacientes realizados de urgencia (IAMCEST y/o shock cardiogénico), un total de 70 pacientes, los datos eran significativamente peores con una tasa de ECAM del 32,9 %, muerte cardiovascular de un 18,6 %, IAM de un 8,6 % y la de RLT un 1,4 %.<sup>203</sup>

El estudio ISAR LEFT MAIN comparó de forma aleatorizada la eficacia de los SLP (n= 302) y SLS (n = 305) en la angioplastia del TCI. A 1 año de seguimiento la incidencia de ECAM fue similar en ambos grupos (13,6 % vs. 15,8 %; RR 0,85; IC 95 % 0,56 -1,29; p= 0,44), con una tasa de RLT también similar (6,5 % vs. 7,8 %; RR 0,81; IC 95 % 0,44-1,47; p= 0,49).<sup>160</sup>

Cuando se incluyen en los análisis pacientes no electivos, como ocurre en el contexto del IAMCEST y/o del shock cardiogénico, los resultados son lógicamente peores. Recordemos que la oclusión aguda del TCI se acompaña habitualmente de un IAM extenso, con alta incidencia de shock cardiogénico, edema agudo de pulmón y muerte súbita. En pequeños estudios observacionales la tasa de shock cardiogénico fue aproximadamente del 80-90 % tras la oclusión aguda del TCI y la tasa de mortalidad, a pesar de una terapia de revascularización agresiva, fue del 33-55 %.<sup>187-189</sup> En estos casos por el deterioro hemodinámico agudo es difícil plantear una CABG urgente, sobre todo por los problemas logísticos que esta presenta. Para mostrar esto, citaremos el trabajo de Onuma *et al*, con 148 pacientes con enfermedad de TCI sometidos a ICP con SLF procedentes de los pacientes incluidos el registro RESEARCH con SLS y los incluidos en el registro T- RESEARCH con SLP, con un *score* SYNTAX de  $39, 4 \pm 22,9$ . En dicha serie se incluían hasta un 33,1% de pacientes con IAMCEST y/o shock cardiogénico y 35, 1 % con angina inestable /IAMSEST. La tasa de ECAM al año era del 32,4 %, incluyendo una tasa de RLT del 11,5 %, es decir, más del doble que cuando el procedimiento es electivo.<sup>205</sup>

### **6.2.3. Resultados clínicos: Seguimiento a largo plazo.**

No existen en el momento actual estudios publicados sobre la eficacia y seguridad del ICP con SLF sobre el TCI no protegido con un seguimiento clínico más allá de los 5 años. Por tanto los resultados de este trabajo, que si tiene este seguimiento, serán analizados comparándolos con los estudios disponibles hasta el momento con un mayor tiempo de seguimiento a largo plazo.

Para un seguimiento medio de 68 meses (5,7 años) con un percentil 25 (P<sub>25</sub>) de 58 meses y percentil 75 (P<sub>75</sub>) de 74 meses, nuestra serie de pacientes tuvo una incidencia de ECAM del 22,7 %, una tasa de muerte cardiovascular del 11,8 %, un porcentaje de IAM del 5,9 % y de RLT del 9,2 %. El porcentaje de muertes por todas las causas al final del seguimiento fue del 18,5 %.

Cuando analizamos las curvas de supervivencia, la mayoría de los ECAM en el seguimiento (muerte de origen cardiovascular, IAM o RLT) usualmente ocurrían durante los 12 primeros meses de seguimiento, así en nuestra muestra, algo más de la mitad de los ECAM que ocurrieron durante el seguimiento lo hicieron en este período de tiempo. Así pasamos de una supervivencia libre de eventos del 87,4 % al año de seguimiento a un 78,9 % a los 3 años y de 74,9 % a los 8 años, lo que sugiere que el efecto antiproliferativo endotelial de los SLF es persistente en el tiempo, manteniendo los buenos resultados con el paso de los años. Particularmente, en el caso de la supervivencia libre de muerte de causa cardiovascular, al año fue del 94,1 % y a los 2 años del 88 %, manteniéndose en ese porcentaje constante a lo largo de los meses posteriores de seguimiento.

Distintos estudios han publicado sus resultados de seguimiento más allá de un año con una considerable variabilidad en relación a la muerte cardiovascular (0 % a 11 %), RLT (6 % a 15 %) y ECAM (2 % al 26 %). Esta variabilidad esta probablemente influenciada por la existencia de diferencias en los criterios de inclusión aplicados para la selección de pacientes y a la ausencia de seguimiento muy a largo plazo que hacen mas difícil establecer comparaciones en los resultados.<sup>152-156</sup>

El registro retrospectivo y multicéntrico coreano MAINCOMPARE, realizado por Park y colaboradores, analizó a 2240 pacientes con enfermedad de TCI no protegido que fueron sometidos a ICP con SLF (n= 784), de ellos un 77 % recibieron SLS y 23 % al menos un SLP, *stent* convencional (n = 318) o CABG (n= 1138) entre los años 2000 y 2006 con un seguimiento de al menos 3 a 9 años (media de 5,2 años). El registro se realizó en los 12 centros coreanos más importantes y la decisión de realizar ICP o CABG fue por decisión del medico responsable del paciente, por alto riesgo quirúrgico o por decisión del paciente. Aquellos enfermos en shock cardiogénico o con IAMCEST fueron excluidos del registro. Para el grupo con SLF, publicaron sus resultados para un seguimiento de 3 años y de 5 años. A 3 años de seguimiento, la tasa de ECAM fue del 25,8 % en el grupo de SLS y de 25, 7 % en el grupo de SLP, sin diferencias significativas entre ambos (p= 0,90). Tampoco hubo diferencias significativas en las tasas de muerte de origen cardiovascular (9,1 % vs.11 %; p= 0,66), IAM (8,1 % vs. 8 %; p= 0,87) y RLT (12,1 % vs. 10,6 %; p= 0,87).<sup>158</sup> A 5 años de seguimiento, la tasa de supervivencia era de 87,9% que es similar a la de nuestra serie (88, 2 %). La tasa de supervivencia libre de RLT fue del 84,3 % mientras que la nuestra es algo mayor (90,6 %).<sup>212</sup> Además los resultados del MAINCOMPARE ratificaban a largo plazo lo apuntado por el estudio ISAR LEFT MAIN, en cuanto a que no había diferencias significativas en los resultados en función de si el SLF implantado en el TCI era un SLS o un SLP.<sup>160</sup>

En el registro retrospectivo y multicéntrico DELFT, realizado por Meliga y colaboradores, presentaron los resultados a 3 años de seguimiento de una serie de 358 pacientes a quienes se les realizó ICP con SLF sobre el TCI. La población de este registro tenía respecto a la nuestra una menor incidencia de factores de riesgo cardiovascular tales como: HTA (66 % vs. 76,5 %), dislipemia (64 % vs. 73,1 %), DM (30 % vs. 47,1 %) y tabaquismo (33,5 % vs. 63,9 %). A su vez existía una tasa menor de *stent* implantado por paciente (1,47 vs. 3,13) y un menor DLM post-ICP ( $3,23 \pm 0,31$  vs.  $3,44 \pm 0,27$ ). Si comparamos estas dos poblaciones después de 3 y 5 años de seguimiento respectivamente, obtenemos una tasa ligeramente superior de muerte de causa cardiovascular en nuestra serie (9,2% vs.11, 8%) y una supervivencia libre de ECAM similar en ambos (77,5% vs. 77,3%). Respecto a la incidencia acumulada de RLT después de 3 años de seguimiento, fue un 5,8 %, mientras que en nuestra serie a 5

años, es del 6,7 %. Como observamos las tasas de eventos después de los dos primeros años de seguimiento tienden a mantenerse más o menos constantes a largo plazo.<sup>203</sup>

En el registro LEMANS, multicéntrico y prospectivo, se incluyeron a 252 pacientes con enfermedad de TCI sometidos a ICP entre 1997 y 2008, excluyendo pacientes con IAMCEST. El registro incluía pacientes con *stents* convencionales, que eran la mayoría en este registro (63 %), y pacientes con SLF (27%), tanto SLS (36,2 %) como SLP (63,8%). En el grupo con SLF (78 pacientes) y para 4 años de seguimiento la incidencia de ECAM fue del 14,9 %, la de muerte cardiovascular un 9,6 %, la de IAM un 13,8 % y la de RLT un 3,2 %.<sup>159</sup>

### **6.3. Comparación de los resultados del intervencionismo coronario percutáneo con *stents* liberadores de fármacos frente a la cirugía en la enfermedad del tronco común izquierdo no protegido.**

Las guías actuales de práctica clínica del *American Collage of Cardiology/ American Heart Association* (ACC/AHA) sobre revascularización miocárdica recomiendan a la CABG como terapia de elección para la enfermedad de TCI no protegido.<sup>193,194</sup> Es preciso indicar que la citada actualización de las guías considera ya el ICP sobre el TCI no protegido como una alternativa a la CABG en casos anatómicamente favorables y con perfil clínico que indique un riesgo quirúrgico elevado (indicación clase IIb, con nivel de evidencia B).<sup>194</sup>

La principal razón para esta recomendación es que los resultados a largo plazo de eficacia y seguridad de la CABG, incluyendo a la población con enfermedad del TCI, son conocidos y están publicados, mientras que, en comparación de poca información disponemos para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del ICP con SLF sobre el TCI no protegido. Apenas existen ensayos randomizados, y el más importante, el estudio SYNTAX ha publicado sus resultados con un seguimiento máximo a 3 años.<sup>183</sup>

Los resultados de los estudios CASS<sup>130</sup> y Veterans<sup>128</sup> realizados hace más de dos décadas demostraron que la CABG, respecto del tratamiento médico, es el "patrón oro"



(*gold standard*) en pacientes con enfermedad significativa del TCI. En este último grupo de pacientes, la disfunción ventricular moderada o grave, la lesión de la arteria coronaria derecha  $\geq 70\%$  y/o la lesión del TCI  $\geq 60\%$  se asociaron con un pronóstico clínico particularmente malo. Los pacientes con enfermedad del TCI eran más añosos y presentaban mayor prevalencia de enfermedad vascular periférica, disfunción ventricular izquierda, enfermedad de 3 vasos y SCA respecto de aquellos sin enfermedad de TCI. En el registro CASS se observó una ventaja media de 7 años en la supervivencia de pacientes tratados con CABG comparada con tratamiento médico.<sup>130</sup>

Existen numerosos estudios que analizan los resultados de la CABG a 10 y 20 años de seguimiento.<sup>130,131</sup> En ellos se demuestra que el alivio sintomático es muy evidente cuando se compara con el tratamiento médico actual, independientemente del número de vasos comprometidos y del estado funcional del ventrículo izquierdo. La supervivencia 10 años después de la intervención, calculada por el método actuarial, fue del 82%, a los 15 años del 62%, y 41% a los 20 años, muy similar a la de la población sana del mismo sexo y edad que los operados. En el subgrupo de enfermedad de TCI la supervivencia acumulada más allá de los 3 años de seguimiento para los pacientes que recibieron CABG incluidos en el estudio CASS fue del 91 %.<sup>129,130</sup>

Nuestra serie de pacientes con ICP con SLF, obtuvo una mortalidad hospitalaria del 2,5 %, con una supervivencia del 88,2 % más allá de los 5 años y una tasa global de ECAM del 22,7 %.

De los estudios más relevantes que ha comparado los resultados del ICP con la CABG a un 1 año de seguimiento en la enfermedad del TCI: el estudio SYNTAX,<sup>184</sup> el estudio LEMANS,<sup>159</sup> el estudio MAIN COMPARE<sup>158, 212</sup> y el estudio de Boudriot et al,<sup>213</sup> muestran una incidencia de muerte de causa cardiovascular, IAM, RLT y ECAM en el grupo de CABG que varía entre 2,4-5,0%; 0,9-5,7%; 1,5-9,4%; y 7,8-24,5% respectivamente, sin diferencias significativas respecto a los resultados de nuestro estudio, excepto un ligero incremento en la mortalidad que es del 5,9 % en nuestra serie, probablemente en relación a la mayor puntuación en el *EuroSCORE* de nuestra muestra respecto a los anteriores estudios mencionados.

