

Universidad de Santiago de Compostela.

Departamento de Cirugía.



**IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DEL  
INTERVENCIONISMO CORONARIO  
PERCUTÁNEO EN LA CIRUGÍA CARDÍACA.**

José M. MARTÍNEZ CEREIJO

SANTIAGO DE COMPOSTELA, 2011.

Universidad de Santiago de Compostela.

Departamento de Cirugía.

**IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DEL  
INTERVENCIONISMO CORONARIO  
PERCUTÁNEO EN LA CIRUGÍA CARDÍACA.**

Memoria para optar al grado de Doctor, presentado

por D. José Manuel Martínez Cereijo.

ISBN 978-84-9887-644-4 (Edición digital PDF)

USC

UNIVERSIDADE  
DE SANTIAGO  
DE COMPOSTELA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN TITULADO:

**"IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DEL INTERVENCIONISMO  
CORONARIO PERCUTÁNEO EN LA CIRUGÍA CARDÍACA"**

Presentado por Don José Manuel Martínez Cereijo para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela.

Fdo. José Manuel MARTÍNEZ CEREIJO.

D. José RUBIO ÁLVAREZ, Doctor en Medicina, Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Universidad de Santiago de Compostela y Jefe de Sección del Servicio de Cirugía Cardíaca del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

D. Juan L. SIERRA QUIROGA, Doctor en Medicina, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Santiago de Compostela y Cirujano Cardiovascular del Servicio de Cirugía Cardíaca del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Certifican:

Que el trabajo titulado "Implicaciones Pronósticas del Intervencionismo Coronario Percutáneo en la Cirugía Cardíaca", ha sido realizado por D. José Manuel Martínez Cereijo bajo su dirección en el servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Clínico Universitario de Santiago, y dan su conformidad para su presentación y ser juzgada como Tesis Doctoral.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, extendemos la presente certificación en **Santiago de Compostela, a 1 de Marzo de 2011.**

Fdo. Prof. Dr. J. RUBIO ÁLVAREZ

Fdo. Prof. Dr. J. L. SIERRA QUIROGA

## **AGRADECIMIENTOS:**

A la Dra. Laura Reija López, por su colaboración con la bibliografía.

Al Dr. Francisco Gude Sampedro, por su imprescindible colaboración con la estadística, por su constante disposición y por su infinita paciencia.

Al Dr. Diego López Otero, por su fundamental y desinteresada colaboración con la obtención de datos.

Al Dr. Rubio por su empuje hacia la realización de este trabajo desde hace 4 años.

Al Dr. Sierra, cómo no.

Dedicada a mis padres y a mi hermana.

Por lo que llevamos sufrido juntos para llegar hasta aquí.

## ABREVIATURAS

ACC: American College of Cardiology.  
ACV: accidente cerebrovascular.  
ADO: antidiabético oral.  
AG: antiagregante.  
AHA: American Heart Association.  
AMID: arteria mamaria interna derecha.  
AMII: arteria mamaria interna izquierda.  
BG: bajo gasto.  
BIACP: balón intraaórtico de contrapulsación.  
BMS: bare metal stent (stent convencional).  
CABG: coronary artery bypass grafting.  
CK: creatín-kinasa.  
Cx: arteria coronaria circunfleja.  
D: arteria coronaria diagonal.  
DA: arteria coronaria descendente anterior.  
DES: drug eluting stent (stent farmacoactivo).  
ESC: European Society of Cardiology.  
FA: fibrilación auricular.  
FE: fracción de eyección.  
FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.  
FRCV: factor de riesgo cardiovascular.  
HTA: hipertensión arterial.  
HTAP: hipertensión arterial pulmonar.  
IC: intervalo de confianza.  
ICP: intervencionismo coronario percutáneo.  
IVP: arteria coronaria interventricular posterior.  
LDL: low density lipoprotein.  
MACCEs: major adverse cardiac and cerebrovascular events.

MACEs: major adverse cardiac events.

MMP-3: metaloproteínasa 3.

MP: marcapasos.

OPCABG: off-pump coronary artery bypass graft

OR: Odds Ratio.

PTFE: politetrafluoretileno expandido.

PAS: presión arterial sistólica.

RMN: resonancia magnética nuclear.

TAC: tomografía axial computada.

TAS: tensión arterial sistólica.

TCI: tronco arterial coronario izquierdo.

VD: ventrículo derecho.

VEGF: factor de crecimiento de endotelio vascular.

# ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>14</b>
1.1.	Cardiopatía Isquémica.....	15
1.1.1.	Clasificación de la aterosclerosis coronaria.....	15
1.1.2.	Biología de la placa aterosclerótica.....	18
1.1.2.1.	Placa estable.....	18
1.1.2.1.1.	Mecanismos de progresión de la placa. Evolución natural.....	19
	a) Ruptura silenciosa de la placa.....	20
	b) Hemorragia intraplaca.....	20
	c) Neovascularización.....	21
1.1.2.2.	Placa vulnerable.....	21
1.1.2.3.	Placa erosionada.....	23
1.1.2.4.	Nódulo calcificado.....	23
1.1.2.5.	Calcificación coronaria.....	24
1.1.2.6.	Ectasia coronaria.....	24
1.1.2.7.	Oclusión coronaria total crónica.....	25
1.1.3.	Enfermedad coronaria no aterosclerótica.....	26
1.1.3.1.	Diseción arterial coronaria.....	26
1.1.3.2.	Vasculitis coronaria.....	27
1.1.3.3.	Radiación mediastínica.....	27
1.1.3.4.	Abuso de cocaína.....	28

1.2.	Intervencionismo Coronario Percutáneo.....	29
1.2.1.	Tecnología del stent coronario.....	29
1.2.1.1.	Introducción.....	29
1.2.1.2.	La angioplastia simple y la llegada de los stent coronarios....	29
1.2.1.3.	Desarrollos en el stent convencional.....	30
1.2.1.3.1.	Stent convencionales de cromo-cobalto.....	31
1.2.1.3.2.	Stent cubierto.....	31
1.2.1.3.3.	Stent con recubrimiento pasivo.....	32
1.2.1.4.	Primera generación de stent liberadores de fármacos.....	33
1.2.1.5.	Segunda generación de stent liberadores de fármacos.....	36
1.2.1.6.	Nuevos recubrimientos de stent.....	37
1.2.1.7.	Nuevos fármacos y combinaciones.....	38
1.2.1.8.	Plataformas completamente biodegradables.....	40
1.2.1.9.	Cuándo deben usarse los stent farmacoactivos.....	41
1.2.1.10.	El futuro.....	42
1.2.1.11.	Conclusión.....	43
1.2.2.	Intervencionismo coronario percutáneo en el IAM.....	43
1.2.2.1.	Indicaciones.....	43
	A) IAM con elevación del segmento ST.....	43
	B) IAM sin elevación del segmento ST.....	44
1.2.2.2.	ICP en enfermedad coronaria multivaso.....	45
1.2.2.3.	ICP en el shock cardiogénico.....	45

1.2.2.4.	ICP vs Cirugía de bypass coronario en el shock cardiogénico.	46
1.2.2.5.	ICP en los pacientes con IAM sin elevación del segmento ST.	47
1.2.2.6.	ICP en pacientes de edad avanzada.....	48
1.2.2.7.	Conclusión.....	49
1.2.3.	ICP en las lesiones de TCI.....	50
1.2.4.	ICP en la enfermedad multivaso.....	51
1.2.5.	Análisis coste-efectividad.....	54
1.2.6.	Diabetes como factor de riesgo.....	55
1.2.7.	Evidencia actual en la era del stent farmacoactivo.....	56
1.2.8.	Estudio SYNTAX.....	58
1.2.9.	Estudio CARDIA.....	60
1.2.10.	Futuros estudios.....	61
1.3.	Cirugía de Revascularización Miocárdica.....	62
1.3.1.	Revascularización arterial de la enfermedad coronaria.....	62
1.3.2.	Pronóstico de los injertos.....	64
1.3.2.1.	Injertos venosos.....	64
1.3.2.2.	Injertos arteriales.....	66
1.3.3.	Indicaciones para la revascularización arterial completa.....	68
1.3.4.	Resultados.....	68
1.3.5.	Supervivencia: doble mamaria vs única.....	69
1.3.6.	Supervivencia de la revascularización completamente arterial.....	70
<b>II.</b>	<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>73</b>
<b>III.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>75</b>

<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>77</b>
4.1. Protocolo de estudio.....	78
4.2. Procedimiento quirúrgico.....	78
4.2.1. Técnica anestésica y monitorización.....	78
4.2.2. Circulación extracorpórea.....	80
4.2.3. Protección miocárdica.....	81
4.2.4. Cuidados críticos postoperatorios.....	81
4.3. Recogida de variables.....	82
4.4. Análisis estadístico.....	89
<b>V. RESULTADOS.....</b>	<b>91</b>
5.1. Estudio descriptivo.....	92
5.2. Análisis univariado.....	136
5.2.1. Variable independiente: grupo (stent vs no stent).....	136
5.2.2. Variable independiente: tiempo transcurrido desde el implante del último stent.....	149
a) Análisis según clasificación de los pacientes en siete grupos de t°.....	149
b) Análisis según tiempo post-implante de stent mayor o menor de tres meses.....	159
c) Análisis según tiempo desde implante de stent en días.....	172
5.2.3. Variable independiente: tipo de stent.....	177

5.2.4.	Variable independiente: grupo (stent vs no stent) en subgrupo de pacientes OPCABG.....	185
5.3.	Análisis multivariado.....	187
5.3.1.	Análisis de regresión logística paramétrico.....	187
5.3.2.	Análisis de regresión logística no paramétrico.....	188
<b>VI.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>191</b>
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>216</b>
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>218</b>

# **I. INTRODUCCIÓN**

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

La causa más frecuente de enfermedad coronaria y vascular es la ateromatosis, una compleja enfermedad que comienza en la infancia. La trombosis producida sobre lesiones ateroscleróticas es una de las mayores causas de mortalidad y morbilidad en el mundo.

### 1.1.1. CLASIFICACIÓN DE LA ATEROMATOSIS CORONARIA.

Nuestro conocimiento de la enfermedad coronaria aterosclerótica se basa en las autopsias y en los hallazgos angiográficos de sujetos vivos. La American Heart Association (AHA) elaboró una clasificación morfológica de las placas ateroscleróticas (Stary HC *et al.*, 1994, 1995). Virmani (2000) desarrolló una nueva clasificación resultante de simplificar ésta e integrar los hallazgos anatomopatológicos posteriores. La clasificación de la AHA reconoce 6 tipos de lesiones: 3 pre-ateromatosas (tipos I-III) y otras 3 ateromatosas (tipos IV-VI). Los cambios histológicos precoces (lesión tipo I) son mínimos y difícilmente visibles bajo visión directa. Pequeños grupos de macrófagos que contienen lípidos (células espumosas) se van acumulando preferentemente en regiones de engrosamiento intimal (Stary HC *et al.*, 1987, 1989). Estos engrosamientos intinales están presentes desde el nacimiento, no obstruyen la luz, y suponen una adaptación a fuerzas mecánicas locales.

La línea engrosada es característica de las lesiones tipo II de la AHA. Se encontró en autopsias de niños muertos por causa no cardiológica. Bajo visión directa aparece una

línea de color amarillo, en ocasiones un parche o un punto en la cara intimal de las arterias. Microscópicamente se observan acúmulos de células espumosas. Las células musculares lisas intimaes también contienen vacuolas lipídicas. En ocasiones también aparecen linfocitos T y mastocitos. La mayor parte de los lípidos se encuentra intracelularmente, la mayoría en los macrófagos, aunque también existe una pequeña cantidad de lípidos extracelulares. Algunas de estas lesiones tipo II siguen progresando a formas más avanzadas, sin embargo, la mayoría no progresan, e incluso alguna desaparece. El hecho de que la lesión progrese, depende fundamentalmente de las fuerzas mecánicas que actúan sobre la pared del vaso. En aquellas personas en las que las lipoproteínas plasmáticas están muy elevadas, existe un flujo aumentado y una acumulación de lípidos en estas áreas. En aquellos sujetos con niveles muy altos de LDL, las lesiones tipo II progresan rápidamente a lesiones más avanzadas, incluso en localizaciones diferentes.

Las lesiones tipo III suponen una forma más avanzada de pre-ateromatosis y son el puente hacia la ateromatosis. Las características microscópicas, además de las que hay en las de tipo II, son la presencia de lípidos extracelulares y partículas. Estos almacenes lipídicos extracelulares reemplazan la matriz extracelular de proteoglicanos y fibras, y rechazan las células musculares lisas a otra parte. En este momento todavía no se ha formado un *core* lipídico. El análisis químico revela que estas lesiones contienen más colesterol libre, ácido grasos, esfingomielina, lisocitina, y triglicéridos que las lesiones tipo II, pero menos que las de tipo IV. La diferencia en la cantidad de ácidos grasos entre las lesiones tipo I y los grados más avanzados, se explica por el incremento de lípidos extracelulares.