El estudio más trascendente sobre el tratamiento de la enfermedad de TCI con CABG o ICP, deriva del análisis de este subgrupo de pacientes en el estudio SYNTAX. Los resultados a 1 año en este subgrupo se publicaron en el año 2010.<sup>184</sup> Las tasas de muerte (4,4 % vs. 4,2%; p = 0,88), AVC (2,7 % vs. 0,3%; p = 0,009), IAM (4,1 % vs. 4,3%; p = 0,97), RLT (6,7 % vs. 12%; p = 0,02) y ECAM (13,6% vs. 15,8%; p= 0,44) sólo favorecen a la CABG en la necesidad de reintervención, pero a costa de un mayor riesgo de AVC. De acuerdo con los terciles de la escala SYNTAX, las tasas de ECAM fueron del 13 frente al 7,7% (p = 0,19), del 15,5 frente al 12,6% (p = 0,54) y del 12,9 frente al 25,3% (p = 0,08) para CABG frente a ICP en los terciles bajo (0-22), intermedio (23-32) y alto ( $\geq 33$ ), respectivamente. Es preciso señalar que, de los 1.212 pacientes con estenosis del TCI incluidos en el estudio, el 65% tenía una escala SYNTAX  $\geq 33$ , es decir, similar a lo que ocurre en nuestra muestra.

La tasa de AVC con CABG en el estudio SYNTAX, un 2,7 %, fue superior a la obtenida en muchos de los registros vigentes en Estados Unidos. Por ejemplo en el registro de Washington,<sup>185</sup> la tasa de AVC postoperatorio fue de 1,3 % entre 2004 y 2007. En nuestra muestra en más de 5 años de seguimiento, no hubo ningún caso de AVC en relación al procedimiento y solo hubo 1 caso durante el seguimiento posterior (tasa del 0,84 %).

No se han publicado los resultados del subgrupo con enfermedad de TCI del estudio SYNTAX a 2 y 3 años de seguimiento, solamente han sido comunicados en distintos congresos. Los resultados del estudio con todos los pacientes, con y sin enfermedad de TCI, muestran una incidencia de muerte, IAM o AVC a los 2 años comparable entre ICP y CABG, 10,8 % vs. 9,6 % (p= 0,44); la incidencia de AVC fue significativamente menor con ICP 1,4 % vs. 2,8 % (p= 0,03) mientras que la de RLT fue significativamente menor con CABG, el 17,4 % vs. 8,6%; (p = 0,01).<sup>214</sup> Los resultados del subgrupo de 705 pacientes con enfermedad de TCI fueron comunicados en el congreso europeo de cardiología del 2009. La incidencia del compuesto de muerte, IAM o AVC a los 2 años fue similar entre ambos tratamientos (10,2 % con SLF vs. 11, 8 % con CABG; p= 0,48). La tasa de AVC fue significativamente menor en el grupo ICP que en el de CABG (0,9 % vs. 3,7 %; p=0,01) y la de RLT fue significativamente menor con la CABG (17,3 % vs. 10, 4 %; p=0,01) pero en el combinado total de eventos (conjunto de muerte/IAM/AVC/RLT) no hubo diferencias significativas.<sup>214</sup> En los

resultados presentados a 3 años de seguimiento para el subgrupo con enfermedad de TCI, entre el abordaje con ICP con SLP frente a CABG no hay diferencias significativas en la incidencia de muerte (7,3 % vs. 8,4 %;  $p=0,64$ ), de IAM (6,9 % vs. 4,1 %;  $p=0,14$ ), en el compuesto de muerte, AVC e IAM (13 % vs. 14,3 %;  $p=0,6$ ) o en el de ECAM (26,8 % vs. 22,3 %;  $p=0,20$ ). La tasa de AVC fue significativamente menor en el grupo de ICP (1,2 % vs. 4 %;  $p=0,02$ ). La CABG tuvo significativamente una menor tasa de RLT (20 % vs. 11,7 %;  $p=0,004$ ). Cuando se analiza la incidencia de ECAM en función de la puntuación del score SYNTAX, hay una tendencia no significativa a tener menos ECAM en el grupo ICP que en el de CABG en los scores SYNTAX bajos (0 a 22): 18 % vs. 23 %;  $p=0,33$ ; igual en los scores con puntuación intermedia (23 a 32): 23,24 % vs. 23,24 %;  $p=0,9$ ; y significativamente mayor en los scores altos ( $\geq 33$ ): 37,3 % vs. 21,2 %;  $p=0,003$ . Cuando se trata de una lesión aislada en el TCI o de TCI más un vaso, hay una tendencia no significativa a un mejor resultado (menor tasa de ECAM) con el ICP que con la CABG: 11,9 % vs. 17 %;  $p=0,52$  (lesión de TCI aislada) y 19,4 % vs. 26,7 %;  $p=0,33$  (lesión de TCI y 1 vaso). Cuando se trata de una de TCI y 2 vasos o de TCI y 3 vasos hay una tendencia no significativa a una menor tasa de ECAM con la CABG que con el ICP: 31,7 % vs. 21,2;  $p=0,09$  (TCI y 2 vasos) y 31,1 % vs. 22,8 %;  $p=0,2$  (TCI y 3 vasos).<sup>215</sup>

En un estudio no aleatorizado de un grupo español, se analizaron a 96 pacientes con enfermedad de TCI no protegido tratados mediante ICP con SLF y a 245 pacientes tratados con CABG entre los años 2000 y 2005. Las características basales de ambos grupos eran similares, incluyendo el *EuroSCORE*, menos para la incidencia de DM y de HTA que eran más frecuentes en el grupo CABG. El compuesto de muerte, IAM, AVC y RLT a 30 días fue del 2,1 % en el grupo ICP y de 9 % en el de CABG ( $p=0,03$ ). A 1 año de seguimiento, el grupo ICP tuvo una tasa de RLT significativamente superior (5,2 % vs. 0,8 %;  $p=0,02$ ), aunque la incidencia global de ECAM fueron similares (10,4% vs. 11,4%;  $p=0,50$ ). Tras una media de seguimiento de  $1,3 \pm 0,8$  años para el grupo ICP y  $3,2 \pm 1,6$  años para el grupo CABG, no existieron diferencias significativas en la tasa de ECAM.<sup>181</sup>

Por su parte, Lee y colaboradores comunicaron los resultados obtenidos en 173 pacientes consecutivos con enfermedad significativa del TCI. Se consideraron elegibles para ICP a 50 pacientes, en su mayoría de alto riesgo quirúrgico, rechazados de CABG

o con expectativa de vida limitada, en tanto que el resto fue tratado con CABG. La mortalidad al mes fue del 2% y del 5% y la supervivencia a un año fue del 95,5% y del 84,8% para SLF y CABG, respectivamente. En este último grupo de pacientes, 10 sufrieron AVC (8%), 9 fueron reoperados por sangrado (7%), 7 presentaron neumopatía grave (6%) y 5 requirieron implante de marcapasos definitivo (4%). En los pacientes tratados con SLF, las complicaciones fueron excepcionales.<sup>179</sup>

Estos resultados son concordantes con los del estudio aleatorizado LEMANS que comparó el ICP frente a la CABG, pero con tan solo un 35 % de los pacientes con SLF. A pesar de esto no hubo diferencias en la incidencia de muerte o ECAM (ECAM a 1 año 16 vs. 13 %  $p=0,43$ ).<sup>159</sup>

En un metaanálisis de estudios comparativos entre SLF y CABG en la enfermedad del TCI, publicado en el 2010, se incluyeron a 2905 pacientes procedentes de 8 estudios (2 randomizados, incluyendo el estudio SYNTAX, y 6 no randomizados). A 1 año de seguimiento no hubo diferencias estadísticamente significativas en el objetivo compuesto de muerte, IAM o AVC (OR 1,25; IC 95% 0,86-1,82), pero la RLT fue menor con CABG (OR 0,44; IC 95% 0,32 - 0,59).<sup>216</sup>

En un metaanálisis de 10 estudios, incluidos 2 ensayos clínicos y el importante registro MAIN-COMPARE a 3 años de seguimiento, con 3.773 pacientes con estenosis de TCI, Naik *et al*, publicaron que la tasa de muerte, IAM y AVC fue similar en el grupo ICP y en el grupo CABG a 1 año (OR 0,84; IC 95 % 0,57-1,22), 2 años (OR 1,25; IC 95 % 0,81-1,94) y 3 años (OR 1,16; IC 95 % 0,68-1,98). La tasa de RLT fue significativamente superior en el grupo ICP, hasta 4 veces más, a 1 año (OR 4,36; IC 95 % 2,60 - 7,32), 2 años (OR 4,20; IC 95 % 2,21-7,97), y 3 años (OR 3,30; IC 95 % 0,96-11,33). No hubo diferencias respecto a la mortalidad entre ICP y CABG a 1 año (OR 1,00; IC 95 % 0,70-1,41), 2 años (OR 1,27; IC 95 % 0,83-1,94), y 3 años (OR 1,11; IC 95 % 0,66-1,86).<sup>217</sup>

Los resultados a 5 años de dos registros que comparan la CABG y el ICP con SLF en la revascularización del TCI se publicaron en el año 2010. En el estudio MAIN-COMPARE, la incidencia de muerte, IAM y AVC fue menor con los SLF que con CABG (12,7 vs. 16,3%;  $p=0,02$ ) y la tasa de RLT fue menor con CABG (15,7 vs.

3,2%;  $p < 0,001$ ).<sup>212</sup> El estudio de Milán tuvo resultados concordantes con el previo. En comparación con la CABG, Chieffo y colaboradores, encontraron igual incidencia de ECAM a 1 año en pacientes con enfermedad del TCI tratados con SLF (OR 0,568; IC 95% 0,229-1,344;  $p=0,35$ ). La mortalidad al año fue del 6,4% y del 2,8%, respectivamente.<sup>204</sup>

## **6.4. Predictores de muerte de causa cardiovascular y de eventos cardiacos adversos mayores.**

### **6.4.1. Diabetes Mellitus.**

En nuestra serie, aquellos pacientes con DM tuvieron una incidencia de muerte cardiovascular en el seguimiento 3,48 (HR) veces mayor que aquellos pacientes no diabéticos (IC del 95 % 1,08-11,27;  $p= 0,037$ ).

Los pacientes con DM presentaron una tasa de incidencia global de ECAM de 2,38 (HR) veces mayor que los pacientes no diabéticos en el seguimiento (IC del 95% 1,08-5,28;  $p= 0,032$ ).

Los pacientes diabéticos constituyen un porcentaje cada vez mayor de los pacientes con EAC y muchos de ellos precisan procedimientos de revascularización.<sup>218</sup> Con independencia del tipo de tratamiento utilizado, estos pacientes tienen un riesgo mayor que los no diabéticos, incluyendo la mortalidad a largo plazo, y además presentan otros problemas específicos, como mayor incidencia de reestenosis y TS tras ICP o cierre del injerto tras CABG. Se han propuesto numerosas razones para tratar de explicar esto: la presencia en estos pacientes de una aterosclerosis en estadios avanzados a la hora del diagnóstico, la presencia de lesiones coronarias difusas de gran longitud y con malos vasos distales y un fenómeno de hiperplasia neointimal aberrante tras el ICP.<sup>219</sup>

En pacientes diabéticos, todos los ensayos clínico randomizados realizados han mostrado tasas más altas de repetición de los procedimientos de revascularización tras ICP que tras CABG.<sup>219</sup>

Un reciente metaanálisis con los datos de diez ensayos clínicos randomizados sobre revascularización miocárdica electiva,<sup>219</sup> confirma una ventaja significativa en la supervivencia con CABG frente a ICP en pacientes diabéticos. En el ICP, la mortalidad a los 5 años fue del 20%, frente al 12,3% con CABG (OR 0,7; IC del 95% 0,56-0,87), mientras que no se observaron diferencias en los pacientes no diabéticos; la interacción entre la diabetes mellitus y el tipo de revascularización fue significativa.

En el ensayo AWESOME se asignaron de forma aleatoria a pacientes en alto riesgo (un tercio de diabéticos) a ICP o CABG. No se observaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad a los 3 años entre los pacientes diabéticos tratados con ICP y los tratados con CABG.<sup>220</sup>

Por último, en los pacientes diabéticos del estudio SYNTAX,<sup>183</sup> la tasa de ECAM al año fue el doble en el grupo de ICP con SLP que en el grupo con CABG; esta diferencia se debió a la necesidad de reintervención.

Aunque con poder estadístico bajo, el ensayo CARDIA es el único realizado hasta la fecha diseñado específicamente para comparar el ICP con stent convencional (31%) o ICP con SLF (69%) y CABG en pacientes diabéticos. La incidencia combinada de muerte, IM o ACV al año fue del 10,5% en el brazo de CABG y del 13% en el brazo de ICP (HR 1,25; IC del 95% 0,75-2,09). La tasa de reintervención fue del 2 frente al 11,8% ( $p < 0,001$ ).<sup>221</sup>

Pocos estudios han analizado en el subgrupo de pacientes diabéticos el resultado del ICP con SLF sobre el TCI, especialmente a largo plazo.