Las lesiones ateromatosas avanzadas (tipos IV-VI) se definen histológicamente por el acúmulo de lípidos, células y otros componentes de la matriz extracelular incluyendo minerales. Estas lesiones se asocian con desorganización estructural y engrosamiento de la íntima, así como deformidad de la pared arterial. Asimismo estas lesiones pueden provocar el estrechamiento de la luz arterial, y en algunos casos son visibles en la angiografía. Las lesiones tipo IV se caracterizan por la presencia de un *core* lipídico, que resulta del acúmulo organizado de los lípidos extracelulares visibles en las lesiones tipo III (Stary HC *et al.*, 1989). Estas lesiones se localizan inicialmente en las zonas de los engrosamientos intimales y, por lo menos al principio, son excéntricas. Cuando el core lipídico se recubre de tejido fibroso (que principalmente es colágeno) hablamos de una lesión tipo V. Estas lesiones ocupan mucha más luz del vaso que las de tipo IV, y pueden componerse de múltiples *cores* lipídicos, separados por gruesas capas de tejido fibroso conectivo superpuestos irregularmente. Esto se puede explicar en parte por interrupciones de la superficie de la lesión, hematomas y trombos. Tanto las lesiones tipo IV como V serán la base de la trombosis coronaria, debido a fisuras, hematomas y/o trombos, pasando entonces a constituir la lesión tipo VI.

La última modificación realizada por Virmani *et al.* no asume una progresión lineal de las lesiones, y por ello sugiere una clasificación basada en la descripción morfológica. La modificación se centra en las formas de lesiones ateromatosas avanzadas. Su esquema se basa en siete tipos de lesión. Estas categorías son: xantoma intimal, engrosamiento intimal, capa fibrosa de ateroma, capa fina de ateroma fibroso, nódulo calcificado, y placa fibrocalcificada. La cuarta forma supone un nuevo tipo de ateroma específico no incluido en la clasificación de la AHA. El grosor de esta llamada capa fina es inferior a 65 micras. Esta definición se basa en la medición de 41 placas rotas, de las cuales el 95% de la capa fina era inferior a 64 micras (Stary HC *et al.*, 1995). Este

tipo de lesión se diferencia de la lesión anterior en la pérdida de células musculares lisas, matriz extracelular e infiltrado inflamatorio. El *core* necrótico que subyace a la capa fibrosa fina es normalmente grande, con zonas de hemorragia, calcificación, así como frecuentemente la presencia de vasa vasorum intraplaca (Burke AP *et al.*, 1997, 1999; Fishbein MC & Siegel RJ, 1996). Las lesiones con trombosis se clasifican según su afectación por tres procesos distintos: ruptura, erosión o nódulo calcificado. Estas lesiones pueden coexistir en un mismo segmento coronario.

### 1.1.2. BIOLOGÍA DE LA PLACA ATEROMATOSA.

#### 1.1.2.1. PLACA ESTABLE.

La morfología angiográfica de las placas asociadas a angina estable es similar a la de las lesiones no complicadas descritas en los estudios postmortem (Levin DC & Fallon JT, 1982). Estas lesiones presentan una línea lisa, y son simétricas y excéntricas, con un cuello ancho (Ambrose JA *et al.*, 1985; Ellis S *et al.*, 1989). Al contrario que las lesiones pequeñas ricas en lípidos, las cuales tienden a complicarse, las lesiones severamente estenóticas pero fibróticas suelen ser estables (Kragel AH *et al.*, 1991). Las estenosis severas progresan a oclusión total más frecuentemente que las de los vasos con lesiones más pequeñas (Webster MSI *et al.*, 1990), y presentan con menor frecuencia IAM (entre otras razones por el desarrollo de circulación colateral) (Fuster V *et al.*, 1979).

La coronariografía es el método más usado para valorar la severidad de una estenosis, y se expresa como el porcentaje de luz ocluida en comparación con la zona adyacente

del mismo vaso, que presumiblemente es de diámetro normal. La remodelación positiva del vaso deja libre de cambios, virtualmente, la luz del mismo, hasta que la lesión ocupa más del 40% del área luminal, definida como el área comprendida dentro de la lámina elástica interna (Glasgow S *et al.*, 1987), o hasta que se produce un incremento del 80% del tamaño arterial externo (Kolletis G *et al.*, 1988). El porcentaje de estenosis no tiene en cuenta factores potencialmente importantes como la longitud de la lesión o la geometría (Goldstein RA *et al.*, 1987). A pesar de las carencias de este sistema de valoración, el porcentaje de estenosis es útil clínicamente como una medida de la obstrucción al flujo, particularmente para estenosis inferiores al 50% o superiores al 70%. El flujo coronario comienza a disminuir con estenosis por encima del 50%, y disminuye muy rápidamente por encima del 70%. La angina de esfuerzo y de reposo aparecen con estenosis superiores al 70% y 90% respectivamente.

#### 1.2.1.1. MECANISMOS DE PROGRESIÓN DE LA PLACA. EVOLUCIÓN NATURAL.

Generalmente las lesiones tipo II aparecen ya en la pubertad (Stary HC *et al.*, 1989), y van aumentando en número y tamaño hasta los 60 años (Eggen DA & Solberg LA, 1968). En un estudio histológico de gente fallecida en la pubertad, el 65% presentaba lesiones tipo I o II e incluso un 8% presentaba lesiones más avanzadas. La causa a estas edades, no es el incremento de los lípidos, sino otros factores como el incremento en la presión arterial (Berenson GS *et al.*, 1984). Las lesiones tipo III aparecen tras la pubertad y son el puente hacia las formas más avanzadas. Las lesiones tipo IV lo hacen al final de la tercera década, y los tipos V y VI se presentan en personas de mediana edad. Esta es la evolución natural, pero numerosos

mecanismos influyen en la progresión de la placa: la ruptura silente de la placa, hemorragia intraplaca y neovascularización.

#### A) Ruptura Silente de la Placa.

Las placas complicadas con trombosis no oclusiva o fatal pueden contribuir al incremento de tamaño de la lesión (Burke AP *et al.*, 2003). El trombo se forma por el contacto de las células endoteliales y la luz del vaso, de modo que se producen localmente citokinas y moléculas reguladoras del crecimiento, que presumiblemente producen cambios en las células musculares lisas, favoreciendo así la proliferación, migración y síntesis de colágeno, lo cual desencadena la organización de depósitos trombóticos. Es por tanto un factor que contribuye al aumento de la lesión.

#### B) Hemorragia Intraplaca.

Es un evento común en las lesiones ateroscleróticas avanzadas. En un estudio postmortem de 100 pacientes con muerte súbita no relacionadas con IAM, se encontró una asociación entre hemorragia intraplaca, incremento de tamaño del core necrótico, e inestabilidad de la lesión en placas coronarias (Kolodgie FD *et al.*, 2003). El mecanismo es la retención de colesterol de la membrana de los eritrocitos y células espumosas (Schwartz SM *et al.*, 1995). Un modelo animal en conejos nos enseña que los eventos agudos hemorrágicos promueven el acúmulo de colesterol libre y macrófagos (Kolodgie FD *et al.*, 2003), provocando así el crecimiento agudo de la placa aterosclerótica.

### C) Neovascularización.

La neovascularización es un factor clave en la progresión de la placa aterosclerótica debido al suministro de lipoproteínas, células inflamatorias, y radicales libres de oxígeno (Moreno PR *et al.*, 2004). La neovascularización se debe a un estado de hipoxemia relativa debido al engrosamiento endotelial, lo cual provoca un incremento de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otros factores de crecimiento angiogénico (Chatzizisis YS *et al.*, 2007).

#### 1.1.2.2. PLACA VULNERABLE.

La placa vulnerable es una forma de lesión susceptible de convertirse en inestable y promover la trombosis, causando por ello la obstrucción parcial o completa del vaso. Esto define el síndrome coronario agudo, que se manifiesta clínicamente como angina inestable, IAM sin elevación del ST, IAM con elevación del ST o muerte súbita cardíaca. Las lesiones tipo IV o V que se complican con la ruptura de la superficie (hematoma o trombosis) se convierten en lesiones tipo VI. Aunque la complicación de la placa es la base de la trombosis coronaria, hay que tener en cuenta también que para que ello ocurra es necesaria la activación de la coagulación, es decir, es necesaria la implicación de otros factores sistémicos, como niveles altos de fibrinógeno en plasma (Meade TW *et al.*, 1980; Yarnell JW *et al.*, 1991; Ernst E, 1993), niveles altos de LDL sérico (Aviram M & Brook JG, 1987), tabaquismo (Miller GJ, 1992), incremento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I, así como de lipoproteína A (Loscalzo J, 1990; Scanu AM, 1991). El objetivo terapéutico es identificar precozmente esas lesiones precursoras antes de que ocurra el evento agudo.

La causa más frecuente de trombosis coronaria es la ruptura de la placa. La lesión tipo IV de Virmani *et al.* (2006) (capa fina de ateroma fibroso) se considera como la lesión precursora de la ruptura de la placa. Se caracteriza histológicamente por un *core* necrótico rodeado de una fina capa de macrófagos. Las células musculares lisas están ausentes o son escasas. Esta lesión se diferencia de la placa rota en que el tamaño del *core* necrótico es menor, hay menor infiltrado de macrófagos y menor calcificación (Virmani R *et al.*, 2006). Más del 50% de este tipo de lesión se localizan en segmentos proximales de las principales arterias coronarias (DA, Cx, CD). Otro 30% se localiza en segmentos medios y el resto en porciones distales (Kolodgie FD *et al.*, 2001). Esta distribución es la misma que la de las placas complicadas. La infiltración monocitaria del trombo se correlaciona con la presencia de trombo oclusivo, y se cree que los monocitos circulantes interaccionan con el factor tisular propagando así el trombo agudo formado a raíz de la ruptura de la placa. Los monocitos teñidos con mieloperoxidasa y neutrófilos se encuentran en la capa fibrosa. Mayores concentraciones de estos monocitos se correlacionan con trombos oclusivos más grandes (Virmani R *et al.*, 2006). La mieloperoxodasa, a través del incremento de LDL oxidado, es responsable de la ruptura de la capa fibrosa mediante la producción de ácido hipocloroso (Sugiyama S *et al.*, 2001). El grado de ruptura de la placa determina la gravedad de la presentación clínica. Si sólo se rompe la superficie endotelial de la lesión, el estímulo trombogénico es más limitado, provocando la formación de un trombo mural que a lo sumo contribuirá al crecimiento de la lesión. Si la ruptura es más profunda, como una fisura, puede ocurrir una oclusión trombótica, que incluso puede ser repetitiva, dando lugar a síntomas de angina inestable. Si la ruptura es más profunda, con exposición del *core* lipídico, colágeno, factor tisular u otros elementos, se forma un trombo más persistente dando lugar a IAM con elevación del ST (Fuster V

*et al.*, 1988). Aproximadamente el 70% de las lesiones en pacientes con angina inestable, tenían una estenosis inferior al 50% en una primera coronariografía (Ambrose JA *et al.*, 1986).

#### 1.1.2.3. PLACA EROSIONADA.

Las placas erosionadas suelen ser excéntricas y calcificadas. A menudo presentan una ausencia de endotelio, siendo la capa media más gruesa, rica en células musculares lisas y matriz extracelular (Hao H *et al.*, 2002), así como escasos macrófagos y linfocitos. La localización más frecuente de placa erosionada es la DA proximal (66%) seguida de la CD. Las erosiones suponen el 40% de los casos de muerte súbita cardíaca por trombosis coronaria (Virmani R *et al.*, 2000; Burke AP *et al.*, 1997; Farb A *et al.*, 1995, 1996). Los factores de riesgo para la erosión están mal estudiados y son diferentes de los de la ruptura. Se asocia con el hábito tabáquico, especialmente en mujeres. Los pacientes con eventos isquémicos por este motivo suelen ser jóvenes y las lesiones son menos estenosantes que en los casos de ruptura. Las placas erosionadas representan el 80% de las trombosis agudas que ocurren en mujeres por debajo de los 50 años (Virmani R *et al.*, 2006).