El registro retrospectivo D-DELFT incluyó consecutivamente a 100 pacientes diabéticos a los que se les realizó ICP con SLF (SLS y SLP) sobre lesiones de novo del TCI no protegido entre los años 2002 y 2004, procedentes de 7 hospitales terciarios de Europa y Estados Unidos. Se seleccionó como grupo control a 193 pacientes no diabéticos con enfermedad de TCI sometidos a ICP con SLF. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de al menos 36 meses. Existía un porcentaje de DMID del 56 % y un 44 % de DMNID. No existieron diferencias significativas en la tasa global de

ECAM ni separadamente en las de muerte, IAM o RLT durante el ingreso hospitalario y a los 30 días de seguimiento entre ambos grupos. A los 6 meses de seguimiento a pesar de no haber diferencias en términos de mortalidad, incidencia de IAM o RLT, el grupo de pacientes diabéticos presentaba una tasa significativamente mayor de ECAM frente a los no diabéticos (15 % vs. 6,2 %;  $p=0,009$ ), fundamentalmente a expensas de los porcentajes de RVT (7% vs. 2,6 %;  $p=0,05$ ). A 1 año de seguimiento la tasa de muerte cardiovascular fue significativamente superior en el grupo de DM (8 % vs. 2,6 %;  $p=0,03$ ). Además permanecieron las diferencias significativas en relación a la tasa global de ECAM (24% vs. 11,4 %,  $p=0,003$ ) y de RVT (12 % vs. 5,2 %,  $p=0,02$ ). A 3 años de seguimiento no había diferencias significativas en cuanto a la mortalidad cardiovascular entre ambos grupos (10 % vs. 5,2 %,  $p=0,06$ ) ni tampoco en la tasa de IAM (3 % vs. 3,6 %;  $p=0,26$ ). Si existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa global de ECAM (31 % vs. 18,1 %;  $p=0,005$ ), fundamentalmente a expensas de las tasas de RLT (10 % vs. 4,7 %;  $p=0,04$ ) y de RVT (15 % vs. 8,8 %;  $p=0,04$ ). Como ocurriera en nuestra serie, en este estudio tras el año de seguimiento la tasa de muerte cardiovascular se estabiliza tras el año de seguimiento. La DMID fue un predictor independiente de muerte cardiovascular (HR 4,597; IC del 95 % 1,159 -18,237;  $p=0,03$ ), de RLT (HR 11,454; IC del 95 % 2,053- 63,914;  $p=0,005$ ), de RVT (HR 3,678; IC del 95 % 1,123 -12,044;  $p=0,005$ ) y de ECAM (HR 2,590; IC del 95 % 1,581-4,244;  $p<0,001$ ). La DMNID no fue predictor independiente de eventos cardiovasculares.<sup>222</sup>

Un análisis del subgrupo de pacientes diabéticos del registro MAINCOMPARE publicó los siguientes resultados. En total en este estudio existían 507 pacientes diabéticos, que recibieron CABG (256 pacientes) o ICP con SLF (251 pacientes), que fueron comparados con el grupo de no diabéticos (967 pacientes). No se objetivó un mayor riesgo de muerte o compuesto de muerte, IAM o AVC; en el seguimiento a 3 años en los pacientes con DM respecto a los no diabéticos. Aunque en los resultados globales del estudio la tasa de RVT fue significativamente superior en el grupo SLF que el grupo de CABG (HR 4,31; IC del 95% 2,28-8,15;  $p=0,001$ ), dentro del grupo SLF no hubo diferencias en la tasa de RVT entre los pacientes con DM que en los no diabéticos (HR 1,48; IC del 95% 0,81-2,71;  $p=0,21$ ). A su vez las tasas de RVT en el grupo de CABG fueron similares en pacientes con DM que sin ella (HR 1,75; IC del 95 % 0,62 – 4,93;  $p=0,29$ ).<sup>223</sup>

Sin embargo, resultados mas acordes a los de nuestra serie y a los del registro D-DELFT <sup>222</sup> son los publicados en el análisis del subgrupo de enfermedad de TCI del estudio aleatorizado SYNTAX, que mostró que la DMNID era predictor de ECAM a 1 año de seguimiento (OR 1,76; IC del 95 % de 1,04 - 2,97; p= 0,04) independientemente de que el paciente recibiera CABG o ICP con SLF. <sup>184</sup>

Vecchio *et al*, en una serie de 114 pacientes tratados con SLF, con un tiempo de seguimiento de  $17,1 \pm 9,1$  meses, hallaron que la mayoría de los pacientes que murieron de causa cardiovascular eran diabéticos (71,4% vs. 26,6%; p < 0,05). <sup>224</sup>

#### **6.4.2. Calcificación severa de la lesión del tronco común izquierdo.**

En nuestra serie, los pacientes que presentaban una calcificación de grado severo de la lesión del TCI (28,6 %), tuvieron una incidencia de ECAM de 2,29 (HR) veces mayor que aquellos que no tenían lesiones calcificadas o lo eran de grado ligero-moderado (IC del 95 % 1,06- 4,92; p= 0,034).

La calcificación de las lesiones coronarias representa un estadio avanzado en el proceso de la aterosclerosis, cuando, una placa fibrosa se convierte en una placa fibrocalcificada. El tratamiento de las lesiones calcificadas no es sencillo, pues tienen un alto porcentaje de: fracaso en el procedimiento, infraexpansión del stent implantado, menor DLM posprocedimiento y riesgo de reestenosis. <sup>225, 226</sup> La presencia de calcificación coronaria se ha establecido como un predictor de ECAM. <sup>227</sup>

El impacto de la calcificación coronaria severa en los resultados clínicos y angiograficos tras el ICP fue estudiado por Kawaguchi et al. En una serie de 360 pacientes consecutivos que presentaban 556 lesiones sometidas a ICP con SLS, las lesiones fueron clasificadas en: lesiones calcificadas (de grado moderado o severo), 195 lesiones, y lesiones no calcificadas o ligeramente calcificadas, 361 lesiones, de acuerdo al análisis angiografico por QCA. Los resultados del procedimiento fueron similares en ambos grupos, pero las tasas de reestenosis (9,2 % vs. 3,6 %; p<0,05) y de RLT (7,3% vs. 2,8%; P< 0,05) fueron significativamente superiores en los pacientes con lesiones calcificadas. La tasa de TS global fue del 0,7 % sin diferencias entre ambos grupos. La



tasa global de ECAM fue significativamente mayor en el grupo con lesiones calcificadas (13,8 %) que en los que no tenían lesiones calcificadas (6,1 %).<sup>228</sup>

La superioridad del empleo de SLF respecto a los *stents* convencionales en el tratamiento de estas lesiones ha sido publicada en el registro de Bangalore et al. Se incluyeron 1537 pacientes con lesiones coronarias calcificadas a los que se les realizó ICP, 57 % con stent convencional y 43 % con SLF, a 1 año de seguimiento. El grupo con SLF presentó una reducción significativa en el riesgo de RLT (HR 0,57; IC del 95 % 0,40-0,82; p = 0,002) sin diferencias significativas respecto al riesgo de muerte o IAM entre ambos grupos (HR 0,78; IC del 95 % 0,53-1,15; p= 0,2).<sup>229</sup>

Respecto a la calcificación severa de la lesión en el TCI, en el registro multicéntrico ULTIMA, con 279 pacientes en los que consecutivamente se trató el TCI no protegido con *stents* convencionales la presencia de calcificación severa en la angiografía fue un predictor independiente de mortalidad al final del seguimiento (HR 2,32; IC del 95 % 1,13-4,76; p= 0,022.) En este estudio con un seguimiento medio de 19 meses, un 8,9 % de los pacientes presentaban lesiones severamente calcificadas. La tasa global de ECAM en el grupo de pacientes con lesiones severamente calcificadas fue casi el doble que en la población global del estudio (57,2 % vs. 34,6 %). La tasa de muerte cardiovascular y de RLT fue más del doble cuando existía una calcificación severa que en la población general (56,2 % vs. 20,2 % y 46 % vs. 24,2 % respectivamente).<sup>141</sup>

### **6.4.3. Revascularización completa**

En nuestra serie se consiguió realizar con éxito una revascularización completa de la EAC a un total de 62 pacientes (52,1%), a pesar de las características anatómicas muy complejas de nuestra muestra con tan sólo 15 pacientes (12,6 %) con enfermedad aislada del TCI y lo que era más desfavorable, un 26,1 % con enfermedad de TCI y 2 vasos y un 36,1 % con enfermedad de TCI y tres vasos, con un 6,7 % de oclusiones crónicas. Esto se traducía en una SYNTAX score medio con una puntuación de *score* alto,  $35,85 \pm 13,28$  puntos, con un 53,8 % de los pacientes con un  $\text{score} \geq 33$ .

En el análisis del subgrupo de TCI del estudio SYNTAX, se consiguió una tasa de revascularización completa del 64,5 % en el grupo ICP. Ese porcentaje mayor que en nuestra muestra está claramente relacionado con las características anatómicas de esta serie, más favorables, con un *score* SYNTAX medio de  $29,6 \pm 13,28$  puntos, aproximadamente de 6 puntos inferior al nuestro.<sup>184</sup>

Nosotros observamos que en aquellos pacientes donde se realiza una revascularización completa de su lesiones coronarias se produce una reducción relativa del riesgo de muerte cardiovascular en cualquier momento del período de seguimiento de un 78 % (HR 0,22; IC 95 % 0,06- 0,78; p= 0,02) respecto a aquellos pacientes donde no se consigue dicha revascularización. A su vez se produce una reducción relativa del riesgo de ECAM del 67 % (HR 0,33; IC 95 % 0,14-0,77; p= 0,01).

Múltiples estudios y registros con pacientes sometidos a CABG ya habían publicado unos resultados a largo plazo significativamente mejores en aquellos pacientes donde se lograba una revascularización completa de su EAC.<sup>230-234</sup>

En la serie clásica de Buda et al, a 102 pacientes se les realizó CABG entre 1969 y 1971 y tuvieron un seguimiento medio de 96 meses (7 años de seguimiento mínimo). En 62 pacientes se consiguió una revascularización completa mientras que 40 tuvieron una revascularización incompleta. Se demostró una mejoría significativa en la tasa de supervivencia en aquellos pacientes completamente revascularizados. La tasa de supervivencia a 5 años de seguimiento fue del 96 % en el grupo de revascularización completa y del 84 % en el de revascularización incompleta (p <0,02). Esta mayor tasa de supervivencia se mantuvo posteriormente a los 9 años de seguimiento. Además significativamente el 75 % de los pacientes completamente revascularizados estaban asintomáticos, por tan solo el 45 % de los que tuvieron una revascularización incompleta a los 2 años de seguimiento.<sup>234</sup>

Posteriormente los datos publicados del registro CASS han confirmado los resultados anteriores.<sup>233</sup> Para 3.372 pacientes no randomizados, la tasa de supervivencia a 6 años de seguimiento en pacientes con angina clase III o IV fue del 69 % en aquellos pacientes con enfermedad de 3 vasos que recibieron injertos coronarios a 3 o más vasos y de un 45 % en aquellos que recibieron injertos a 2 vasos (p=0,04). Además la tasa de

IAM fatal fue significativamente mayor ( $p= 0,0314$ ) entre los pacientes con solo 1 o 2 vasos injertados. Los pacientes con una revascularización completa estaban más asintomáticos o poco sintomáticos respecto a los que no se alcanzó este estado.

Sin embargo, en el campo del ICP, existen relativamente pocos estudios que reflejen las diferencias en cuanto a los objetivos, en función de alcanzar o no una revascularización completa de las lesiones.