#### 1.1.2.4. NÓDULO CALCIFICADO.

Es la lesión menos frecuentemente relacionada con la trombosis coronaria. Consiste en láminas calcificadas sin un *core* necrótico. La cara luminal presenta rupturas en la lámina de calcio, formaciones de calcio, fibrina con una capa irregular de fibrina y

encima, el trombo. Se suele observar en pacientes de edad más avanzada, de sexo masculino, se presenta con mayor frecuencia en las carótidas, y se relaciona más frecuentemente con la presencia de hemorragia en la placa.

#### 1.1.2.5. CALCIFICACIÓN CORONARIA.

La calcificación se correlaciona positivamente con la presencia de placas. La calcificación coronaria está presente en el 46% de las personas de menos de 40 años, el 79% entre los 50 y 60 años y el 100% de las personas de más de 60 años. La calcificación coronaria se presenta con un retraso de 10 años en las mujeres con respecto a los hombres, igualándose su incidencia en la octava década de la vida (Burke AP *et al.*, 2001). Las erosiones de placa no suelen presentar calcificación, pero sí las rupturas abruptas. Los nódulos calcificados, tal y como su nombre indica, suelen tener la mayor cantidad de calcio, pero raramente se relacionan con trombosis aguda, y suelen presentarse en la coronaria derecha o descendente anterior de individuos de mayor edad.

#### 1.1.2.6. ECTASIA CORONARIA.

Los términos ectasia coronaria y aneurisma coronario han sido usados como si fuesen equivalentes. Se definen como un diámetro arterial 1,5 veces mayor que el diámetro de la misma arteria en un segmento sano (Swaye PS *et al.*, 1983). Más de la mitad presentan ateromatosis. Otras condiciones relacionadas con la ectasia coronaria son las enfermedades inflamatorias e infecciosas tales como sífilis, enfermedades del tejido

conectivo, y la enfermedad de Kawasaki (Manginas A & Cokkinos DV, 2006). Existen varias hipótesis para explicar el desarrollo de ectasias. Existe evidencia de que el óxido nítrico juega un papel importante, mediante la sobreestimulación crónica del endotelio (Sorrel VL, 1996; England JF, 1981). La sobreexpresión de metaloproteinasas y enzimas relacionados con la proteólisis de la matriz extracelular contribuyen también al desarrollo de esta enfermedad. Lamblin N *et al.* (2002) encontró un polimorfismo 5A/5<sup>a</sup> de la metaloproteinasa 3 (MMP-3) en pacientes con enfermedad coronaria ectásica. Recientemente se ha publicado una relación entre esta enfermedad y niveles elevados de mediadores inflamatorios (como IL-6 o VCAM-1) y moléculas de adhesión intercelular (ICAM y Selectina-E).

#### 1.1.2.7. OCLUSIÓN CORONARIA TOTAL CRÓNICA.

Se define como la presencia de oclusión arterial total de al menos 6 semanas de duración. No hay muchos datos histopatológicos de estas lesiones. Sólo se publicaron dos estudios que incluyen un total de 71 pacientes (Srivatsa SS *et al.*, 1997; Katsurgawa M *et al.*, 1993). Se asume que la oclusión total crónica se forma a partir de una ruptura total de una placa (Stone GW *et al.*, 2005). El trombo y el colesterol son gradualmente sustituidos por colágeno y por calcificación en algunos casos. Aproximadamente el 50% de las oclusiones totales crónicas no están totalmente ocluidas cuando se examinan histológicamente (Srivatsa SS *et al.*, 1997). Un hallazgo angiográfico muy frecuente es la presencia de neovascularización a partir de las arterias contralaterales no ocluidas. Con frecuencia se encuentra gran cantidad de células inflamatorias en la íntima de las oclusiones totales crónicas, las cuales juegan un papel muy activo en la neoangiogénesis y en la progresión de la lesión

aterosclerótica (Sueishi K *et al.*, 1997). Existen también un tipo de placas, que son las llamadas “placas suaves”, compuestas por células espumosas, poco tejido fibroso y canales neovasculares. Son más frecuentes en oclusiones de menos de un año. Estas lesiones son más fáciles de atravesar con las guías de angioplastia que las placas duras, que se asocian con oclusiones más antiguas, y presentan mayor contenido de tejido fibroso y calcio.

### 1.1.3. ENFERMEDAD CORONARIA NO ATEROMATOSA.

#### 1.1.3.1. DISECCIÓN ARTERIAL CORONARIA.

Fuera del contexto de la realización de un ICP, el desarrollo espontáneo de una disección de una arteria coronaria es un fenómeno muy raro. En este caso, suele existir de base una enfermedad del tejido conectivo como es la enfermedad de Marfan. Lo que ocurre en estos casos es una necrosis quística de la media. Normalmente ocurren por una disección a partir de un hematoma disecante de aorta. Otras enfermedades son la enfermedad de Ehlers-Danlos y enfermedades de depósito (Van der Wal AC, 2007).

Ocurren con mayor frecuencia en mujeres de edad joven (75%), preferentemente embarazadas y en el parto (el 30% de los casos) (Elming H & Kober L, 1999). Se debe a los cambios experimentados en el tejido conectivo dependiente de la progesterona.

#### 1.1.3.2. VASCULITIS CORONARIA.

Es una enfermedad rara y muy variable en su presentación. La forma más frecuente en la infancia ocurre en el contexto de la enfermedad de Kawasaki, de modo que hasta el 15% de los niños presentan afectación coronaria. Se supone que existe un desencadenante infeccioso (Kuijpers TW *et al.*, 2003). Otras enfermedades sistémicas con afección coronaria son la Panarteritis Nodosa (que presenta afectación coronaria en el 50% de los casos) o la arteritis de células gigantes. En ocasiones, aunque es muy poco frecuente aparece una vasculitis coronaria aislada. La presencia de infiltrados adventiciales de células B y células dendríticas, que frecuentemente recuerdan al tejido linfoide asociado a mucosas, sugiere que la producción de inmunoglobulinas está ocurriendo en las proximidades más inmediatas al vaso afectado (Bobryshev YV & Lord RS, 2001).

#### 1.1.3.3. RADIACIÓN MEDIASTÍNICA.

En los casos de pacientes tratados con radiación mediastínica, está descrita una fibrosis esclerosante de la íntima hasta en un 3% de los pacientes. Ello ocurre sin un incremento en el acúmulo de lípidos en la íntima. Normalmente se acompaña de una fibrosis adventicial.

#### 1.1.3.4. ABUSO DE COCAÍNA.

La cocaína y sus derivados afectan a las arterias coronarias provocando un espasmo de las mismas y trombosis. Puede provocar un IAM o una muerte súbita en cualquier sujeto con coronaria sanas, aunque lo más común es que la cocaína cause la trombosis coronaria sobre una placa preexistente. Asimismo el proceso aterosclerótico está acelerado en los pacientes que abusan de la cocaína.

## **1.2. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO.**

### 1.2.1. TECNOLOGÍA DEL STENT CORONARIO.

#### 1.2.1.1. INTRODUCCIÓN.

La tecnología del stent ha evolucionado rápidamente desde la introducción de la angioplastia hace treinta años, hasta convertirse actualmente en la técnica más empleada para el tratamiento de las lesiones coronarias. Surgen como evolución de la angioplastia simple inicial.

El primer inconveniente fué la rápida reestenosis por proliferación de la íntima. Hoy en día las complicaciones son bajas, con una mortalidad del 0,3 %, una tasa de revascularización quirúrgica emergente de 0,2 %, y una tasa de infarto agudo de miocardio de 0,6% (Praz L *et al.*, 2008).

En el año 2002 comienza una nueva era con la introducción del stent liberador de fármacos. Sin embargo en 2006 surgen los primeros y preocupantes datos de trombosis tardía de los nuevos stent (Mcfadden EP *et al.*, 2004; Ong AT *et al.*, 2005). Ello tiene la consiguiente respuesta en el desarrollo de nuevos productos. Los stent actuales se componen de 3 pilares fundamentales: la plataforma del stent, el componente farmacológico activo, y el vehículo transportador del agente farmacológico (usualmente un polímero) que controla la liberación del fármaco.

#### 1.2.1.2. LA ANGIOPLASTIA SIMPLE Y LA LLEGADA DE LOS STENT CORONARIOS.

La angioplastia simple como tratamiento de las lesiones coronarias fue practicada por primera vez en el año 1977 (Grüntzig A *et al.*, 1978). Uno de los problemas iniciales

fue la oclusión abrupta del vaso coronario, que frecuentemente precisaba de la realización de cirugía coronaria emergente (Grüntzig A *et al.*, 1979). Como medida para solucionar estas complicaciones de la angioplastia simple, surgen en el año 1986 los stent que hoy conocemos como convencionales (BMS), de modo que inicialmente consiguieron reducir la tasa de cirugía emergente a menos del 0,5% y disminuyeron los ratios de reestenosis del 30-40% de la angioplastia simple, al 20-25% con el uso de los stent convencionales (Sigwart U *et al.*, 1987; Serruys PW *et al.*, 1994; Fischman DL *et al.*, 1994). Sin embargo, surge el contratiempo de la trombosis aguda del stent con un riesgo del 18% en las dos primeras semanas (Serruys PW *et al.*, 1991). Ello se debe a que el stent es un cuerpo extraño sobre cuya superficie se produce la agregación plaquetaria. Además la colocación del stent aplicando alta presión, lesiona el endotelio vascular, provocando, en consecuencia, la cascada de activación plaquetaria. Todo ello a pesar de una agresiva terapia de anticoagulación y antiagregación plaquetaria, que a su vez provocan sus subsecuentes problemas de sangrado. El término medio terapéutico se encontró en la administración de doble terapia antiagregante en el primer mes tras la implantación del stent (Schomig A *et al.*, 1996; Colombo A *et al.*, 1995; Bertrand ME *et al.*, 2000). Con estas mejoras, el uso del stent ha ido incrementándose gradualmente hasta que en el año 2005 registró una tasa de implante del 88 % de 912801 procedimientos de revascularización coronaria realizados en Europa (Praz L *et al.*, 2008).

#### 1.2.1.3. DESARROLLOS EN EL STENT CONVENCIONAL (BMS).

Las primeras experiencias con stent coronarios consisten en un muelle autoexpandible y flexible denominado Wallstent (Boston Scientific, Natick, MA, USA), que fue

implantado en arterias coronarias humanas por primera vez en el año 1986 (Sigwart U. *et al.*, 1987).

Surgieron asimismo los stent expandidos con balón como el Gianturco-Roubin stent (Cook Cardiology, Bloomington, USA), Wiktor stent (Medtronic, Minneapolis, USA) o el Palmatz-Schatz stent (Cordis, Warren, NJ, USA).

#### 1.2.1.3.1. STENT CONVENCIONALES DE CROMIO-COBALTO.

Los primeros stent estaban contruidos en acero inoxidable 316L, ya que este material tiene la suficiente fuerza radial para sostener la pared arterial, baja incidencia de enrollamiento espontáneo, y es radioopaco. Sin embargo el cromo-cobalto presenta mayor resistencia radial y mejor radioopacidad, permitiendo así desarrollar los stent con estructuras de menor grosor con la consecuencias que ello implica (Kastrati A *et al.*, 2001; Pache JU *et al.*, 2003; Kereiakes DJ *et al.*, 2003). El cromo-cobalto es la base para el stent Driver (Medtronic Inc, Minneapolis, USA) y Multi-link Vision (Abbot Vascular, Santa Clara, Ca, USA).

#### 1.2.1.3.2. STENT CUBIERTO

El concepto de un stent coronario recubierto con vena autóloga fue inicialmente usado para el tratamiento de aneurismas coronarios (Wong SC *et al.*, 1995; Stefanadis C & Toutouzas P, 1995). Posteriormente stents específicos fueron desarrollados para el tratamiento de aneurismas y perforaciones.

El stent expandible con balón Jostent (Comed Internacional, Sweeden) se compone de una capa de politetrafluoretileno expandido entre dos stent de acero inoxidable, y se

usa para sellar perforaciones y aneurismas, sin embargo, tiene más incidencia de reestenosis que los demás stent. Presenta asimismo mayor riesgo de trombosis tardía (Papafklis M *et al.*, 2006).

El stent autoexpandible Symbiot (Boston Scientific, Natick, MA, USA) consiste en un stent de nitinol (Niquel-tinanio) entre dos capas de PTFE. Fue desarrollado para el tratamiento de lesiones friables de bypass de vena, con el objetivo de prevenir la embolización distal. Aunque inicialmente parecía efectivo, presentó una mayor tendencia a la reestenosis en comparación con el stent convencional, sin ningún efecto beneficioso sobre los eventos adversos intrahospitalarios.

#### 1.2.1.3.3. STENT CON REVESTIMIENTO PASIVO

Un gran número de revestimientos "pasivos" fueron asociados a las superficies de los stent con el objetivo de reducir la reestenosis y la trombosis. El ensayo Benestent II usando un recubrimiento de heparina sobre el stent Palmatz-Schatz combinado con doble terapia antiagregante, confirmó la superioridad de éste frente al stent no recubierto (Serruys PW *et al.*, 1998).

Con respecto al stent no recubierto, el stent con recubrimiento pasivo prometía excelente comportamiento *in vitro*, como menor proliferación neointimal, trombogenicidad reducida y endotelización superior. Pero *in vivo*, obtuvo resultados peores que el stent no recubierto (Kastrati A *et al.*, 2000; Vom Dahl J *et al.*, 2002).

Ni el recubrimiento con silicio ni con carbono lograron mostrar diferencias significativas con respecto a los stent no recubiertos (Unverdorben M *et al.*, 2003; Haase J *et al.*, 2003).

Finalmente, el stent recubierto de titanio-óxido nítrico fue comparado con el stent simple de acero inoxidable con alentadores resultados (Windecker S *et al.*, 2005).

Más recientemente el Titan 2 Bio-active stent (Hexacath, Rueil-Malmaison, Francia) fue comparado con el stent liberador de paclitaxel Taxus (Boston Scientific) en el IAM. Tras 6 meses no había diferencias en la incidencia de MACEs, y la incidencia de trombosis de stent era más baja, sin alcanzar la significación con el stent Titan 2 Bio-active (Giraud- Sauveur Y, 2007).

#### 1.2.1.4. PRIMERA GENERACIÓN DE STENT LIBERADOR DE FÁRMACOS (DES).

En el año 2002 se aprobó el tratamiento con stent liberadores de fármaco en humanos tras mostrar *in vitro* una drástica reducción de la tasa de reestenosis en comparación con los stent convencionales (Morice MC *et al.*, 2002; Moses JW *et al.*, 2003; Stone GW *et al.*, 2004, 2005; Serruyus PW *et al.*, 2005). Esta reducción se constató posteriormente en la práctica clínica con una reducción de reestenosis en torno al 60-80% (Serruyus PW *et al.*, 2005; Ong AT *et al.*, 2005; Daemen J *et al.*, 2006; Daemen J & Serruyus PW, 2007). En consecuencia, el uso de estos stent fue aumentando hasta lograr una penetración en el mercado de algunos países superior al 90%. En Europa más de 220.000 DES fueron implantados en el año 2005.

El stent liberador de sirolimus, Cypher (Cordis, Warren, NJ, USA) consiste en una plataforma de acero inoxidable recubierto de un polímero permanente (acetato de polietileno-co-vinilo (PEVA) y poli-n-butil-metacrilato (PBMA)) que contiene sirolimus a dosis de 140 mcg/cm<sup>2</sup>, del cual el 80% se libera en 30 días (Morice MC *et al.*, 2002; Finn AV *et al.*, 2007). El sirolimus (también llamado rapamicina) es un macrólido que es asimismo un potente inmunosupresor autorizado su uso en receptores de

transplante (Van der Wal AC, 2007). Los estudios iniciales del stent liberador de sirolimus demostraron una casi completa abolición del crecimiento de la neointima (Sousa JE *et al.*, 2001; Rensing BJ *et al.*, 2001), que fue confirmado en el ensayo RAVEL (Morice MC *et al.*, 2002). Esta beneficiosa reducción de la reestenosis fue confirmada posteriormente en diversos estudios patrocinados por la industria y en los registros de los cardiólogos intervencionistas (Moses JW *et al.*, 2003; Serruyus PW *et al.*, 2005; Daemen J *et al.*, 2006; Schofer J *et al.*, 2003; Schampaert E *et al.*, 2004; Lemos PA *et al.*, 2004; Urban P *et al.*, 2006; Kastrati A *et al.*, 2007; Spaulding C *et al.*, 2007). No obstante, las acciones biológicas potencialmente adversas del sirolimus incluyen el envejecimiento acelerado de las células endoteliales progenitoras, el aumento de factor tisular y un incremento en la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-1) (Steffel J *et al.*, 2005; Imanishi T *et al.*, 2006; Muldowney JA *et al.*, 2007). En la práctica clínica, el stent liberador de sirolimus afecta desfavorablemente la función endotelial, lo cual contribuye a la aparición de eventos clínicos adversos (Togni M *et al.*, 2005; Hofma SH *et al.*, 2006; Obata JE *et al.*, 2007; Fuke S *et al.*, 2007).

El stent liberador de paclitaxel Taxus (Boston Scientific) incorpora una plataforma de acero inoxidable, con un polímero permante (poly-estireno-b-isobutileno-b-estireno) combinado con 1 mcg/mm<sup>2</sup> de paclitaxel (Finn AV *et al.*, 2007)). La liberación de paclitaxel es bifásica, con una liberación masiva temprana a las 48 hr y una fase de liberación lenta durante 2 semanas. Sin embargo el 90 % de paclitaxel permanece rodeando el polímero (Colombo A *et al.*, 2003). El paclitaxel es un antimicótico inhibidor de microtúbulos que suprime la división celular en las fases G0/G1 y G2/M. Sin embargo, el paclitaxel también incrementa la expresión de factor tisular en las células endoteliales e incrementa la expresión de PAI-1 (Muldowney JA *et al.*, 2007; Stahli BE *et al.*, 2006).

En un ensayo clínico randomizado, éste stent mostró superioridad frente a los stent convencionales.

A pesar de estos beneficiosos efectos iniciales de los DES existen problemas tardíos (> 1 año) como la trombosis del stent debido a la endotelización tardía y a pesar de doble terapia antiplaquetaria (Daemen J *et al.*, 2007; Mauri L *et al.*, 2007; Finn AV *et al.*, 2007; Lagerqvist B *et al.*, 2007). El seguimiento a largo plazo sugiere que el riesgo de trombosis se mantiene hasta 3 años y sin evidencia de disminución.

Los factores relacionados con un incremento del riesgo de trombosis son: diámetro arterial pequeño, malposición del stent, longitud elevada, disecciones residuales, baja fracción de eyección, diabetes mellitus, edad avanzada, fallo renal, tratamiento de bifurcaciones, y tratamiento de reestenosis intrastent (Iakovou I *et al.*, 2005; Daemen J *et al.*, 2007; Sim I *et al.*, 1995; Pocock SJ *et al.*, 1995; Rodriguez A *et al.*, 2001; SoS Investigators, 2002; Morrison DA *et al.*, 2002).

Otros factores de reestenosis apuntan hacia la ausencia de recubrimiento neointimal (Finn AV *et al.*, 2007) o la persistencia de polímero tras la liberación del fármaco (Jonner M *et al.*, 2006).

No obstante, el mecanismo por el cual existe el riesgo de reestenosis de los DES, permanece sin esclarecer.

Un ensayo que incluye a 18000 pacientes (Stettler C *et al.*, 2007) no encontró diferencias de mortalidad entre stent liberadores de sirolimus, paclitaxel y stent convencionales. El riesgo de IAM es inferior con stent liberador de sirolimus y BMS. Asimismo el stent liberador de paclitaxel presenta mayor riesgo de trombosis tardía. No obstante, existe una gran cantidad de registros a largo plazo (Williams DO *et al.*, 2006; Jensen LO *et al.*, 2007; Tu JV *et al.*, 2007; Marzocchi A *et al.*, 2007; Abbott JD *et al.*,

2007) que no consiguen demostrar una menor mortalidad y trombosis de los stent liberadores de fármacos en comparación con los BMS.

La excepción fue el registro sueco SCAAR que evidenció un incremento de mortalidad en los pacientes portadores de DES implantados en los años 2003 y 2004 (Lagerqvist B *et al.*, 2007). No obstante, una cohorte de pacientes en el año 2005, negó ese aumento de mortalidad. Cabe destacar que en 2003, el uso de DES suponía un 22 %, y en 2005 el 55%, de modo que cabe suponer que su uso estaba restringido en el año 2003 a los peores casos (Serruys PW & Daemen J, 2007). Las indicaciones fuera de guía (como el tratamiento de bifurcaciones, IAM, bypass de safena...) presentan los peores resultados (Win HK *et al.*, 2007; Beohar N *et al.*, 2007). Las indicaciones fuera de guía, ocurren en el 50% de los casos de implante de DES, y éstos se comportan mejor incluso en estas situaciones que los BMS, con reducciones significativas en reestenosis, sin incremento de eventos adversos (Spaulding C *et al.*, 2006; Laarman GJ *et al.*, 2006; Marroquin OC *et al.*, 2008; Roy P *et al.*, 2008).

#### 1.2.1.5. SEGUNDA GENERACIÓN DE STENT LIBERADORES DE FÁRMACOS.

La segunda generación de DES, aún son ampliamente usados a día de hoy. La mayoría usan una plataforma de cromo-cobalto y recubrimientos de polímeros biocompatibles.

El stent liberador de zotarolimus Endeavor (Medtronic, Santa Rosa, CA, USA) se usa a día de hoy en Europa y América. Se compone de una estructura de cromo-cobalto, con un polímero de fosforilcolina biomimética y un análogo de sirolimus llamado zotarolimus (el 70% se libera sobre 30 días). El resultado en la práctica clínica, a pesar de que los parámetros objetivables son peores, es excelente, con una tasa de MACEs al año de tan solo un 2% (ensayo FIM). El seguimiento a 4 años de dicho estudio

evidenció una tasa de trombosis del 1%. En un ensayo clínico randomizado a largo plazo, se confirmaron los beneficios y superioridad frente a los BMS (Fajadet J *et al.*, 2006). Este beneficio se mantiene tras un seguimiento de 24 meses.

El stent liberador de everolimus Xcience V (Abboth Vascular, Santa Clara, CA, USA) consiste en la plataforma de cromo-cobalto del stent Multi-Link Vision, con un polímero y 100 mcg/cm<sup>2</sup> de everolimus, que es un análogo sintético de sirolimus. En el estudio FIM, se mostró la superioridad frente al BMS Vision (Serruys PW *et al.*, 2005; Tsuchida K *et al.*, 2005). Tras un seguimiento de dos años no se evidenció ningún caso de trombosis (Beijk MA *et al.*, 2007). En el ensayo SPIRIT, donde se compara el stent liberador de everolimus y paclitaxel, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los dos stent en términos de MACEs tras un seguimiento de 6 meses (Serruys PW *et al.*, 2006).

#### 1.2.1.6. NUEVOS RECUBRIMIENTOS DE STENT.

La primera generación de stent farmacoactivos incorporó un polímero permanente para la liberación controlada de fármacos. La siguiente generación de stent recubiertos está usando materiales biocompatibles más complejos para alcanzar dicho objetivo, p. ej. el polímero de fosforilcolina usado en la segunda generación del stent Endeavor, que aunque no es degradable, es un componente natural de la membrana celular y por ello, se considera biocompatible.

Un gran número de stent incorporó nuevos polímeros completamente biodegradables, siendo los más comunes el PLA y el PLGA, que se metabolizan completamente degradándose en agua y CO<sub>2</sub>, dejando libre un stent convencional tras la liberación total del fármaco.

Otros conceptos incluyen el hecho de evitar el uso de polímero por completo. Un stent de acero inoxidable con microporos (Yukon, Translumina, Germany), ofrece el potencial de controlar las dosis de fármacos y las combinaciones (Wessely R *et al.*, 2005). El sistema es terapéuticamente efectivo con rapamicina (Mehilli J *et al.*, 2006).

Hoy en día está en desarrollo un recubrimiento de hidroxiapatita nanoporosa (un derivado cristalino y biocompatible del fosfato de calcio) que permite asimismo controlar la dosis de fármaco antirreestenótico. Un stent de acero inoxidable recubierto con óxido de aluminio nanoporoso y tacrolimus mostró resultados decepcionantes con evidencia de que partículas liberadas del recubrimiento contribuyen a la hiperplasia neointimal (Kollum M *et al.*, 2005).

#### 1.2.1.7. NUEVOS FÁRMACOS Y COMBINACIONES.

Está siendo desarrollado un análogo del sirolimus que es el biolimus A9. Éste ha sido evaluado en dos stent recubiertos de polímero biodegradable (Biomatri, Biosensors International, Singapore & Nobori, Terumo, Japan), en los cuales alrededor del 70 % del fármaco se libera en 30 días, seguido de una liberación mantenida durante varios meses. En ambos stent, el fármaco se aplica en la cara luminal exclusivamente. El stent Nobori demostró una superior inhibición neointimal tras 9 meses que el stent recubierto de paclitaxel (Chevalier B *et al.*, 2007).