En el estudio ARTS-1, 1.172 pacientes con enfermedad multivaso fueron randomizados a ICP con *stent* convencional o CABG. Se consiguió una revascularización completa en el 84,1 % de los pacientes que recibieron CABG y en el 70,5 % de los que recibieron angioplastia ( $p<0,001$ ). Entre los pacientes a los que se les realizó ICP con *stent*, aquellos donde no se conseguía una revascularización completa tenían una supervivencia libre de eventos a 1 año de seguimiento inferior (69,4 % vs. 76,6 %;  $p=0,05$ ).<sup>235</sup>

En el registro con 21945 pacientes sometidos a ICP con *stent* del estado de Nueva York, publicado por Hannan *et al*, un total de 15128 pacientes (68,9%) con enfermedad multivaso fueron revascularizaciones incompletas y el 30,1% del total tenían oclusiones crónicas y/o enfermedad de  $\geq 2$  vasos con revascularización incompleta. Los pacientes donde no se consiguió una revascularización completa tenían mayor riesgo de muerte en cualquier momento del seguimiento (HR 1,15; IC 95 % 1,01-1,30;  $p=0,001$ ), al igual que en nuestra serie. Los pacientes que tenían una oclusión crónica total y al menos 2 vasos no revascularizados tenían la peor tasa de supervivencia (HR 1,36, IC 95 % 1,12-1,66;  $p=0,001$ ).<sup>236</sup>

El estudio multicéntrico no randomizado ARTS-2<sup>237</sup> fue designado para evaluar la seguridad y eficacia a 5 años de seguimiento de los SLS en pacientes con enfermedad coronaria multivaso, comparándola con la cohorte histórica de CABG incluida en el estudio ARTS-1.<sup>235</sup> Se obtuvo una revascularización completa en el 61,2 % de los pacientes tratados con ICP con SLS y del 84,1 % en el grupo CABG ( $p <0,05$ ). En este estudio no existieron diferencias significativas en la tasa de ECAM entre los pacientes

que tuvieron una revascularización completa o no, ya fuesen tratados con ICP o CABG. La supervivencia libre de ECAM de los pacientes sin revascularizar completamente tratados con ICP fue significativamente menor que aquellos que tuvieron una revascularización completa tratados con CABG (HR 1,66; IC del 95 % 0,96 a 1,80; p = 0,001). La tasa libre de ECAM a los 5 años entre los pacientes con revascularización incompleta tratados con ICP estratificados en función del *Shore* SYNTAX reflejó una tasa significativamente menor de supervivencia en los grupo de *score* alto comparado con los de *score* bajo (HR 0,56; IC del 95 % 0,32-0,96 ; p = 0,04) e intermedio ( HR 0,50; IC del 95 % 0,28 - 0,91; p = 0,02), mientras que la supervivencia comparada entre el *score* bajo e intermedio no fue significativa ( HR 1,13; IC del 95 % 0,60-,13; p = 0,71). En conclusión, este estudio sugiere que en aquellos pacientes con enfermedad multivaso con *score* SYNTAX de puntuación alta, a los pacientes en los que no se puede lograr una revascularización completa debe ser ofrecida si es posible la CABG. Sin embargo en aquellos pacientes con anatomía menos compleja (*score* SYNTAX bajo-intermedio), el ICP es una alternativa valida aunque no se consiga una revascularización completa.

En un interesante estudio Kirschbaum *et al*,<sup>238</sup> investigaron el efecto de la revascularización completa, incompleta o fallida, sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo valorada por resonancia magnética cardiaca, en 71 pacientes con enfermedad multivaso a los que se les realizo ICP con SLF. Se realizó una resonancia cardiaca para medir la FE antes y a los 6 meses después de la revascularización. 34 pacientes tuvieron una revascularización completa, 22 una revascularización incompleta y 15 pacientes una angioplastia fallida. La FE mejoró significativamente después de la revascularización completa ( $46 \pm 12\%$  a  $51 \pm 13\%$ ; p <0.0001), pero no se modificó después de una revascularización incompleta ( $49 \pm 11\%$  a  $49 \pm 10\%$ ; p =0,88) o tras una angioplastia fallida ( $49 \pm 13\%$  a  $47 \pm 13\%$ ; p = 0,11).

#### **6.4.4. Otros predictores de muerte cardiovascular y eventos cardiacos adversos mayores en relación a la enfermedad significativa del tronco común izquierdo.**

Otros predictores de eventos de la angioplastia del TCI ya publicados por otros grupos como el *EuroSCORE*, la localización distal de la lesión en el TCI o TCI bifurcado, y el *score* SYNTAX no fueron predictores significativos en nuestra serie.

##### **6.4.4.1. *EuroSCORE*.**

La evaluación del riesgo en cirugía cardíaca se basa en escalas o *scores*, de los cuales los más conocidos son el de *Parsonnet*<sup>239</sup> y el *EuroSCORE*.<sup>199</sup> En nuestro país, este último ha mostrado ser el mejor en la predicción de eventos en comparación con otros sistemas de puntuación, con cifras de mortalidad esperada en pacientes de riesgo bajo (0-2 puntos), intermedio (3-5 puntos) y alto (6 o más puntos) de 0,6% a 1,1%, 2,6% a 3,5% y de 10,3% a 12,2%, respectivamente.<sup>199</sup> Es importante destacar que el *EuroSCORE*, además de predecir la mortalidad quirúrgica, se asocia con la aparición de eventos adversos en el seguimiento tanto en pacientes tratados con CABG<sup>240</sup> como con ICP.<sup>241</sup>

Vecchio *et al*, en una serie de 114 pacientes tratados con SLF, lograron establecer un punto de corte de *EuroSCORE* que identificaba dos poblaciones con diferente pronóstico. Cuando el *score* fue > 11, la incidencia de muerte global (3,7 vs. 30,7 %; p<0,001) y cardiovascular (0,9 vs. 27,3 %; p<0,05) fue significativamente mayor. En nuestra serie el porcentaje de pacientes con *score* > 9 fue muy escaso, un 9,2 %.<sup>224</sup>

En el análisis del subgrupo de TCI del ensayo SYNTAX, el *EuroSCORE* aditivo fue predictor de ECAM a 1 año de seguimiento, tanto en los pacientes sometidos a CABG como a ICP, mientras que el *score* de *Parsonnet* no lo fue.<sup>184</sup> En este estudio el *score* medio fue de  $3,9 \pm 2,8$ , mientras que en el nuestro, donde el *score* aditivo medio fue  $5,1 \pm 2,63$ , esta variable no fue predictora.

#### 6.4.4.2. Tronco común izquierdo bifurcado.

Clásicamente se ha asociado la localización distal del TCI o TCI bifurcado como un predictor de eventos en el seguimiento. Varios estudios<sup>162-164</sup> han demostrado unos peores resultados, tanto en términos de mortalidad o eventos mayores como en términos de reestenosis, para los pacientes tratados en esta localización, especialmente la zona del *ostium* de la ACX.

En nuestra serie con la gran mayoría de los pacientes con enfermedad de TCI bifurcado, un 73,1 %, de los casos, esta variable no fue un predictor de eventos durante el seguimiento.

El estudio de Valgimigli *et al*, incluía 130 pacientes con enfermedad de TCI no protegido tratados con ICP con SLF (tanto SLS como SLP). La localización de la lesión del TCI era en 94 casos distales y en el resto, 36 pacientes, ostial o en el segmento medio. El grupo de pacientes con enfermedad de TCI bifurcado tenía más pacientes diabéticos, más enfermedad de TCI y tres vasos y significativamente mayor riesgo quirúrgico. Para una media de seguimiento de 587 días (rango de 368 a 1179), la incidencia acumulada de ECAM fue significativamente mayor en aquellos enfermos con enfermedad distal, 30 % vs. 11 % (HR 3,42; IC del 95 % 1,34-9,7; p= 0,007), fundamentalmente a expensas de la diferencia en la incidencia de la RVT (13% vs.3%; HR 6, 95; IC del 95 % de 1,2 a 29; p =0,02).<sup>162</sup>

Por el contrario, en el registro LEMANS, no existieron diferencias significativas en la supervivencia o en la incidencia de ECAM entre los pacientes con lesión bifurcada de TCI o aquellos con lesión ostial o del segmento medio. En este registro solo un 37 % de los pacientes recibieron un SLF para su lesión del TCI, mientras que el resto fue tratado con *stent* convencional. La razón para no encontrar diferencias pudo ser que en la mayoría de los casos, los SLF se emplearon con mas frecuencia precisamente para la localización distal del TCI (45,6% vs. 24,7%, p = 0,001).<sup>159</sup>

En el subgrupo de TCI del estudio SYNTAX, el 56 % de los casos la lesión abordada era la localización distal de TCI. A 1 año de seguimiento no hubo diferencias significativas frente a la localización ostial/segmento medio, en términos de ECAM

(15,4% vs.16,5 %;  $p=0,77$ ), RLT (11,4 % vs. 12,6 %;  $p=0,74$ ) o TS (3,3 % vs. 1,6 %;  $p=0,49$ ).<sup>184</sup>

#### 6.4.4.3. *Score SYNTAX.*

En nuestra serie de pacientes el *score SYNTAX* no fue un predictor de eventos en el seguimiento.

En el estudio SYNTAX se observó una importante influencia de la complejidad de la anatomía coronaria, evaluada por el *score SYNTAX*, sobre la incidencia de eventos. Aquellos pacientes con un *score* bajo ( $<22$ ) o intermedio (23 -32) tuvieron resultados similares con SLF o CABG (7,7 % vs. 13 %  $p=0,19$  y 12,6 vs. 15,5 %;  $p=0,54$ , respectivamente). En aquellos con una anatomía más compleja ( $\geq 33$ ) la CABG fue superior al ICP (25,3 vs. 12,9 %;  $p=0,008$ ).<sup>183</sup>

En el estudio de Chakravarty *et al*, un total de 328 pacientes con enfermedad de TCI fueron revascularizados. De ellos, 120 fueron tratados con ICP con SLF (media de seguimiento de 973 días) y 208 con CABG (media de seguimiento de 1298 días). El *score SYNTAX* medio del grupo ICP fue de 26 y en el de CABG de 28 ( $p=0,5$ ). En el grupo ICP aquellos pacientes con *scores* más altos tenían una menor supervivencia (62,1 % con un *score SYNTAX*  $\geq 36$  vs. 82,4 % con un *score SYNTAX*  $< 36$ ;  $p=0,03$ ) y mayor tasa de supervivencia libre de ECAM (47,7%, SYNTAX *score*  $\geq 20$  vs. 76,6%, SYNTAX *score*  $< 20$ ,  $p=0,02$ ).<sup>242</sup>

Kim y colaboradores, calcularon el *score SYNTAX* para 1580 pacientes en un registro multicéntrico de pacientes tratados con ICP ( $n=819$ ) o CABG ( $n=761$ ) por su enfermedad de TCI no protegido. Los objetivos primarios eran la tasa compuesta de muerte, IAM y AVC (eventos vasculares) y la tasa de los eventos vasculares más la tasa RVT (ECAM) a 3 años de seguimiento. La incidencia de eventos vasculares en el grupo ICP a 3 años de seguimiento fue de 6,2 % en el grupo *score SYNTAX*  $\leq 23$ , de 7,1 % en el *score* de 23 a 36 y de 17,4 % en el *score* de  $> 36$  ( $p=0,010$ ). Sin embargo la incidencia de los eventos vasculares en el grupo de CABG y la tasa de ECAM tanto en el grupo de ICP como de CABG no difirió entre los distintos grupos de *score SYNTAX*. Concluyeron que el *score SYNTAX* tenía un valor predictivo parcial y que

había que complementarlo con otros factores relacionados con el perfil de riesgo del paciente como el *EuroSCORE*.<sup>243</sup>

Gerber y colaboradores, analizaron entre 2002 y 2006 a todos los pacientes multivaso con lesiones de novo tratados con ICP que recibieron  $\geq 4$  SLF. 374 fueron incluidos, con 1972 lesiones analizadas. El seguimiento medio fue de  $30 \pm 16$  meses, la media de *stent* implantado fue de  $5,7 \pm 1,9$  y el *score* SYNTAX medio de  $24 \pm 8$  puntos. El *score* SYNTAX no fue predictor de ECAM en el seguimiento, que ocurrieron en un 33 % en el grupo de *score* bajo ( $< 22$ ), 34 % en el grupo intermedio (22-32) y 40 % en el grupo de alto riesgo ( $\geq 33$ ); ( $p=0,65$ ). Por el contrario el número de *stents* implantados se correlacionó con la aparición de eventos: ECAM 12 % (4 SLF), ECAM 35 % (4-6 SLF) y ECAM 61 % ( $> 6$  SLF).<sup>244</sup>

Finalmente en el interesante trabajo de Brener y colaboradores calcularon el *score* SYNTAX en 482 pacientes con DM y/o insuficiencia renal crónica que fueron tratados con ICP electiva y analizaron la tasa de muerte y RLT a 3 años de seguimiento. El *score* SYNTAX medio fue de  $11 \pm 8$  puntos. En este estudio el *score* SYNTAX no fue predictor de muerte ni de RLT en el seguimiento.<sup>245</sup>

## **6.5. Empleo sistemático de la ecografía intravascular en la enfermedad del tronco común izquierdo.**

En nuestra serie de pacientes el empleo ecografía intravascular o IVUS durante el procedimiento fue sistemático, como elemento diagnóstico y para comprobar el resultado final de la angioplastia.