El tacrolimus es un macrólido inmunosupresor cuyo mecanismo celular es diferente al sirolimus. El tacrolimus actúa mediante el bloqueo de FKBP12 y consecuentemente la inhibición de la calcineurina (y con ello la inhibición de la expresión de citocinas proinflamatorias como la IL-2) y suprimiendo la proliferación de células T (Halloran PF, 2004). El efecto celular es el de mantener células en fase G0, en la cual pueden ejercer

su función pero no reproducirse. No obstante, un stent cargado con tacrolimus en reservorios de la cara luminal (Janus, Sorin Biomedica Cardio, Italy), resultó no ser superior a un BMS (Morice MC *et al.*, 2006). Hoy en día está en desarrollo un stent recubierto con PLGA y tacrolimus (Mahoroba; Kaneka, Japan).

El pimecrolimus, que es un análogo del tacrolimus, ha sido estudiado sólo y en combinación con paclitaxel. Presenta múltiples efectos antiinflamatorios incluyendo la inhibición de IL-2 por la vía de la inhibición de la calcineurina.

El stent Synchronium (Sahajanand Medical Technologies, India) consiste en un stent de acero inoxidable recubierto con un polímero biodegradable que incorpora sirolimus y heparina. La adición de heparina ayuda a disminuir la trombogenicidad del stent. Las dos drogas se liberan conjuntamente en un plazo aproximado de 50 días. Los resultados iniciales son alentadores.

El Genistein, es un poliestrógeno isoflavonide, que está siendo estudiado en combinación con sirolimus. Los flavonoides tienen un gran número de efectos potenciales beneficiosos incluyendo la antiagregación plaquetaria, propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

Otra alternativa es el stent Genous recubierto con anticuerpos monoclonales CD34 que capturan células progenitoras endoteliales circulantes y de este modo fomentan la rápida endotelización y reducen el riesgo de trombosis. El stent capturador de células progenitoras endoteliales parece ser efectivo en pacientes estables (Aoki J *et al.*, 2005), (Duckers HJ *et al.*, 2007a, 2007b) y en el contexto de IAM (Co M *et al.*, 2008).

Una nueva diana terapéutica es la liberación local de anticuerpos anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), lo cual debería disminuir la formación de vasa vasorum y por ello contribuir a la estabilidad de la placa ateromatosa. El stent de acero

inoxidable liberador de bevacizumab (Avastin) BiodivYio 316L usa un polímero de fosforilcolina impregnado con bevacizumab, del cual el 80% se libera en 48 hr. Los 20 pacientes incluidos en el estudio FIM permanecieron libres de eventos adversos durante el período de seguimiento (Stefanadis C *et al.*, 2006, 2007).

#### 1.2.1.8. PLATAFORMAS COMPLETAMENTE BIODEGRADABLES.

Los requisitos básicos de un stent biodegradable son la capacidad para una liberación farmacológica controlada y sostenida, la suficiente resistencia mecánica, evitar la deformidad del stent, y ser compatible con pruebas de imagen no invasivas como son la RMN y el TAC. Conceptualmente, una vez que son completamente absorbidos, sólo debe quedar la pared del vaso tratado, sin residuos y sin interacciones potencialmente adversas con la arteria coronaria. Asimismo el riesgo de trombosis tardía y muy tardía debería ser bajo. Además, tras la absorción, las propiedades vasomotoras deberían recuperarse por completo, disminuyendo la dificultad de futuros intervencionismos percutáneos o cirugías.

La seguridad de un stent completamente biodegradable (Igaki-Tamai; Igaki medical planning, Japan) no recubierto, de ácido láctico poli-L (PLLA), ya ha sido estudiada (Tamai H *et al.*, 2000). El desarrollo es mucho más difícil técnicamente que el de un stent metálico expandible con balón.

Un stent de PLLA liberador de everolimus (BVS; Abbott laboratories, IL, USA), ha sido sometido recientemente a evaluación clínica, con resultados alentadores. El stent consiste en una estructura básica de PLLA con recubrimiento de ácido láctico poli-DL (PDLLA) liberador de everolimus (Ormiston JA *et al.*, 2007; 2008). Los dos polímeros se hidrolizan en ácido láctico. En un modelo porcino la reducción de masa fue de un

30% en 12 meses, con una reducción de masa del 60% tras 18 meses de implantación. Las propiedades mecánicas del stent parecen favorables. El stent es radioluciente pero contiene dos marcadores de platino en cada extremo (Ormiston JA *et al.*, 2007; Kukreja N *et al.*, 2006). El 99% de la estructura estaba recubierta de tejido tras 6 meses, lo cual sugiere que el riesgo de trombosis tardía es muy bajo (Ormiston JA *et al.*, 2008). El estudio angiográfico mostró que a medida que el stent se degrada, las propiedades de andamiaje son insuficientes.

Otro stent degradable basado en polímero que todavía está en fase de estudio es el stent REVA de policarbonato derivado de tyrosina (REVA Medical, San Diego, CA, USA). Tiene la ventaja de ser radioopaco, lo cual permite la visualización directa bajo fluoroscopia estándar.

Aparte de los stent completamente biodegradables basados en polímeros, el magnesio es una alternativa prometedora. El stent de metal absorbible (AMS, Biotronik, Bulach, Switzerland) consiste en una estructura de magnesio bioabsorbible, con características mecánicas similares al acero inoxidable y degradación completa en torno a los 56 días (Erbel R *et al.*, 2007). El stent es completamente radioluciente, y tiene dos marcas radioopacas en los extremos. Ya existe una versión liberadora de fármaco, dado el alto índice de reestenosis, el cual tal vez sea debido a la degradación excesivamente rápida del stent y por ello un deficiente andamiaje del vaso.

#### 1.2.1.9. ¿CUÁNDO DEBEN USARSE LOS STENT FARMACOACTIVOS?

Esta es una pregunta difícil, y la respuesta depende de factores relacionados con el paciente y factores económicos. No hay duda de que los stent farmacoactivos reducen el riesgo de reestenosis, pero, ¿son realmente necesarios para todos los pacientes?. En

aquellos pacientes que precisan otra cirugía no cardíaca, otras condiciones limitantes de vida, o aquellos que no pueden recibir doble terapia antiagregante, es cuestionable su uso, de modo que el stent convencional sería una opción más segura. Quizás la mejor guía proviene del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica en el Reino Unido, que en 2008 recomendó el uso de los stent farmacoactivos en lesiones de <3,0mm de diámetro o de longitud mayor a 15mm, teniendo en cuenta que la diferencia de precio es de 600\$. No obstante parece ser que con esta diferencia de precio, el stent recubierto tiene un mejor coste-beneficio en algunos pacientes, pero no en todos sistemáticamente.

#### 1.2.1.10. EL FUTURO.

De todo lo mencionado anteriormente se pueden deducir cuáles son las propiedades ideales de los stent. La primera de ellas es proporcionar un andamiaje efectivo para evitar la reestenosis mecánica y para sellar cualquier disección intimal. El stent debería ser fácilmente implantable y visible, con radioopacidad adecuada.

La segunda es permitir la suficiente endotelización para prevenir la trombosis del stent, mientras se minimiza la reacción inflamatoria natural del vaso, que podría acabar en una hiperplasia neointimal (Ormiston JA *et al.*, 2007). Para lograr un adecuado balance, las generaciones más modernas de DES, usan recubrimientos de polímeros biocompatibles y biodegradables. Los stent completamente biodegradables ofrecen soluciones potenciales a estas metas, mientras que las nuevas generaciones de fármacos tienen la teórica ventaja de producir menos toxicidad.

#### 1.2.1.11. CONCLUSIÓN.

Los avances tecnológicos en los stent han evolucionado con rapidez, especialmente desde la introducción comercial de los DES en 2002. Sin embargo, la provisión de un andamiaje metálico permanente con la inhibición completa del crecimiento endotelial, parece insuficiente. A pesar de ello, la primera generación de DES parece ser mucho más efectiva que los BMS. Un gran número de avances están ya bajo investigación, con particular énfasis en nuevas plataformas metálicas, recubrimientos biocompatibles, nuevas combinaciones farmacológicas, y plataformas completamente biodegradables. Sin embargo, la experiencia nos debería recordar que muchos stent que parecían prometedores *in vitro* no lograron sus expectativas *in vivo*. La composición óptima de los stent futuros esta todavía por resolver.

#### 1.2.2. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

##### 1.2.2.1. INDICACIONES.

A) IAM con elevación del segmento ST.

La angioplastia primaria es el tratamiento de elección en el IAM con elevación del segmento ST de menos de 12 hr de duración. El ICP primario constituye una recomendación de clase IA dentro de los primeros 90 minutos tras la presentación del cuadro anginoso y también en aquellos pacientes en los que la terapia fibrinolítica está contraindicada (Van der Werf F *et al.*, 2003; Antman EM *et al.*, 2008). Incluso si se aplica en las 12 primeras horas, el ICP reduce el tamaño del infarto (Schömig A *et al.*,

2005). En los pacientes en los que ha fallado la terapia fibrinolítica, también debe practicarse el ICP (Gershlick AH *et al.*, 2005), e incluso tras éxito fibrinolítico, el ICP reduce el riesgo de complicaciones isquémicas (Cantor WJ *et al.*, 2009).

El ICP debe realizarse también en aquellos pacientes con shock cardiogénico, en los cuales también ha demostrado un aumento de la supervivencia (Hochmann JS *et al.*, 1999). Presenta especial beneficio en los pacientes más ancianos, en los cuales la terapia fibrinolítica presenta especial riesgo de sangrado cerebral.

#### B) IAM sin elevación del segmento ST.

En los pacientes con IAM sin elevación del segmento ST, la indicación de ICP depende de una variedad de parámetros por los cuales se determina el riesgo-beneficio.

Estrategia invasiva emergente: en aquellos pacientes con angina refractaria, angina recurrente a pesar de tratamiento intensivo asociado con depresión del segmento ST  $>0,2$  mV, ondas T negativas, síntomas clínicos de fallo cardíaco, inestabilidad hemodinámica o arritmias ventriculares.

Estrategia invasiva urgente (coronariografía dentro de las primeras 72 hr): se recomienda en aquellos pacientes que responden inicialmente a la terapia antianginosa pero son de alto riesgo. Se identifican por elevaciones importantes de la troponina I, CK-MB, cambios en la onda T o segmento ST, diabetes mellitus, insuficiencia renal, depresión de la función sistólica ( $FE < 40\%$ ), angina precoz postinfarto, cirugía de revascularización miocárdica previa, ICP en los 6 meses previos, o un score medio-alto de la escala GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events).

#### 1.2.2.2. ICP EN ENFERMEDAD CORONARIA MULTIVASO.

Se recomienda que el ICP del IAM se confine a la arteria que desencadena el evento agudo, incluso en la presencia de enfermedad multivaso. Si en el IAM agudo está implicada más de una lesión, debe tratarse también. No obstante, las lesiones no causantes de evento agudo en los pacientes con IAM y enfermedad multivaso, corren el riesgo de ser sobrevaloradas, ello debido a la presencia de vasoconstrictores coronarios como son la serotonina, endotelina, angiotensina, o tromboxano (Gibson CM *et al.*, 1999; Gregorini L *et al.*, 1999). Al mismo tiempo, el estrés oxidativo reduce los efectos vasodilatadores del óxido nítrico, adenosina y prostaciclina.

#### 1.2.2.3. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO EN EL SHOCK CARDIOGÉNICO.

Debido a que la arteria relacionada con el evento agudo no puede ser recanalizada con seguridad por la presencia de hipoperfusión coronaria, la presión arterial debe alcanzar cifras normales durante el procedimiento intervencionista. Ello puede requerir la administración de amins, o medidas más agresivas como el implante de un balón intraaórtico de contrapulsación (BIACP). En este último caso, el balón debe mantenerse durante 48-72 hr a pesar del éxito del procedimiento. Entre las contraindicaciones para el implante de un BIACP están: insuficiencia aórtica, aneurismas aórticos, o enfermedad vascular periférica.

#### 1.2.2.4. ICP VS CIRUGÍA DE BYPASS CORONARIO EN PACIENTES CON SHOCK CARDIOGÉNICO.

El shock cardiogénico es una complicación que se presenta en el 7-10% de los pacientes con IAM, y presenta una mortalidad del 70-80% (Goldberg RJ *et al.*, 1991; Killip T III & Kimbal JT, 1997). Supone la principal causa de muerte intrahospitalaria de los pacientes con IAM (Holmes DR *et al.*, 1995; Becker RC *et al.*, 1996). Estudios no randomizados reportaron inferiores tasas de mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica (Lee L *et al.*, 1988; Verna E *et al.*, 1989; Moosvi AR *et al.*, 1992; Hibbard MD *et al.*, 1992; Antonucci D *et al.*, 1998; Himbert D *et al.*, 1999).