El empleo del IVUS en otros estudios sobre revascularización del TCI fue variable. Así, en el registro T-SEARCH/RESEARCH<sup>154</sup> fue del 25 %, en el trabajo Sheiban *et al* de un 7,8 %<sup>156</sup> y en el de Vaquerizo *et al*, un 7,2 %.<sup>202</sup>

En el estudio aleatorizado de Erglis *et al*, entre los años 2004-2006 randomizaron a 103 pacientes con enfermedad de TCI no protegido a recibir ICP con SLF o *stent* convencional, incluyendo un uso sistemático de IVUS y predilatación con *cutting*



*balloon* en ambos grupos. A los 6 meses de seguimiento objetivaron una tasa de reestenosis del 6% en el grupo con SLP y del 22% con *stents* convencionales (p=0,021). La tasa de supervivencia libre de ECAM fue del 70 % en el grupo de *stent* convencional y del 87 % en el grupo de SLP (p= 0,036). La tasa de RLT de nuestra serie a 1 año fue del 5 %.<sup>157</sup>

En la actualidad no se disponen de estudios aleatorizados sobre este aspecto, sin embargo, en el registro MAINCOMPARE el uso de IVUS mostró una tendencia a disminuir la mortalidad a 3 años (6 % vs. 13,6 %, log-rank p= 0,061; HR 0,54; IC 95 % 0,28-1,03; p=0,061), en particular en aquellos pacientes que fueron tratados con SLF (4,7 vs. 16 %; log-rank p=0,048; HR 0,39; IC 95 % 0,15-1,02;p=0,055).<sup>203</sup>

## 6.6. Trombosis del *stent*.

La TS es una complicación infrecuente después del implante de un *stent* coronario aunque con unas consecuencias potencialmente muy graves, ya que la presentación puede ser en forma de IAM y muerte súbita.<sup>113,114</sup>

En general la tasa global de TS (definitiva, probable y posible) en pacientes con enfermedad de TCI no protegido tratados con SLF oscila entre el 0 y el 5 % según los distintos grupos.<sup>246-248</sup>

En este estudio la tasa global de TS en el TCI no protegido fue del 5 % por paciente a 1 año de seguimiento, ajustándonos a la clasificación de la ARC. Este porcentaje es similar al publicado por otros grupos, a pesar de las características desfavorables de nuestra serie respecto a otras, como por ejemplo, por el tan alto porcentaje de pacientes diabéticos (casi la mitad del total), por tener un *EuroSCORE* aditivo medio de  $5,1 \pm 2,63$  puntos (cuando por encima de 6 es considerado de alto riesgo quirúrgico) y por presentar una anatomía coronaria muy compleja con un *score* SYNTAX medio del  $35,85 \pm 13,28$  puntos.

Si solamente contabilizamos los casos de TS definitiva (que fueron 0) y de TS probables (que fueron 3) la tasa de TS al año de seguimiento sería de un 2,4 %.

De acuerdo con lo publicado por Chieffo *et al*, la tasa de TS posible podría supraestimar la tasa real de TS, sobre todo en series de pacientes con perfil clínico desfavorable (en su caso con un 55 % de los pacientes con más de 70 años, un 38 % con EuroSCORE > 6 y un 28 % con insuficiencia renal).<sup>247</sup>

La tasa publicada en el análisis del subgrupo de TCI del estudio aleatorizado SYNTAX es del 4,2 % por paciente para 1 año de seguimiento,<sup>184</sup> la tasa de TS del registro de hospitales franceses a 2 años de seguimiento es del 3,8%<sup>202</sup> y la del registro DELFT a 1 año de seguimiento del 3,4 %.<sup>203</sup>

Entre los predictores clínicos de TS que más pudieran influenciar en nuestra muestra puede ser la DM el más importante, con un alto porcentaje dentro de ella (47,1 %). Otros predictores clínicos como la insuficiencia renal o ecocardiográficos como la FE deprimida del ventrículo izquierdo (especialmente la FE < 30 %) no aparecen en un porcentaje alto en nuestra muestra con un 7,6 % y un 10,1 % respectivamente.

Entre los predictores anatómicos o relacionados con el procedimiento, que pudieran influenciar en la tasa de TS de nuestra muestra, están las lesiones bifurcadas, que en nuestra serie son un 73,1 %, la calcificación coronaria severa (28,6 %) o el abordaje con 2 stents (52,9 %). La longitud media del *stent* implantado en el TCI en nuestra muestra,  $14,25 \pm 4,73$  mm es inferior a la publicada en el registro DELFT con  $17,3 \pm 6,7$  mm<sup>203</sup> o en el registro MAINCOMAPRE con  $33,4 \pm 22,1$  mm.<sup>158</sup> El diámetro medio del *stent* implantado sobre el TCI en nuestra serie,  $3,04 \pm 0,28$  mm, es algo inferior al de otras series publicadas:  $3,23 \pm 0,31$  mm. en el registro DELFT<sup>203</sup> y  $3,3 \pm 0,2$  mm. en el MAINCOMPARE.<sup>158</sup> El número total de *stents* por paciente (incluyendo todas las localizaciones) también es superior en nuestra serie con  $3,13 \pm 1,67$  *stents*/paciente, mientras que en el MAINCOMPARE fue de  $2,1 \pm 1,2$ ,<sup>158</sup> con una tasa superior de enfermedad de TCI y 3 vasos en nuestra serie, 36,1%, que en la suya que fue de 30,2 a 34,9 %, que podría explicar este número mayor de *stents* implantados. La correcta expansión y oposición de los *stents* se comprobó con el uso sistemático de IVUS.

La tasa global de TS relacionada con la localización del TCI fue del 7,6 % al final del periodo de seguimiento, de más de 5 años. Si sumamos los 2 casos de TS fuera de esta localización, la tasa de TS global del estudio al final del seguimiento fue del 9,2 %.

Entre el primer y segundo año de seguimiento se produjeron: 0 TS definitivas, 0 TS probables y 2 TS posibles (1,6 %). Entre el segundo año y el final del seguimiento (recordemos que el seguimiento medio fue 68 meses con un percentil<sub>25</sub> de 58 meses y percentil<sub>75</sub> de 74 meses) se registraron para la localización en TCI: 0 TS definitivas, 0 TS probables y 1 TS posible (0,8 %). Las TS tardías tienen una incidencia del 0,4-0,6% anual según Wenaweser *et al.*<sup>249</sup> Estos resultados también son similares a los publicados por otros grupos pero con un mayor tiempo de seguimiento en nuestra serie.

En el registro retrospectivo y multicéntrico DELFT, con 358 pacientes a 3 años de seguimiento la tasa de TS fue del 6,1 % al final del seguimiento. La tasa de TS definitiva publicada fue del 0,6 %.<sup>203</sup>

La tasa de TS comunicada para un seguimiento de 3 años en el estudio SYNTAX fue del 7,6 %, sólo incluyendo las TS definitivas o probables, sin contabilizar las posibles. Para el subgrupo del TCI la tasa comunicada de TS fue de 4,1 % mientras que el cierre de los injertos fue del 3,7 %, sin diferencias significativas ( $p = 0,08$ ).<sup>215</sup>

A más de 5 años de seguimiento, la tasa de TS definitiva de nuestra serie es del 0 % en la localización del TCI no protegido y del 1,6 % si consideramos todas las lesiones con *stent* implantado.

El registro MAINCOMPARE a 5 años de seguimiento mostró una tasa de TS definitiva del 1,5% (0,6% en el grupo tratado con SLS y 1,6% del grupo de SLP;  $p = 0,18$ ). En este registro no se publican las tasas de TS posibles y probables que en el caso de la angioplastia de TCI son importantes pues muchos de los casos de TS debutan como muerte súbita, no llegando a documentarse muchas veces las TS ni angiográficamente ni por autopsia.<sup>211</sup>

La tasa de TS publicada por el grupo de Milán a 5 años de seguimiento fue del 6,53 %, con sólo una TS definitiva (0, 93 %), 0 casos de TS probables y 6 de TS posibles (5, 6 %).<sup>204</sup>

Mención aparte merece el abandono de la terapia antiplaquetaria que es considerado una de las más importantes causas de TS.

Kuchulakanti *et al*, publicaron un estudio realizado con 2.974 pacientes tratados con SLF en el *Washington Hospital Center*, con una tasa de TS a los 6 meses del 1,27 %. En este estudio, la incidencia de abandono del clopidogrel fue significativamente más alta en los pacientes con TS que en lo que no la sufrieron (36,8 % vs. 10,1 %;  $p < 0,001$ ).<sup>250</sup>

El registro e-Cypher recoge a 15.517 pacientes a los que se les implanto más de un SLS en 279 hospitales de 41 países. El seguimiento al año, fue posible en 13.069 pacientes (88%) hubo 126 casos de TS (0,87%), de las cuales: 0,13% fueron agudas, 0,56% subagudas y 0,19% tardías. En 20 casos (15,9%) se había suprimido la terapia antiagregante por abandono voluntario, intolerancia, o supresión temporal por una intervención quirúrgica.<sup>251</sup>

En el registro alemán de Van Werkum y colaboradores, con 437 pacientes con TS definitivas tanto de SLF y *stent* convencional, la retirada del clopidogrel se asocia de forma muy importante con la aparición de TS, especialmente en el primer mes de tratamiento, pero también entre el primero y el sexto mes (RR 4,6; IC del 95% 1,4-15,3), y a partir de los 6 meses (RR 5,9; IC del 95% 1,7-19,8). En esos 6 meses iniciales hay un elevado riesgo de TS en los primeros 14 días tras la retirada del clopidogrel, pero mucho más elevado con los SLF (RR 1,88; IC del 95%, 1,21-2,94;  $p = 0,0052$ ).<sup>252</sup>

Algo diferentes son las conclusiones de un registro observacional japonés que valora a 10.778 pacientes tratados con SLS e identifica una tasa de TS del 0,34% al mes, el 0,54% al año y el 0,77% a los 2 años. Los pacientes que abandonaban los dos fármacos antiagregantes tenían una tasa de TS mucho más elevada (a los 6 meses, el 1,76 frente al 0,1%;  $p < 0,001$ ), pero no ocurre así con la discontinuación del

clopidogrel, por lo que apuntan a que este fármaco no parece necesario más allá del sexto mes.<sup>253</sup>

En nuestra serie identificamos hasta 3 casos de TS en la localización del TCI relacionados con el cese del tratamiento antiagregante, siendo 9 el número total de casos de TS en esta localización al final del estudio. En todos los casos realizados se había administrado doble terapia antiplaquetaria con clopidogrel y aspirina, aconsejándose un mínimo de 12 meses de tratamiento.

Entre los 3 casos, hubo un caso de abandono de tratamiento porque el paciente dejó de tomar el AAS voluntariamente por molestias gástricas sin consultar por este motivo y falleció a los 41 días de seguimiento por EAP súbito en su domicilio.

Otro de los pacientes fallecidos lo fue por muerte súbita a los 17 meses de seguimiento. Se traba de un paciente que presentaba colitis ulcerosa al que se le retiró la antiagregación para realizarle una colonoscopia con toma de biopsias.

Por último, el tercer caso fue un paciente fallecido a los 3 meses, por un IAMCEST anterior en el contexto de una hemorragia digestiva grave por la que hubo de retirarse el tratamiento antiagregante.

Se sigue planteando si la doble antiagregación se debe prolongar de forma rutinaria más allá de los 12 meses, especialmente en localizaciones como el TCI, para prevenir las TS muy tardías (> 1 año) La desventaja de esta estrategia es que con el tiempo podrían aumentar las tasas de complicaciones hemorrágicas graves.

En nuestro trabajo 3 pacientes presentaron TS posibles en la localización del TCI a los 16, 17 y 32 meses. También se documentó angiográficamente un TS muy tardía (75 meses) de un SLS implantado en la ADA distal. En todos estos casos los pacientes realizaba tratamiento con AAS 100 mg. diarios tras haber completado anteriormente un tratamiento de 12 meses con doble antiagregación (AAS 100 mg. más clopidogrel 75 mg.).

El grupo de Milán, dirigido por Colombo, ha comunicado los resultados de 3.021 pacientes tratados con éxito con SLF. La TS ocurrió a los 18 meses de seguimiento en 58 pacientes (1,9 %). En 42 (1,4 %), la TS se produjo antes de los 6 meses después del implante y en 16 (0,5%) después de los 6 meses. De los pacientes con TS después de los 6 meses, 56 % mantenían la doble antiagregación y 44% tomaban sólo aspirina. En el grupo de TS antes de los 6 meses, el tiempo medio entre la supresión del clopidogrel y la trombosis fue de 13,5 días, mientras que en el grupo con TS más tardía el intervalo entre supresión de doble antiagregación y trombosis fue de 90 días. En el análisis multivariado el más potente predictor de la TS antes de los 6 meses post-implante fue la supresión del tratamiento con clopidogrel (HR 11,6; IC 95 % 3,4-39,2;  $p < 0,0001$ ). Por el contrario, la supresión del clopidogrel después de los 6 meses no fue predictor de TS (HR 1,01; IC 95 % 0,29-3,46;  $p = 0,97$ ).<sup>247</sup>

Finalmente, y de acuerdo con lo anterior, combinando los datos de dos ensayos clínicos aleatorizados, Park y colaboradores, con 2701 pacientes que habían recibido SLF analizaron el objetivo primario conjunto de muerte de causa cardiovascular más IAM, más allá de los 12 meses de seguimiento en función de seguir un tratamiento con clopidogrel más AAS o solamente AAS. Para un seguimiento medio de 19, 2 meses, el riesgo acumulado para el objetivo primario a 2 años fue de 1, 8 % en el grupo de doble tratamiento antiagregante y de 1,2 % en el grupo de monoterapia (HR 1,65; IC 95 % de 0,8-3,36;  $p = 0,17$ ). El riesgo individual de IAM, AVC, TS, RLT, hemorragia mayor y muerte por cualquier causa no fue significativamente diferente entre ambos grupos.<sup>254</sup>

## **6.7. Limitaciones del estudio.**

Las principales limitaciones de nuestro estudio son las derivadas del número limitado de pacientes, procedentes de un sólo centro, y su carácter observacional sin aleatorización respecto a un grupo que fuese tratado con CABG.

El número limitado de pacientes, al ser reclutados en un solo centro, dificulta la evaluación del número de eventos tanto hospitalarios como en el seguimiento. Actualmente gracias a la colaboración de los distintos centros, se publican registros y estudios con los resultados aportados por varios grupos lo que evita lo anterior y

fortalece los resultados con un mayor tamaño muestral. La inclusión de un número mayor de centros y operadores (en un registro multicéntrico, por ejemplo) ayuda a reforzar el impacto de los resultados.

El carecer de un grupo comparativo quirúrgico fue consecuencia de las recomendaciones establecidas por las sociedades científicas en la época en que se incluyeron los pacientes. Entonces, se recomendaba el ICP con SLF para la enfermedad de TCI como tratamiento alternativo a la CABG en los casos urgentes o cuando se hubiese descartado la opción de cirugía. Así, al proceder la mayoría de los pacientes de nuestra serie de aquellos que fueron rechazados para la CABG por su alto riesgo quirúrgico o por razones técnicas como la presencia de malos vasos para su abordaje por cirugía hace que la muestra a la que realizamos el ICP fuese una serie de pacientes con características clínicas desfavorables, de alto riesgo quirúrgico y con anatomía coronaria compleja, obteniendo aun así unos buenos resultados.

La aplicación del *score* SYNTAX para evaluar la complejidad de la anatomía coronaria y poder emplearlo como un predictor de los resultados clínicos en el seguimiento no fue posible realizarlo durante el período de inclusión del estudio (años 2003-2005) puesto que en aquellos años este *score* aún no existía, apareciendo posteriormente (año 2009). Quisimos aplicarlo retrospectivamente analizando las coronario grafías basales para conocer mejor las características anatómicas de nuestra serie. A pesar del carácter retrospectivo del análisis, fue realizado por tres cardiólogos independientes con un índice de concordancia bueno.

El seguimiento angiográfico, pese a ser tan elevado, no se ha realizado en todos los pacientes, por lo que la estimación de las tasas de reestenosis y pérdida luminal tardía pudieran ser inferiores a las reales.

Los SLF empleados en este estudio, el SLS y el SLP, considerados como SLF de primera generación (que eran los disponibles en los años de inclusión del estudio) han sido progresivamente sustituidos por nuevos SLF con características en su estructura y en los fármacos liberadores que pudieran mejorar los resultados respecto a los primeros SLF. Estos nuevos SLF son los que se están evaluando en los grandes estudios en la actualidad.

Los resultados definitivos del ICP con SLF sobre el TCI a largo plazo vendrán determinados por los resultados que en futuro publiquen los distintos ensayos aleatorizados en marcha, comparativos con la CABG, entre ellos el estudio SYNTAX, pero siempre apoyados por la experiencia reflejada en los trabajos publicados por los distintos grupos y centros en todo el mundo.



## **7. CONCLUSIONES**

1. El implante de los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos (sirolimus o paclitaxel) en pacientes con enfermedad del tronco común de la arteria coronaria izquierda no protegido es un procedimiento seguro, con un porcentaje de éxito angiográfico del 100 % y con un éxito del procedimiento del 97,5 %.
2. Los resultados globales muy a largo plazo (más allá de los 5 años de seguimiento) en los pacientes con enfermedad de del tronco común de la arteria coronaria izquierda no protegido tratados con *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos son buenos, en concordancia con lo publicado por otros grupos para un menor tiempo de seguimiento.
3. Los beneficios clínicos de este procedimiento, con la reducción progresiva de los eventos cardiacos adversos mayores a lo largo del tiempo de seguimiento, sugieren que los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos mantienen su efectividad con el paso del tiempo.
4. La diabetes mellitus es un predictor de muerte cardiovascular y eventos cardiacos adversos mayores en el seguimiento tras el intervencionismo coronario percutáneo con *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos en la enfermedad de tronco común de la arteria coronaria izquierda no protegido.
5. La calcificación de grado severo de la lesión del tronco común de la arteria coronaria izquierda no protegido es un predictor de eventos cardiacos adversos mayores en el seguimiento tras el intervencionismo coronario percutáneo con *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos.
6. La revascularización completa de todas las lesiones coronarias mediante el intervencionismo coronario percutáneo con *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos es un factor protector frente a la muerte cardiovascular y el desarrollo de eventos cardiacos adversos mayores en el seguimiento.
7. La incidencia de trombosis de los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos implantados en este estudio es similar a la publicada por otros

ensayos previos, a pesar de un perfil clínico y anatómico más desfavorable en nuestra serie.

8. El intervencionismo coronario percutáneo con *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos sobre el tronco común de la arteria coronaria izquierda no protegido es una alternativa válida a la cirugía de revascularización coronaria a largo plazo, especialmente en pacientes no diabéticos, con lesiones no severamente calcificadas y en los que se consiga una revascularización completa de todas sus lesiones coronarias.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Popma JJ. Coronary angiography and intravascular ultrasound imaging. En: Braunwald E, editor. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: WB; Saunders, 2006.p. 430-434.
2. Dodge JT, Brown BG, Bolson EL, et al. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. Circulation 1992; 86: 331-333.
3. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126.595 patients undergoing coronary arteriography. Cathet Cardiovasc Diagn 1990; 21: 28-40.
4. World Health Organization. The World Health Report 2008.Disponible en: <http://www.who.int/es>. Acceso 11/12/2009.
5. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2010.
6. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte. Año 2008. Disponible en: <http://www.ine.es>. Acceso: 30/04/ 2010.
7. Gil M, Marrugat J, Sala J, et al. Relationship of therapeutic improvements and 28-day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR study, Gerona, Spain. Circulation 1999; 99:1767-1773.
8. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2008. Disponible en: <http://www.ine.es>. Acceso: 30/04/ 2010
9. Centro Nacional de Epidemiología. Servicio de Enfermedades Cardiovasculares. Altas hospitalarias por enfermedad isquémica del corazón.Disponible en <http://cne.isciii.es/htdocs/cardiov/Cardiovasculares.htm>. Aceso 14/04/2010.
10. Murray CL, López A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1489-1504.

11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002, 420:868-874.
12. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-661.
13. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 80: 361-366.
14. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
15. Ridker PM, Libby P. Risk factors for atherothrombotic disease. En: Braunwald E, editor. *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. Philadelphia: WB; Saunders, 2006.p. 939-958.
16. Annual smoking –attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs. Unites States, 1995-1999.MMWR Morb Mortal Wkly Rep 51:300, 2002.
17. British Heart Foundation. *Coronary Heart Disease Statistics, 2004*. London: British Heart Foundation.
18. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: Epidemiology. *Circulation* 2002; 105:e132.
19. Gu K, Cowie GC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998; 21:1138.
20. WHO. *World Heart Report 2002; Reducing Risk, Promoting Healthily Life 2002*. Geneva: World Health Organization.
21. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination Surrey. *Circulation* 2004; 109:42-46.

22. Vaughan CJ, Gotto AM. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004; 110: 886-892.
23. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
24. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al., for the Athero Gene Investigators. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:15-21.
25. Herrick J. *Landmark article* (JAMA 1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. By James B. Herrick. *JAMA* 1983; 250: 1757-1765.
26. Cohen MV, Gorlin R. Main Left coronary disease. Clinical experience from 1964-1974. *Circulation* 1975; 52: 275-285.
27. Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ, Detre KM. The VA cooperative randomized study of surgery for coronary arterial occlusive disease II. Subgroup with left main lesions. *Circulation* 1976; 54: 107-117.
28. Bergelson BA, Tommaso CL. Left main coronary artery disease: assessment, diagnosis and therapy. *Am Heart J* 1995; 129: 350-359.
29. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin in Cardiol* 2001; 16: 285-292.
30. Valgimigli M, Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, et al. Plaque composition in the left main stem mimics the distal but not the proximal tract of the left coronary artery: Influence Of clinical presentation, length of the left main trunk, lipid profile and systematic levels of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 23-31.

31. Plotnick GD, Greene HL, Carliner NH, et al. Clinical indicators of left main coronary artery disease in unstable angina. *Ann Intern Med* 1979; 91: 149-153.
32. Isner JM, Kishel J, Kent KM, et al. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic –histological correlative analysis in 28 patients. *Circulation* 1981; 63: 1056-1064.
33. Cameron A, Kemp HG, Fisher LD, et al. Left main coronary artery stenosis: angiographic determination. *Circulation* 1983; 68:484-489.
34. Fisher LD. Reproducibility of coronary arteriographic reading in the coronary artery surgery study (CASS). *Cath Car Diag* 1982; 8: 565-575.
35. Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A, et al. One year follow up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 707-715.
36. Fassa AA, Wagatsuma K, Higano ST, et al. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: A long term follow up study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:204-211.
37. De la Torre Hernández JM, Ruiz-Lera M, Fernández-Friera L, et al. Prospective use of an intravascular ultrasound-derived minimum lumen area cut-off value in the assessment of intermediate left main coronary artery lesions. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:811-816
38. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, et al. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004; 110: 2831-2836.
39. Tonino PA, De BB, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-224.



40. Gruntzig A, Schneider HJ. The percutaneous dilatation of chronic stenosis-experiments and morphology. *Schweiz Med Wochenschr* 1977; 107:1588.
41. Guidelines for the performance of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1982; 66:693-694.
42. Holmes DR Jr, Vliestra RE, Smith HC, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): A report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984; 53:77C-81C.
43. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489-495.
44. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-706.
45. Foussas S, Manginas A, Fakiolas C, et al. Intracoronary Palmaz-Schatz stent placement after complicated angioplasty: medium-term follow-up. *Acta Cardiol* 1994; 49:241-249.
46. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501.
47. Betriu A, Masotti M, Serra A, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:1498-1506.
48. Díaz JF, De la Torre JM, Sabaté M, et al. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XIX Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2009). *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:1304-1316.

49. Roubin GS, King SB, Douglas JS Jr. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: The Emory University Hospital Experience. *Am J Cardiol* 1987; 60: 39B-43.
50. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:183-193.
51. Bauters C, Hubert E, Prat A, et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1291-1298.
52. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1428-1436.
53. Abizaid A, Kironowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:584-589.
54. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95:1366-1369.
55. Halkin A, Mehran R, Casey CW, et al. Impact of moderate renal insufficiency on restenosis and adverse clinical events after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation: Results of the TAXUS- IV trial. *Am Heart J* 2005; 150:1163-1170.
56. Köster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet* 2000; 356: 1895-1897.
57. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1444-1451.

58. Hoye A, Van der Giessen WJ. New approaches to ostial and bifurcation lesions. *J Interv Cardiol* 2004; 17:397-403.
59. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schomig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 1999; 83:1617-1622.
60. Heidland UE, Heintzen MP, Michel CJ, Strauer BE. Risk factors for the development of restenosis following stent implantation of venous bypass grafts. *Heart* 2001; 85:312-317.
61. Akiyama T, Moussa I, Reimers B, et al. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting in small vessels: a comparison with coronary stenting of large vessels. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1610-1618.
62. Moreno R, Fernández C, Alfonso F, et al. Coronary stenting in small vessels. A metaanalysis from eleven randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1964-1972.
63. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:224-230
64. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999; 99:44- 52.
65. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1769-1776.
66. Schwartz RS, Henry TD. Pathophysiology of coronary artery restenosis. *Rev Cardiovas Med* 2002; 3(Suppl 5):S4-9.
67. Foley JB, White J, Teefy P, Almond DG, Brown RI, Penn IM. Late angiographic follow-up after Palmaz-Schatz stent implantation. *Am J Cardiol* 1995; 76:76-77.