En el ensayo SHOCK (Should we Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock), se randomizaron 302 pacientes a ser tratados con cirugía o mediante tratamiento médico (Fuke S *et al.*, 2007). La revascularización se realizó bien mediante ICP o cirugía. La mortalidad por todas las causas no alcanzó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (46,7% vs 56%,  $p$  0,11). Sin embargo, la supervivencia a 6 meses fué mayor en los pacientes tratados con revascularización que con tratamiento conservador (50,3 vs 63,1;  $p$  0,027).

El 63,3 % se trataron con ICP, y el 36,7% con cirugía (CABG). En el grupo de CABG había significativamente más pacientes con diabetes, enfermedad trivascular o enfermedad de tronco coronario izquierdo. No había diferencias significativas de supervivencia entre los pacientes sometidos a ICP o cirugía, ni inmediata, ni al año de seguimiento en aquellos pacientes con enfermedad de un solo vaso.

Sí existían diferencias de mortalidad hospitalaria en los pacientes con enfermedad de dos vasos (42,2% vs 17,7%;  $p$  0,025) y en los pacientes con enfermedad de tres vasos (59,35% VS 29,6%;  $p$ <0,0001).

Asimismo, la mortalidad hospitalaria fue inferior en los pacientes en los que se implantó BIACP que en los que no se implantó, con una  $p$ <0,0001. La conclusión principal de este estudio es que los pacientes con shock cardiogénico tratados tanto mediante ICP o cirugía de revascularización presentan una menor tasa de mortalidad.

#### 1.2.2.5. ICP EN LOS PACIENTES CON IAM SIN ELEVACIÓN DEL ST.

Un metaanálisis de 7 ensayos clínicos randomizados concluyó que existía una reducción de la tasa de mortalidad y de IAM al final del seguimiento (12,2 vs 14,4%;  $p$ <0,001) entre los grupos ICP de rutina e ICP selectivo (Metha SR *et al.*, 2005).

En otro metaanálisis de 6 ensayos, la odds ratio fue de 0,84 (0,73-0,95; IC 95%), en beneficio del ICP precoz frente a la terapia conservadora (Lagerqvist B *et al.*, 2006; Diderholm E *et al.*, 2002).

Un metaanálisis más reciente que incluye 7 ensayos clínicos, tras un seguimiento de dos años, mostró una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas (4,9 vs 6,5%;  $p$  0,001) en los pacientes sometidos a terapia invasiva frente al tratamiento conservador (Bavry AA *et al.*, 2006). Tras un seguimiento de dos años, la incidencia de IAM fue de 7,6% frente a 9,1% ( $p$  0,012). La reducción de la mortalidad a largo plazo se confirma en el ensayo RITA (Randomized Intervention Trial of Inestable Angina) a 5 años (Fox KA *et al.*, 2005) y en el ensayo FRISC (Fragmin During Inestability In Coronary Artery Disease) a 2 y 5 años (Lagerqvist B *et al.*, 2002; 2006). Un

metaanálisis más reciente confirma la tendencia hacia un aumento de la mortalidad precoz del tratamiento invasivo, pero con un beneficio significativo a largo plazo en términos de reducción de mortalidad y riesgo de IAM a 2 y 5 años de seguimiento (Hoening MR *et al.*, 2006).

Hay que tener en cuenta que en todos los ensayos randomizados, muchos de los pacientes que inicialmente fueron tratados mediante tratamiento conservador fueron sometidos finalmente a tratamiento invasivo de rescate, por ello el beneficio de la revascularización puede ser infraestimado (Cannon CP, 2004).

#### 1.2.2.6. ICP EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA.

Los pacientes con IAM sometidos a ICP, a menudo presentan otros factores de riesgo concomitantes y comorbilidades, que en teoría empeorarían el pronóstico. No obstante las tasas de éxito son similares a las de los pacientes jóvenes.

Un pequeño ensayo clínico randomizado de 87 pacientes de más de 75 años en los que se compara el ICP frente al tratamiento con streptokinasa, mostró una llamativa reducción de la mortalidad, reinfarto, y accidente cerebrovascular del 29% al 9 % con una  $p < 0,01$  a favor del ICP (Win HK *et al.*, 2007). Además, la mortalidad a 30 días (7% vs 22%;  $p 0,04$ ) y a un año (11% vs 29%;  $p 0,03$ ) se reduce considerablemente.

A pesar de esta ventaja del ICP primario frente a la trombolisis, el ensayo CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) mostró un incremento exponencial de la mortalidad a un año de los

pacientes mayores de 65 años (1,6% para los pacientes de menos de 55 años, 2,1% en menores de 65 años, 7,1% entre los 65-75 años, y 11,1 % para los mayores de 75 años;  $p < 0,0001$ ) (Stone GW *et al.*, 2002). La tasa de trombosis subaguda y tardía es inferior si se trata con stent en comparación con la angioplastia simple con balón (0% vs 2,2%;  $p < 0,005$ ).

En el ensayo PAMI, 481 pacientes de más de 70 años, se randomizaron entre ser tratados con ICP y abciximab frente a trombolisis (Grines C, 2005). La isquemia recurrente intrahospitalaria, reinfarto, mortalidad a 30 días, y ACV se redujeron significativamente en el grupo de los pacientes sometidos a ICP. No obstante este beneficio se limita al grupo de edad entre 70-80 años. No existe este beneficio en los pacientes de más de 80 años. Esta misma ausencia de beneficio del ICP en octogenarios se objetivó en otro ensayo randomizado de 120 pacientes de más de 80 años con un seguimiento de tres años (Minari K *et al.*, 2002).

Obviamente en el subgrupo compuesto por pacientes de edad muy avanzada, la decisión entre ICP frente a tratamiento conservador debe tener en cuenta el estatus funcional del paciente y las comorbilidades.

#### 1.2.2.7. CONCLUSIÓN.

En ICP primario de la arteria coronaria causante del evento isquémico agudo, junto con la administración de los bloqueantes del receptor de glicoproteína IIb/IIIa dentro de las 12 primeras horas tras el inicio de los síntomas anginosos, constituye la terapia más efectiva del IAM con elevación del segmento ST. Constituye una recomendación de

clase IA cuando el tratamiento con ICP es aplicable dentro de los primeros 90 min. No obstante, incluso tras 12 hr de presentación de los síntomas, el ICP supone un beneficio en el pronóstico del paciente. En los pacientes con IAM sin elevación del ST, el tratamiento con ICP también supone un beneficio en términos de supervivencia y reducción de mortalidad y complicaciones.

### 1.2.3. ICP EN LAS LESIONES DE TRONCO CORONARIO PRINCIPAL IZQUIERDO.

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) así como la Asociación Americana de Cardiología/ Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC), consideran la lesión en el TCI como una indicación de clase IIb o IIa para el tratamiento mediante ICP si la cirugía de revascularización miocárdica está contraindicada, presenta un alto riesgo (Euroscore>10), o es rechazada por el paciente (Silber S *et al.*, 2005; Smith SC *et al.*, 2006). Las guías americanas establecen como indicación de clase III el ICP si la cirugía puede ser realizada.

En la práctica clínica, la correcta aplicación de las guías, así como la valoración del riesgo real es muy difícil. Ello es por el conflicto de intereses entre cardiólogos y cirujanos, puesto que quien maneja inicialmente al paciente es el cardiólogo, y que el cirujano depende de éste para conocer los detalles médicos del paciente. Es por ello, que el hecho de discutir todos los casos por un equipo multidisciplinario parece la solución más imparcial, pero difícilmente realizable.

A pesar de que el uso reciente de stent farmacoactivos ha mostrado esperanzadores resultados a corto y medio plazo, no se conocen todavía los resultados a largo plazo.

Es por ello que se necesitan ensayos clínicos randomizados para objetivar si el tratamiento con ICP y DES es superior al tratamiento quirúrgico en los pacientes con lesiones de TCI. Hasta ese momento el tratamiento con ICP y DES supone una alternativa útil, menos invasiva y con menor riesgo inmediato en determinados pacientes, concretamente en aquellos con elevado riesgo quirúrgico por edad avanzada, comorbilidades, IAM o shock cardiogénico.

#### 1.2.4. ICP EN ENFERMEDAD MULTIVASO.

Desde que surgió el ICP como alternativa al tratamiento quirúrgico, éste ha ido evolucionando hasta cambiar las indicaciones de ésta en los pacientes con enfermedad multivaso (Favaloro RG., 1968; Serruys PW *et al.*, 2001; Hoffmann SN *et al.*, 2003; Serruys PW *et al.*, 2005). La principal limitación es la reestenosis, que ocurre en el 30-40% de los pacientes tratados con angioplastia simple y en el 20-25% de los pacientes que reciben BMS.

Entre 1980 y 1990, se realizaron 6 ensayos clínicos para comparar la cirugía de revascularización frente a la angioplastia con revascularización (RITA, 1993; King SB *et al.*, 1994; King SB 3<sup>rd</sup> *et al.*, 1994; Hamm CW *et al.*, 1994; CABRI, 1995; BARI, 1996; Rodríguez A *et al.*, 1996): Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA), German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI), Emory Angioplasty vs Surgery Trial (EAST), Coronary Angioplasty vs Bypass Revascularization Investigation (CABRI), Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty vs Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI), and

Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Todos estos ensayos incluyen pacientes que pueden ser tratados tanto mediante angioplastia o ICP.

Un metaanálisis que estudia los eventos a 1 y 3 años de estos ensayos, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de muerte o infarto de miocardio (Sim I *et al.*, 1995; Pocok SJ *et al.*, 1995). El seguimiento a 10 años en el ensayo BARI concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad e IAM entre los grupos randomizados.

Posteriormente, 5 ensayos clínicos compararon la cirugía revascularizadora frente al intervencionismo con stent: the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS; 2001) (Serruys PW *et al.*, 2001), Coronary Angioplasty with Stenting vs Coronary Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI-II;2001) (Rodriguez A *et al.*, 2001)), Stent or Surgery (SoS, 2002), the Angina with Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME) (Morrison DA *et al.*, 2002), and the Medicine, Angioplasty or Surgery Study for Multivessel Coronary Artery Disease (MASS II) (Hueb W *et al.*, 2007).

En el ensayo más largo, el ARTS (Serruys PW *et al.*, 2001), se incluyeron un total de 1205 pacientes que fueron randomizados a ser tratados mediante cirugía o ICP con stent. Los end point fueron medidos en términos de eventos adversos mayores cardíacos y cerebrovasculares (MACCE) a 1 año, comprendiendo muerte por todas las causas, cualquier accidente cerebrovascular, IAM, o necesidad de nueva revascularización. A un año no existían diferencias significativas en términos de mortalidad, ACV o IAM, entre los dos grupos. De los pacientes libres de estas complicaciones, un total de 16,8% de los pacientes del grupo tratado con stent, requirió nueva revascularización, mientras tan solo un 3,5% de los que fueron tratados

mediante cirugía precisaron nueva revascularización. En el seguimiento a 5 años, la mortalidad es similar en ambos grupos, mientras que la necesidad de re-revascularización fue significativamente mayor en el grupo de los tratados con stent (30,3% vs 8,8%;  $p < 0,001$ ).

En un metaanálisis de los demás ensayos (ARTS, ERACI II, MASS II y SoS) se demuestra que en el seguimiento a un año, existe similar tasa de mortalidad, ACV o IAM en los 2 grupos. Sin embargo, la necesidad de re-revascularización fue significativamente mayor en los pacientes tratados con stent (18% vs 4,4%,  $p < 0,001$ ) (Mercado N *et al.*, 2005). En otro metaanálisis más reciente, Daemen *et al* (2008), en el seguimiento a 5 años, demuestra que los dos grupos son similares en lo que se refiere a mortalidad y MACCEs, sin embargo, se muestra, de nuevo, el mismo resultado de que el grupo de los tratados con stent, precisa más revascularizaciones repetidas.

Más recientemente Hlatky *et al.* (2009) publicaron un metaanálisis de 7812 datos individuales de pacientes de 10 ensayos clínicos randomizados para evaluar la efectividad del ICP con respecto a las características clínicas basales. En conjunto, la supervivencia a largo plazo de los dos grupos es similar, pero los pacientes con diabetes obtienen un beneficio estadísticamente significativo con el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, a pesar de que la supervivencia a largo plazo es mayor tras cirugía que tras ICP en los pacientes mayores, en los pacientes jóvenes ocurre lo contrario (edad menor de 55 años).

Otro estudio interesante es un ensayo no randomizado publicado por Hannan *et al.* (2005). Se basa en los registros cardiológicos de Nueva York (n=59314), con el fin de evaluar las tasas, en el seguimiento a tres años, de re-revascularización y muerte. El

hazard ratio para el riesgo de muerte a largo plazo tras cirugía en relación con ICP fue de 0,67 (0,59-0,77; IC 95%) para pacientes con enfermedad de tres vasos y descendente anterior, y de 1,05 (0,84-1,31; IC 95%) para pacientes con enfermedad de dos vasos, sin lesión de DA. Sin embargo, incongruentemente con otros estudios, las tasas de supervivencia ajustada a riesgo eran significativamente mayores en los pacientes tratados con cirugía vs ICP, en los dos grupos. Hemos de interpretar con prudencia estos resultados, porque las características clínicas basales eran diferentes en ambos grupos, además de la característica incontrolable de que la elección del tipo de tratamiento dependió del médico.

#### 1.2.5. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD.

En el ensayo randomizado BARI el coste del procedimiento de revascularización inicial resultó ser un 35% más bajo en los pacientes sometidos a ICP, pero esta diferencia se redujo al 5% tras 5 años de seguimiento, y ello debido a los procedimientos de nueva revascularización. Tras un seguimiento de 10-12 años, ya no existen diferencias económicas entre cirugía e ICP (Htlaky MA *et al.*, 2004). En el ensayo EAST, Weintraub (2000) publicó que el beneficio económico inicial del ICP se pierde por completo tras 8 años de seguimiento debido a los procedimientos de re-revascularización. En el ensayo ERACI, el coste acumulado a 3 años era superior en el grupo de cirugía que en el de stent.

En el ensayo MASS II, de nuevo se refleja que los procedimientos de nueva revascularización tras el ICP elevan el coste de este procedimiento hasta igualarlo al coste de la cirugía en el plazo de un año (Favarato D *et al.*, 2003). En el ensayo ARTS,

se demuestra que el stent obtiene los mismos beneficios que la cirugía en términos de mortalidad y de IAM, y un coste al año inferior en 2779 \$, que se reducen a 1798 \$ a los 3 años (Legrand VM *et al.*, 2004). En el seguimiento a 5 años, el ensayo ERACI II evidenció un coste superior con ICP que con cirugía (ICP 13584 \$ vs 11362 \$ con CABG,  $p$  0,04) (Rodríguez AE *et al.*, 2005).

En resumen, la mayoría de los estudios demuestran un coste inicial inferior del ICP, beneficio que se reduce en el seguimiento a largo plazo debido a la mayor necesidad de re-revascularizaciones que precisa este procedimiento.

#### 1.2.6. DIABETES COMO FACTOR DE RIESGO.

Los pacientes diabéticos presentan una forma de aterosclerosis más agresiva, y la supervivencia a largo plazo es peor tanto en los pacientes sometidos a ICP como a los revascularizados quirúrgicamente (West NE *et al.*, 2004; Thourani VH *et al.*, 1999; Niles NW *et al.*, 2001; Kip KE *et al.*, 1996).

Debido a un menor diámetro coronario, lesiones de mayor longitud, y mayores placas ateroscleróticas, los pacientes diabéticos presentan con más frecuencia enfermedad multivaso. Asimismo la tasa de reestenosis es superior en estos pacientes.

Los pacientes diabéticos con enfermedad multivaso tratados con cirugía presentan mayor tasa de supervivencia a largo plazo. El ensayo BARI evidenció que la tasa de mortalidad por todas las causas a 5 años en los pacientes diabéticos tratados con ICP era del 34,5%, frente a 19,4% en el grupo de los sometidos a cirugía ( $p$  0,0024). El

beneficio de la cirugía es aún superior en los pacientes tratados con Insulina (Detre KM *et al.*, 1999).

En la era del BMS, la ventaja de la cirugía en términos de supervivencia era menos significativa, a pesar de que el ICP se asocia a mayor necesidad de re-revascularización.

En un metaanálisis de los ensayos ARTS, ERACI II, MASS II y SoS, en el seguimiento a un año, la mortalidad de los pacientes diabéticos fue del 5,6% en el grupo del ICP frente a 3,5% en el grupo de CABG, sin alcanzar la significación estadística (Mercado N *et al.*, 2005).

#### 1.2.7. EVIDENCIA ACTUAL EN LA ERA DEL STENT FARMACOACTIVO.

La introducción en el mercado en el año 2002 de los stent farmacoactivos, permitió al ICP lograr una reducción significativa de la tasa de reestenosis (Babapulle MN *et al.*, 2004; Dauermann HL, 2006; Roiron C *et al.*, 2006).

En la práctica clínica cotidiana, este tipo de stent se usan en casos complejos como pacientes diabéticos, enfermedad multivaso u oclusiones totales crónicas, de modo que casi un 40% de los pacientes sometidos a ICP con DES tenían enfermedad multivaso.

A causa de esto, los ensayos clínicos mencionados tuvieron que incluir nuevas ramas para estos stent, así surge el ensayo ARTS II. Este ensayo evidencia que la mortalidad a un año es similar a la alcanzada por CABG. La necesidad de re-revascularización siguió siendo superior a pesar del DES en comparación con CABG. No obstante, demostraron ser superiores a los BMS en términos de MACCEs. El seguimiento a 3 años del ensayo ARTS II (Serruys PW *et al.*, 2007) evidenció la misma tendencia que al

año, con una tasa de MACCEs similares para CABG, y con una tasa de revascularización significativamente inferior.

El ensayo ERACI III, añade 225 DES al ensayo ERACI II (Rodríguez AE *et al.*, 2006). En el seguimiento a un año, los DES presentan menor tasa de MACCEs que la cirugía en el ERACI II (88% vs 80,5%;  $p$  0,038), igual que en relación con el grupo ICP de ERACI II (78%;  $p$  0,006). Sin embargo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de repetición de revascularización entre DES y CABG (91,2 vs 95,1%).

Recientemente, se publicaron muchos estudios observacionales comparando los resultados de CABG e ICP con DES (Daemen J *et al.*, 2007; Grüntzig A., 1978; 1979). Javaid A *et al.* (2007) en un estudio con 1680 pacientes (35% diabéticos), concluyó que existe una similar tasa de MACCEs en la subpoblación no diabética en comparación con la cirugía. Sin embargo existe mayor tasa de estos eventos en la subpoblación diabética (enfermedad de dos vasos, HR 2,29;  $p$  0,01; enfermedad de tres vasos, HR 2,9;  $p < 0,001$ ).

En un estudio mayor, con 17400 pacientes, Hannan EL *et al.* (2008) evidenció que tras 18 meses, la cirugía presenta menor tasa de mortalidad que el ICP con DES, tanto en enfermedad de dos vasos (tasa de supervivencia ajustada 96% vs 94,6%;  $p$  0,003) como en enfermedad de tres vasos (supervivencia de 94% vs 92,7%;  $p$  0,03). Sin embargo, se trata de un estudio observacional, del que no se puede eliminar la variable de confusión que supone el criterio del médico. Por ello hemos de esperar a los resultados de los ensayos randomizados para aclarar el manejo óptimo de los pacientes con enfermedad multivaso en la era de los DES.

### 1.2.8. ESTUDIO SYNTAX.

La relevancia de los ensayos clínicos comentados con anterioridad, que comparan el intervencionismo frente a la cirugía, es como mínimo discutible. No reflejan la realidad, tal vez porque solo el 2-12% de los pacientes estudiados inicialmente fueron reclutados, como resultado de los numerosos criterios de exclusión y desacuerdos entre los hemodinamistas y los cirujanos cardíacos (Hoffmann SN *et al.*, 2003).

En segundo lugar, los pacientes son heterogéneos en términos de severidad de la enfermedad coronaria y complejidad de las lesiones. Por ejemplo, un paciente con una lesión distal de tronco coronario izquierdo y una coronaria derecha ocluida se clasifica rutinariamente como enfermedad de tres vasos, como si fuese un paciente con tres lesiones focales en las tres coronarias principales. Sin embargo el primero supone un mayor desafío para el hemodinamista y tiene un pronóstico diferente.

Teniendo en consideración estos argumentos se realizó el estudio SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery). Éste es un ensayo clínico randomizado, prospectivo, multicéntrico e internacional (Serruys PW *et al.*, 2009). El objetivo del estudio es valorar cuál es la mejor opción terapéutica en los pacientes con enfermedad de tronco o trivascular *de novo* mediante la randomización de pacientes 1-1 a recibir tratamiento con CABG o ICP usando el stent liberador de paclitaxel TAXUS (Boston Scientific, Natick, MA, USA). Los pacientes son incluidos solamente si un equipo multidisciplinario médico-quirúrgico, determina que es posible una revascularización anatómicamente equivalente con ambos tratamientos. Los pacientes que sólo pueden recibir una de las opciones terapéuticas se incluyen en registros paralelos (CABG para pacientes no tratables mediante ICP, n=1077; ICP para

pacientes no tratables mediante CABG, n=198) se realizó un estudio de no inferioridad para el end point MACCE (todas las causas de muerte, ACV, IAM o revascularización). A un año, no existen diferencias significativas entre los dos grupos en muerte por todas las causas o IAM. Los ACV eran significativamente más frecuentes en el grupo de CABG ( $p$  0,003), mientras que la revascularización repetida fue significativamente más frecuente en el grupo de ICP ( $p < 0,001$ ) provocando un incremento significativo de la tasa de MACCE tras 12 meses y en la cohorte de la enfermedad de tres vasos. A un año, la diferencia entre tasas de MACCE entre intervencionismo y cirugía para la enfermedad de tronco coronario izquierdo o tres vasos fue del 5,5%. En este caso, el ICP no alcanza la no inferioridad respecto a la cirugía para esta población.

Para valorar la severidad de la enfermedad coronaria, Syntax usa un sistema propio que es el score Syntax (Sianos G *et al.*, 2005; Vagimigli M *et al.*, 2007; Ong AT *et al.*, 2006; Kappetein AP *et al.*, 2006). Valora no solo el número y la localización de las lesiones, sino la complejidad de cada lesión independientemente. El score Syntax se calcula usando un software que integra el número de lesiones con sus factores específicos basados en la cantidad de miocardio distal a la lesión, con el score de Leaman *et al.* (1981) y las características morfológicas de cada lesión (Sianos G *et al.*, 2005).

El desarrollo del score Syntax podría suponer una herramienta para elegir la estrategia terapéutica óptima en los pacientes con enfermedad de tres vasos así como de TCI. Aunque es un análisis exploratorio y generador de hipótesis, la evolución a un año fue estudiada en relación a terciles del score Syntax (Serruys PW *et al.*, 2009). Los resultados son que aquellos pacientes con un score Syntax bajo a pesar de la presencia de enfermedad de TCI o tres vasos, presentan una evolución semejante

entre ICP o CABG. Por ello, la elección de la terapéutica depende de características individuales del paciente, preferencias del paciente, y del criterio del médico. Los pacientes con un score intermedio, presentan mayor tasa de MACCe tras ICP que tras CABG (Serruys PW *et al.*, 2009; Banning AP *et al.*, 2009). Por tanto la elección del tratamiento dependerá de las características del paciente y la comorbilidad; sin embargo, el ICP se mantiene como una opción terapéutica válida para aquellos pacientes con enfermedad de TCI.

Finalmente, la tasa de MACCE en los pacientes con score altos (>33) es significativamente superior en ICP que CABG, debiendo considerar por ello, a este tipo de pacientes como candidatos a cirugía.

#### 1.2.9. ESTUDIO CARDIA.

El estudio CARDIA (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) es un ensayo clínico randomizado, prospectivo, multicéntrico e internacional. Su hipótesis es la no inferioridad del ICP con stent liberador de Sirolimus frente al tratamiento con cirugía (Hoffmann SN *et al.*, 2003). Los resultados preliminares a un año de evolución, mostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre CABG e ICP en lo que se refiere a la tasa de MACCE (muerte, IAM y ACV) (Kapur A., 2008). En el análisis individualizado de estas mismas variables tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, sí existen diferencias en lo que se refiere a la tasa de re-revascularización, superior en el grupo sometido a ICP. Estos resultados sugieren que el ICP podría ser una alternativa a la cirugía en determinados pacientes con diabetes y enfermedad multivaso.

#### 1.2.10. FUTUROS ESTUDIOS.

Actualmente se está desarrollando el ensayo clínico FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease). Se incluirá un total de 2000 pacientes, y se randomizarán en relación 1:1 a ser tratados con cirugía o stent múltiple, usando stent liberadores de sirolimus o paclitaxel. Se observan a los 30 días, 1 año, y anualmente hasta 5 años (Farkouth ME *et al.*, 2008).