68. Laham RJ, Carrozza JP, Berger C, et al. Long-term (4 –to 6-year) outcome of Palmaz-Schatz stenting: paucity of late clinical stent-related problems. *J Am Coll Cardiol* 1996; 78:618-622.
69. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100:1872-1878.
70. Walters DL, Harding SA, Walsh CR, et al. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 491-494.
71. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2082-2089.
72. De Feyter PJ, Kay P, Disco C, et al. Referente chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6 –month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation* 1999; 100: 1777-1783.
73. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, et al. A randomized placebo- controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999; 20:58-69.
74. Holmes DR Jr, Savage M, LaBlanche JM, et al. Results of Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2002; 106:1243-1250.
75. Stankovic G, Colombo A, Bersin R, et al.; AMIGO Investigators. Comparison of directional coronary atherectomy and stenting versus stenting alone for the treatment of de novo and restenotic coronary artery narrowing. *Am J Cardiol* 2004; 93:953-958.
76. Dill T, Dietz U, Hamm CW, et al. A randomized comparison of balloon angioplasty versus rotational atherectomy in complex coronary lesions (COBRA study). *Eur Heart J* 2000; 21:1759-1766.

77. Von Dahl J, Dietz U, Haager PK, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002; 105:583-588.
78. Mauri L, Bonan R, Weiner BH, et al. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial *Am J Cardiol* 2002; 90:1079-1083.
79. Albiero R, Silber S, Di Mario C, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:943-949.
80. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localized intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: The INHIBIT randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359:551-557.
81. Grise MA, Massullo V, Jani S, et al. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2002; 105:2737-2740.
82. Moreno R. Stents recubiertos y otros dispositivos antirreestenosis. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:842-862.
83. Hiatt BL, Ikeno F, Yeung AC, Carter AJ. Drug-Eluting Stents for the Prevention of Restenosis: In Quest for the Holy Grail. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55:409-417.
84. Fuster V. La rapamicina: del laboratorio al tratamiento de las arterias en los pacientes. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:2-6.
85. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999; 99:2164-2170.

86. Curfman GD. Sirolimus- eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2002; 346:1770-1771.
87. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus- coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103:192-195.
88. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus- eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
89. Park SJ, Shim WH, Ho DS, et al. A paclitaxel- eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003; 348:1537-1545.
90. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107:38-42.
91. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al; SIRIUS Investigators. Sirolimus-Eluting Stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349:1315-1323.
92. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al, for the TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108:788-794.
93. Sigmund Silber, Antonio Colombo, Adrian P. Banning et al. Final 5-Year Results of the TAXUS II Trial: A Randomized Study to Assess the Effectiveness of Slow- and Moderate-Release Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents for De Novo Coronary Artery Lesions. *Circulation* 2009; 120; 1498-1504.

94. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al; TAXUS-IV Investigators. A Polymer-based, paclitaxel- eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350:221-231.
95. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362: 1093-1099.
96. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, 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: 1110-1115.
97. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, et al; SES-SMART Investigators. Sirolimus-eluting vs. uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292:2727-2734.
98. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. TAXUS V Investigators. 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; 294:1215-1223.
99. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al. TAXUS VI Investigators. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112:3306-3313.
100. Waugh J, Wagstaff AJ. The paclitaxel (TAXUS)-eluting stent: a review of its use in the management of de novo coronary artery lesions. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4:257- 268.

101. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S, et al. SCANDSTENT Investigators. The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:449-455.
102. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et al. ISAR -SMART Trail investigators. Comparative analysis of stent placement versus balloon angioplasty in small coronary arteries with long narrowings (the Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries [ISAR-SMART] Trial). *Am J Cardiol* 2002; 89:58-60.
103. Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. REALITY Trial Investigators. Sirolimus- vs. paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 895-904
104. Kim YH, Park SW, Lee SW, et al. Sirolimus-Eluting Stent Versus Paclitaxel-Eluting Stent for Patients With Long Coronary Artery Disease. *Circulation* 2006; 114:2148-2153.
105. Park KH, Park SW, Hong MK, et al. Comparison of the effectiveness of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for small coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67:589-594.
106. Kim YH, Park SW, Lee CW, et al. Comparison of sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent, and bare metal stent in the treatment of long coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67:181-187.
107. Rodriguez-Granillo GA, Valgimigli M, Garcia-Garcia HM, et al. One-year clinical outcome after coronary stenting of very small vessels using 2.25 mm sirolimus and paclitaxel-eluting stents: a comparison between the RESEARCH and T-SEARCH registries. *J Invasive Cardiol* 2005; 17:409-412.
108. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug eluting and bare-metal stents: a collaborative network metaanalysis. *Lancet* 2007; 370:937-948.



109. Pocock SJ, Lansky AJ, Mehran R, et al. Angiographic surrogate end points in drug-eluting stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:23-32.
110. Douglas PS, Brennan JM, Anstrom KJ, et al. Clinical effectiveness of coronary stents in elderly persons: results from 262,700 Medicare patients in the American College of Cardiology- National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1629-1641
111. Frobert O, Lagerqvist B, Carlsson J, Lindback J, Stenestrand U, James SK. Differences in restenosis rate with different drug-eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: a report from the SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1660-1667.
112. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández R, et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis results of the RIBS-II (Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty vs. elective sirolimus-eluting Stenting) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1621-1627.
113. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus-and paclitaxel – eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.
114. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-2130.
115. Laskey WK, Yancy CW, Maisel WH. Thrombosis in coronary drug-eluting stents: report from the meeting of the Circulatory System Medical Devices Advisory Panel of the Food and Drug Administration Center for Devices and Radiologic Health , December 7-8 , 2006. *Circulation* 2007; 115:2352-2357.
116. Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 119-127.

117. Holmes DR, Kereiakes DJ, Laskey WK, et al. Thrombosis and drug-eluting stents: an objective appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 109-118.
118. Van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1399-1409
119. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093-2098.
120. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; 119:987-995.
121. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:849-856.
122. Burzotta F, Parma A, Pristipino C, et al. Angiographic and clinical outcome of invasively managed patients with thrombosed coronary bare metal or drug-eluting stents: the OPTIMIST study. *Eur Heart J* 2008; 29:3011-3021.
123. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1134-1140.
124. Daemen J, Simoons ML, Wijns W, et al. ESC Forum on Drug Eluting Stents European Heart House, Nice, 27-28 September 2007. *Eur Heart J* 2009; 30:152-161.
125. Shishehbor MH, Goel SS, Kapadia SR, et al. Long-term impact of drug-eluting stents versus bare-metal stents on all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1041-1048.

126. James SK, Stenestrand U, Lindback J, et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2009; 360:1933-1945.
127. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009; 119:3198- 31206.
128. Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ, et al. The VA cooperative randomized study of surgery for coronary arterial occlusive disease II. Subgroup with left main lesions. *Circulation* 1976; 54: 107-117.
129. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, et al. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989; 79:1171-1179.
130. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995; 91:2335-2344.
131. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344:563-570.
132. Calafiore AM, Di Gianmarco G, Teodori G, et al. Late results of first myocardial revascularization in multiple Wessel disease: single versus bilateral mammary artery with or without saphenous vein grafts. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2004; 26: 542-548.
133. Nalysnyk L, Fahrbach K, Reynolds MW; et al. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis. *Heart* 2003; 35:767-772.
134. Taggart DP, Kaul S, Boden WE, et al. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:885-892.

135. O'Keefe JH Jr, Hazler GO, Rutherford BD, et al. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. *Am J Cardiol* 1989; 64:144-147.
136. Eldar M, Schulhoff N, Herz I, Frankel R, Feld H, Shani J. Results of percutaneous transluminal angioplasty of the left main coronary artery. *Am J Cardiol* 1991; 68: 255-256.
137. Crowley ST, Morrison DA. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of the left main coronary artery in patients with rest angina. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 33:103-107.
138. Ellis SG, Tamari H, Nobuyoshi M, et al. Contemporary percutaneous treatment of unprotected left main coronary stenosis: initial results from a multicenter registry analysis 1994-1996. *Circulation* 1997; 96:3867-3872.
139. Karam C, Fajadet J, Cassagneau B, et al. Results of stenting of unprotected left main coronary artery stenosis in patients at high surgical risk. *Am J Cardiol* 1998; 82:975-978.
140. Silvestri M, Barragan P, Sainsous J, et al. Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium term outcomes of 140 elective procedures *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1543-1550.
141. Tan WA, Tamai H, Park SJ, et al. Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients. *Circulation* 2001; 104: 1609-1614
142. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee

to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006 21; 113:166-286.

143. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117:261-295.

144. Kornowski R, Klutstein M, Satler LF, et al. Impact of stents on clinical outcomes in percutaneous left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol* 1998; 82:32-37.

145. Kosuga K, Tamai H, Hsu YS. Initial and long-term results of elective angioplasty in unprotected left main coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:101A.

146. Wong P, Wong V, Tse KK et al. A prospective study of elective stenting in unprotected left main coronary disease. *Cath Card Interv* 1999; 46:153-159.

147. Hong MK, Mintz GS, Park SJ, et al. Intravascular ultrasound predictors of target lesion revascularization after stenting of protected left main coronary artery stenosis. *Am J Cardiol* 1999; 83:175-179.

148. Black A, Cortina R, Bossi I, et al. Unprotected left main coronary artery stenting: Correlates of midterm survival and impact of patient selection. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37: 832-838.

149. Park SJ, Hong MK, Lee CW, et al. Elective stenting of unprotected left main coronary artery stenosis: Effect of debulking before stenting and intravascular ultrasound guidance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1054-1060.

150. Tagaki T, Stankovic G, Finci L, et al. Results and long-term predictors of adverse clinical events after elective percutaneous interventions of unprotected left main coronary artery. *Circulation* 2002; 106:698-701.

151. Arampatzis CA, Lemos PA, Tanabe K, et al. Effectiveness of sirolimus eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 327-329.
152. Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al. Sirolimus eluting stents implantation for unprotected left main coronary artery stenosis. Comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:35.
153. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005; 111:791-795.
154. Valgimigli M, Mieghem CA, Ong AT, 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; 111:1383-1389.
155. Price MJ, Cristea E, Sawhney N, et al. Serial angiographic follow-up sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:871-877.
156. Sheiban I, Meliga E, Moretti C, et al. Long- term clinical and angiographic outcomes of treatment of unprotected left main coronary artery stenosis with sirolimus eluting stents. *Am J Cardiol* 2007; 100:431- 435.
157. Erglis A, Narbutė I, Kumsars I, et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:491-497.
158. Lee JY, Park DW, Yun SC, et al. Long-term clinical outcomes of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents for patients with unprotected left main coronary artery disease: analysis of the MAIN-COMPARE (revascularization for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison of percutaneous coronary angioplasty versus surgical revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:853-859.

159. Buszman PE, Buszman PP, Kiesz RS, et al. Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenting: the LE MANS (Left Main Coronary Artery Stenting) registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1500 -1511.
160. Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, et al. Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1760-1768.
161. Valgimigli M, Malagutti P, Aoki J, et al. Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: a combined RESEARCH and T-SEARCH long-term analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:507-514.
162. Valgimigli M, Malagutti P, Gaston A, et al. Distal Left Main Coronary Disease Is a Major Predictor of Outcome in Patients Undergoing Percutaneous Intervention in the Drug-Eluting Stent Era. An Integrated Clinical and Angiographic Analysis Based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxis-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) Registries. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1530-1537.
163. Baim DS, Mauri L, Cutlip DC. Drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease: are we ready to replace bypass surgery? *J Am Coll Cardiol*. 2006 21; 47:878-881.
164. Toyofuku M, Kimura T, Morimoto T, et al. Three-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: insights from the j-Cypher registry. *Circulation* 2009; 120:1866-1874
165. Botas J. Lesiones en bifurcación: la última gran frontera del intervencionismo coronario. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:911-913.
166. Sheiban I, Omede P, Biondi-Zoccai G, et al. Update on dedicated bifurcation stents. *J Interv Cardiol* 2009; 22:150-155.

167. Sheiban I, Andrea IV, Colombo F, et al. Very long-term results comparing a simple versus a complex stenting strategy in the treatment of coronary bifurcation lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74:313-320.
168. Routledge HC, Morice MC, Lefevre T, et al. 2-year outcome of patients treated for bifurcation coronary disease with provisional side branch T-stenting using drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1:358-365.
169. Colombo A, Bramucci E, Sacca S, , et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation* 2009; 119:71-78.
170. Adriaenssens T, Byrne RA, Dibra A, et al. Culotte stenting technique in coronary bifurcation disease: angiographic follow-up using dedicated quantitative coronary angiographic analysis and 12-month clinical outcomes. *Eur Heart J* 2008; 29:2868-2876.
171. Galassi AR, Tomasello SD, Sacchetta G, Seminara D, Canonico L, Tamburino C. The “mini-crush technique” for the treatment of coronary trifurcation lesions. *Euro Intervention* 2008; 4:358-364.
172. Park SJ, Hong MK, Lee CW, et al. Elective stenting of unprotected left main coronary artery stenosis: effect of debulking before stenting and intravascular ultrasound guidance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1054-1060.
- 173 Park SJ, Park SW, Hong MK, et al. Long- term (three years) outcomes after stenting of unprotected left main coronary stenosis in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 2003; 91:12-16.
174. Tan WA, Tamai H, Park SJ, et al. Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients. *Circulation* 2001; 104: 1609-1614



175. Suárez de Lezo J, Medina A, Romero M, et al. Predictors of restenosis following unprotected unprotected left main coronary stenting. *Am J Cardiol* 2001; 88:308-310.
176. Hahn JY, Song YB, Lee SY, et al. Serial intravascular ultrasound analysis of the main and side branches in bifurcation lesions treated with the T-stenting technique. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:110-117.
177. Hasegawa T, Ako J, Koo BK, et al. Analysis of left main coronary artery bifurcation lesions treated with biolimus-eluting DEVAX AXXESS plus nitinol self-expanding stent: intravascular ultrasound results of the AXXENT trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73:34-41.
178. Chieffo A, Morici N, Maisano F, et al. Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation* 2006; 113:2542-2547.
179. Lee MS, Kapoor N, Jamal F, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:864-870.
180. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). *Am J Cardiol* 2006; 98:54-59.
181. Sanmartín M, Baz JA, Claro R, et al. Comparison of drug –eluting stents versus surgery for unprotected left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; 100:970-973.
182. Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:538-545.
183. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 309:961-972.

184. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; 121:2645-2653.
185. Aldea GS, Mokadam NA, Melford R, et al. Changing volumes, risk profiles, and outcomes of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary interventions. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1828-1838.
186. Capodanno D, Capranzano P, Di Salvo ME, et al. Usefulness of SYNTAX score to select patients with left main coronary artery disease to be treated with coronary artery bypass graft. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:731-738.
187. Marso SP, Steg G, Plokker T, et al. Catheter –based reperfusion of unprotected left main stenosis during an acute myocardial infarction (the ULTIMA experience). *Am J Cardiol* 1999; 83: 1513-1517.
188. Yip HK, Wu CJ, Chen MC, et al. Effect of primary angioplasty on total or subtotal left main occlusion: Analysis of incidence, clinical features, outcomes, and prognostic determinants. *Chest* 2001; 120: 1212-1217.
189. Lee SW, Hong MK, Lee CW, et al. Early and late clinical outcomes after primary stenting of the unprotected left main coronary artery stenosis in the setting of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004; 97:73-76.
190. Erbel R, Meinerzt T, Wessler I, et al. Recanalization of occluded left main coronary artery in unstable *angina pectoris*. *Am J Cardiol* 1985; 53: 1725-1727.
191. Spiecker M, Erbe R, Rupprecht HJ, et al. Emergency angioplasty of totally occluded left main coronary artery in acute myocardial infarction and unstable *angina pectoris*. Institutional experience and literature review. *Eur Heart J* 1994; 15: 602-607.

192. The GUSTO angiographic Group. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-1622.
193. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120:2271-2306
194. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guía de práctica clínica sobre revascularización miocárdica. 2010. Grupo de Trabajo de Revascularización Miocárdica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Asociación Europea de Cirugía Cardiorádica (EACTS). Desarrollada con la colaboración especial de la Asociación Europea de Intervencionismo Cardiovascular Percutáneo (EAPCI). *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:e1-e76
195. Hue W, Lopes NH, Gersh BJ, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115:1082-1089.
196. Li Y, Zheng Z, Xu B, et al. Comparison of drug-eluting stents and coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary disease: three-year follow-up results from a single institution. *Circulation* 2009; 119:2040-2050.
197. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-847.
198. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Población de referencia. Disponible en <http://www.huvr.es/>. Acceso el 01/02/2010.

199. Nashef AM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 1999; 16:9-13.
200. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:183.
201. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2525-2538.
202. Vaquerizo B, Lefèvre T, Darremont O, et al. Unprotected left main stenting in the real world: two-year outcomes of the French left main Taxus registry. *Circulation* 2009; 119:2349-2356.
203. Meliga E, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, et al. Longest available clinical outcomes after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease. The DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2212-2219.
204. Chieffo A, Magni V, Latib A, et al. 5-year outcomes following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass graft for unprotected left main coronary artery lesions the Milan experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:595-601.
205. Onuma Y, Girasis C, Piazza N et al. Long-term clinical results following stenting of the left main stem: insights from RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) Registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:584-594.
206. Erglis A, Kumsars I, Niemelä M, et al. Nordic PCI Study Group. Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents: the Nordic stent technique study. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2:27-34.

207. Behan MW, Holm NR, Curzen NP, et al. Simple or Complex Stenting for Bifurcation Coronary Lesions: A Patient-Level Pooled-Analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4:57-64.
208. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, et al. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation* 2010; 121:1235-1243.
209. Niemelä M, Kervinen K, Erglis A, et al. Nordic-Baltic PCI Study Group. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation* 2011; 123:79-86.
210. Song YB, Hahn JY, Choi SH, et al. Sirolimus-versus paclitaxel-eluting stents for the treatment of coronary bifurcations results: from the COBIS (Coronary Bifurcation Stenting) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1743-1750.
211. Baz JA, Albarran A, Mauri J, et al. Multicentric prospective Spanish registry of left main treatment: Renacimiento registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 Suppl A: A196.
212. Park DW, Seung KB, Kim YH, et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:117-124.
213. Boudriot E, Thiele H, Walther T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:538-545.
214. Kappetein AP. SYNTAX — Optimal revascularization strategy in patients with three-vessel disease and/or left main disease: The 2 year outcomes of the SYNTAX

Trial. Estudio presentado en el congreso de la ESC 2009. Disponible en: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2009/congress-reports/Pages/711007-711008-kappetein-antunes.aspx>.

215. Serruys PW, Satler L, Boyce SW, et al; on behalf of SYNTAX investigators. Three-year follow up of the SYNTAX trial: optimal revascularization strategy in patients with left main disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:B25.

216. Lee MS, Yang T, Dhoot J, Iqbal Z, Liao H. Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010; 105:1540-1544.

217. Naik H, White AJ, Chakravarty T, et al. A meta-analysis of 3,773 patients treated with percutaneous coronary intervention or surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:739-747.

218. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28:88-136.

219. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet* 2009; 373:1190-1197.

220. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1555-1566.

221. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year

results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:432-440.

222. Meliga E, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, et al. Diabetic patients treated for unprotected left main coronary artery disease with drug eluting stents: a 3-year clinical outcome study. The diabetes and drug eluting stent for LeFT main registry (D-DELFT). *Euro Intervention* 2008; 4:77-83.

223. Kim WJ, Park DW, Yun SC, et al. Impact of diabetes mellitus on the treatment effect of percutaneous or surgical revascularization for patients with unprotected left main coronary artery disease: a subgroup analysis of the MAIN-COMPARE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:956-963

224. Vecchio S, Chechi T, Vittori G, et al. Outlook of drug-eluting stent implantation for unprotected left main disease: insights on long-term clinical predictors. *J Invasive Cardiol* 2007; 19:381-387.

225. Vavuranakis M, Toutouzas K, Stefanadis C, Chrisohou C, Markou D, Toutouzas P. Stent deployment in calcified lesions: Can we overcome calcific restraint with high-pressure balloon inflations? *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52:164–172.

226. Virmani R, Farb A, Burke AP. Coronary angioplasty from the perspective of atherosclerotic plaque: Morphologic predictors of immediate success and restenosis. *Am Heart J* 1994; 127:163–179.

227. Bredlau CE, Roubin GS, Leimgruber PP, Douglas JS Jr, King SB III, Gruentzig AR. In-hospital morbidity and mortality in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Circulation* 1985; 72:1044–1052.

228. Kawaguchi R, Tsurugaya H, Hoshizaki H, Toyama T, Oshima S, Taniguchi K. Impact of lesion calcification on clinical and angiographic outcome after sirolimus-eluting stent implantation in real-world patients. *Cardiovasc Revasc Med* 2008; 9:2-8.

229. Bangalore S, Vlachos HA, Selzer F, Wilensky RL, Kip KE, Williams DO, Faxon DP. Percutaneous coronary intervention of moderate to severe calcified coronary lesions: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77:22-28.
230. Schaff HV, Gersh BJ, Pluth JR, et al. Survival and functional status after coronary artery bypass grafting: results 10 to 12 years after surgery in 500 patients. *Circulation* 1983; 68:200-204.
231. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, et al. Determinants of 10-year survival after primary myocardial revascularization. *Ann Surg* 1985; 202:480-490.
232. Tyras DH, Kaiser GC, Barner HB, Pennington DG, Codd JE, William VL. Global left ventricular impairment and myocardial revascularization: determinants of survival. *Ann Thorac Surg* 1984; 37:47-51.
233. Bell MR, Gersh BJ, Schaff HV, et al. Effect of completeness of revascularization on long-term outcome of patients with three-vessel disease undergoing coronary artery bypass surgery: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1992; 86:446-457.
234. Buda AJ, Macdonald IL, Anderson MJ, Strauss HD, David TE, Berman ND. Long-term results following coronary bypass operation: important of preoperative factors and complete revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82:383-390.
235. Van den Brand MJ, Rensing BJ, Morel MA, et al. The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:559-564.
236. Hannan EL, Racz M, Holmes DR, et al. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation* 2006; 113:2406-2412.



237. Sarno G, Garg S, Onuma Y, et al. Impact of completeness of revascularization on the five-year outcome in percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft patients (from the ARTS-II study). *Am J Cardiol* 2010 15; 106:1369-1375.
238. Kirschbaum SW, Springeling T, Boersma E, et al. Complete percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with impaired left ventricular function: pre-and post-procedural evaluation by cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:392-400.
239. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989; 79:3-12.
240. De Maria R, Mazzoni M, Parolini M, et al. Predictive value of EuroSCORE on long term outcome in cardiac surgery patients: a single institution study. *Heart* 2005; 91:779-784.
241. Kim YH, Ahn JM, Park DW, et al. EuroSCORE as a predictor of death and myocardial infarction after unprotected left main coronary stenting. *Am J Cardiol* 2006; 98:1567-1570.
242. Chakravarty T, Buch MH, Naik H, et al. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol* 2011; 107:360-366.
243. Kim YH, Park DW, Kim WJ, et al. Validation of SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score for prediction of outcomes after unprotected left main coronary revascularization. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:612-623.
244. Gerber RT, Ielasi A, Al-Lamee R, et al. Long-term follow-up of multivessel percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for de novo lesions with correlation to the SYNTAX score. *Cardiovasc Revasc Med* 2011, 25. [Epub ahead of print]

245. Brener SJ, Prasad AJ, Abdula R, Sacchi TJ. Relationship between the angiographically derived SYNTAX score and outcomes in high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 201; 23:66-69.
246. Valgimigli M, Chieffo A, Lefevre T, Colombo A, Morice M, Serruys P. Revisiting the incidence and temporal distribution of cardiac and sudden death in patients undergoing elective intervention for unprotected left main coronary artery stenosis in the drug eluting stent era. *EuroIntervention* 2007;2:435-443.
247. Chieffo A, Park S, Meliga E, et al. Late and very late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation in unprotected left main coronary artery: a multicentre registry. *Eur Heart J* 2008; 29:2108-2115.
248. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Moretti C, et al. A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease. *Am Heart J* 2008; 155:274-283.
249. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1134-1140.
250. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113:1108-1113.
251. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al; e-Cypher Investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006; 113:1434-1441.
252. Van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1399-1409

253. Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, et al. Ant platelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2009; 119:987-995.

254. Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; 362:1374-1382.