## 1.3. CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA.

### 1.3.1. REVASCULARIZACIÓN ARTERIAL DE LA ENFERMEDAD CORONARIA.

La arteria mamaria interna (AMI) se ha usado para la revascularización miocárdica desde principios de los años 60 (Kolessov VI, 1967; Spencer Fc *et al.*, 1964). Sin embargo fue rápidamente sustituida por la vena safena debido a su mayor facilidad para obtención y versatilidad (Favaloro RG, 1968), y por ello se usó masivamente hasta las publicaciones de Loop *et al.* (1986) y Grondin *et al.* (1984). Ellos demostraron una clara mejoría de la supervivencia a largo plazo mediante el uso de AMI a la arteria descendente anterior, en comparación con los injertos de vena safena.

Desde entonces se usa rutinariamente la AMII anastomosada a la DA. Posteriormente surgió el interés por el uso de la arteria mamaria interna derecha (AMID) y otros conductos arteriales (arteria radial, gastroepiploica o arteria epigástrica inferior) como injertos coronarios.

La arteria radial se usó por primera vez como injerto coronario por Carpentier en 1971 (Carpentier A *et al.*, 1973). Los resultados iniciales fueron decepcionantes, por ello no siguió usándose rutinariamente. Sin embargo, posteriormente se recuperó su uso debido a las publicaciones de Acar, quien mediante modificaciones técnicas lograba una mejoría en los resultados (Acar C. *et al.*, 1992). Llegó a convertirse en un injerto usado rutinariamente en algunas instituciones.

A principios de los 90 comenzó a usarse la arteria epigástrica inferior (Perrault LP, *et al.*, 1993). Aunque la permeabilidad del injerto era aceptable (80%), su uso no se extendió mucho debido a su escasa longitud y dificultad de obtención (Buche M *et al.*, 1992; Suma H *et al.*, 1987).

El uso de la arteria gastroepiploica derecha se publicó por primera vez en 1987 por Suma (1987) y Pym (1987). En los años subsiguientes su uso fue extendiéndose hasta convertirse en el tercer injerto arterial en combinación con el uso de doble mamaria. Su uso se limita por la dificultad de obtención y el vasoespasmo (Grandjean JG *et al.*, 1994).

La superioridad de la AMII anastomosada a la DA animó a muchos equipos quirúrgicos a usar la AMID para otros territorios (Taggart DP., 2001, 2002; Lytle BW *et al.*, 2004; Buxton BF, *et al.*, 1998; Burfeind WR, *et al.*, 2004; Endo M, *et al.*, 2001; Rizzoli G, *et al.*, 2002). Inicialmente los resultados de la doble mamaria fueron controvertidos. Sergeant *et al.* (1997) no encontraron diferencias entre la doble y la simple mamaria en los que se refiere a supervivencia y recurrencia de angina. Sin embargo muchos otros grupos encontraron una clara ventaja de la doble mamaria en lo que se refiere a supervivencia y tiempo libre de reintervención (Buxton BF, *et al.*, 1998; Pick AW, *et al.*, 1997; Lytle BW, *et al.*, 1999). Esta evidencia se corroboró en 2004 con un seguimiento a largo plazo de 20 años (Lytle BW, 2004). La dificultad en la obtención de la doble mamaria, así como el aumento de riesgo de complicaciones esternales, hace que algunos cirujanos sean reticentes a su uso. Según la sociedad de cirujanos torácicos, la doble mamaria sólo se usó en al 2,8% de los pacientes coronarios durante 2002 y 2004 (Desai ND & Fremes SE, 2007; Savage EB, *et al.*, 2007). Sólo el 15% de los cirujanos de Reino Unido usaron más de un injerto arterial para los procedimientos de revascularización coronaria de primera vez entre 1999 y 2000 (Catarino PA *et al.*, 2002).

En lo que se refiere a la revascularización con doble mamaria y un tercer injerto arterial, inicialmente se usó preferiblemente la arteria gastroepiploica derecha (Pevni D, *et al.*, 2005). El uso de los injertos arteriales se extendió también por el empleo de las

anastomosis secuenciales (Sauvage LR, *et al.*, 1986; Kamath ML, *et al.*, 1985; Tector AJ, *et al.*, 1984), de modo que así se consiguen revascularizar tres vasos con una doble mamaria. Tector *et al.* (1994) extendieron esta técnica de revascularización completamente arterial, especialmente en pacientes jóvenes y en aquellos con la aorta ascendente muy calcificada. Hoy en día el uso de injertos arteriales sigue aumentando.

### 1.3.2. PRONÓSTICO DE LOS INJERTOS.

#### 1.3.2.1. INJERTOS VENOSOS.

La oclusión precoz de un bypass usando un injerto de vena safena ocurre hasta en un 12% de los casos dentro del primer mes tras la cirugía (Motwani JC & Topol EJ, 1998; Glodman S, *et al.*, 1988; Bourassa MG, 1991; Fitzgibbon GM, *et al.*, 1996), y en un 15% dentro del primer año (Motwani JC & Topol EJ, 1998; Perrault LP, *et al.*, 2004; Caños DA, *et al.*, 2004). El fallo precoz de estos injertos se debe principalmente a lesiones ostiales o proximales (Caños DA, *et al.*, 2004). Entre el primer y sexto año tras la cirugía, la tasa de oclusión de los injertos de safena es de 1-2% por año, y se incrementa a un 4-5% por año en los 5 siguientes años. Sólo un 50-60% de los injertos de safena están permeables a los 10 años de la cirugía, de los cuales sólo la mitad están intactos angiográficamente (Motwani JC & Topol EJ, 1998; Sabik JF 3<sup>o</sup>, *et al.*, 2005; Bourassa MG, *et al.*, 1985). En correlación clínica, hasta un 20% de los pacientes sufren angina recurrente en el primer año tras la cirugía, aumentando un 4% por año durante los siguientes 5 años (Motwani JC & Topol, 1998; Stanley JC, *et al.*, 1973; Manabe S & Sunamori M, 2006; Glodman S, *et al.*, 1988; Bourassa MG, 1991; Fitzgibbon GM, *et al.*, 1996; Perrault LP, *et al.*, 2004; Caños DA, *et al.*, 2004; Sabik JF 3<sup>o</sup>, *et al.*, 2005; Bourassa MG, *et al.*, 1985; Cameron AA, *et al.*, 1995).

La afectación de los injertos de safena puede resumirse en tres tipos de proceso: trombosis, hiperplasia intimal y aterosclerosis (Motwani JC & Topol EJ, 1998; Peykar, *et al.*, 2004). La trombosis ocurre sobre todo dentro del primer mes tras la cirugía y suele deberse a bajo flujo, mala técnica quirúrgica o trauma endotelial durante su disección (Simionescu M, *et al.*, 1976; Cox JL, *et al.*, 1991; Verrier ED & Boyle EM, 1996; Nachman RL & Silverstein R, 1993). Las características protrombóticas de la vena safena contribuyen a la trombosis (Motwani JC & Topol EJ, 1998). La hiperplasia neointimal ocurre dentro del primer año tras la cirugía, y no se conoce el mecanismo exacto, pero se postulan los siguientes: efecto de la alta presión arterial sobre el endotelio de una vena (Boerboom LE, *et al.*, 1990), bajo flujo (Allaire E & Clones AW, 1997; Grondin CM, *et al.*, 1971; LoGerfo FW, *et al.*, 1979), flujo turbulento debido a un fenómeno de mismatch en la compliancia (Clark RE, *et al.*, 1976), daño isquémico debido a la pérdida de los vasa vasorum (Karayannacos PE *et al.*, 1978) y progresión de la fibrosis medial preexistente así como hipertrofia de las células musculares lisas (Stanley JC *et al.*, 1973). La aterosclerosis ocurre más tardíamente, con o sin trombosis. Esta aterosclerosis se caracteriza por un acúmulo más rápido de células espumosas e inflamatorias, que el observado en la aterosclerosis arterial (Cox JL *et al.*, 1991; Motwani JC & Topol EJ, 1998). Estos hallazgos recuerdan a la aterosclerosis mediada inmunológicamente, lo cual sugiere un posible mecanismo inmunológico en su desarrollo (Ratliff NB & Myles JL, 1989; Brody JI, *et al.*, 1989). Asimismo, en los injertos de vena safena, se observa que la lipólisis es más lenta, la captación de lípidos más rápida, y la síntesis lipídica más activa (Larson RM *et al.*, 1974; Shafi S *et al.*, 1987; Blankenhorn DH *et al.*, 1987).

La degeneración aterosclerótica de los injertos de vena safena hace que se necesite repetir la revascularización de los pacientes bien mediante cirugía o ICP hasta en un 4% de los pacientes en los primeros 5 años, un 19% dentro de los 10 años, y un 31%

en los 12 primeros años (Motwani JC & Topol EJ, 1998; Weintraub WS *et al.*, 1984). Estos procedimientos de re-revascularización tienen un riesgo muy elevado debido a la posibilidad de embolización distal del material aterosclerótico de la vena safena, que es más friable de lo habitual (Flitzgibbon GM *et al.*, 1996; Loop FD *et al.*, 1990; Cameron A *et al.*, 1988; Lefkovits J *et al.*, 1995). Es a partir de los 3 años cuando aumenta significativamente la probabilidad de que esto ocurra (Sdringola S *et al.*, 2001). Los procedimientos de ICP sobre injertos de vena safena presentan una tasa más alta de reestenosis que sobre una arteria nativa. La decisión terapéutica para el fallo de los injertos de safena es difícil y poco satisfactoria en cualquier caso.

#### 1.3.2.2. INJERTOS ARTERIALES.

La permeabilidad a corto y largo plazo de los injertos arteriales es superior a la de los injertos venosos. No obstante presenta gran variabilidad en función del tipo de conducto empleado, el vaso tratado y el grado de lesión así como el diámetro del mismo.

Así mismo, juegan un papel crucial factores sistémicos como la diabetes o la insuficiencia renal. Pero en general, la degeneración aterosclerótica de los injertos arteriales es muy rara. Al contrario que las venas, tienen la capacidad de remodelarse y adaptarse a las necesidades de flujo, normalizando así el stress mecánico de la pared (Fukui S *et al.*, 2007; Girerd X *et al.*, 1996).

La AMI presenta una permeabilidad superior al 90% a los 10 años. Esta supervivencia depende mucho del grado de obstrucción de la coronaria nativa; en el caso de las venas no. La permeabilidad de la AMI es superior a la de la vena safena para lesiones de la DA, Cx e IVP. Sin embargo no lo es para lesiones de la CD si sólo existe una

estenosis media en este vaso. La influencia del grado de estenosis en la supervivencia del injerto pierde importancia a lo largo del tiempo, de modo que a los 10 años la permeabilidad de la AMI es superior a la de la vena para cualquier grado de lesión (Sabik JF 3° *et al.*, 2005). La reducción de la permeabilidad del injerto arterial ante grados poco avanzados de estenosis, se debe al espasmo del vaso ante un flujo preservado en la coronaria nativa frente al que no puede competir.

También tiene una gran influencia en la permeabilidad del injerto el territorio a revascularizar. De modo que la mayor permeabilidad del injerto se da en la anastomosis a la DA seguido de la CX. (Dion R *et al.*, 2000; Tatoulis J *et al.*, 2004), presentando una permeabilidad superior al 90% a los 5 años. Ésta es inferior al 90% si se anastomosa a la CD o arterias marginales (Park D-W *et al.*, 2006). Por el contrario la supervivencia de los injertos de safena o de arteria radial, no depende del vaso revascularizado (Manabe S & Sunamori M, 2006; Dion R *et al.*, 2000; Tatoulis J *et al.*, 2004).

Por último, existen diferencias en el conducto empleado, de modo que la AMII es el injerto con mayor permeabilidad (96-100%). Cualquiera de los demás injertos arteriales es superior a la vena safena (Manabe S & Sunamori M, 2006; Mussa S *et al.*, 2005).

En lo que se refiere a los factores sistémicos, Sabik *et al.* (2005) demostraron que la diabetes es un factor independiente de riesgo para la oclusión tardía tanto de la vena safena como de la AMI. Sin embargo el grupo de Buxton niega que la diabetes sea un predictor de mal pronóstico en la supervivencia de la AMI (Shah PJ *et al.*, 2004). Por otro lado, el ensayo BARI mostró que la supervivencia a 10 años de los pacientes diabéticos tratados con un injerto arterial, al menos, es superior a la de los tratados con un injerto venoso (64,3% vs 39,4%;  $p < 0,01$ ) (BARI Investigators, 2007). Por ello,

la diabetes no debe ser una contraindicación para el uso de injertos arteriales sino un motivo (Wendler O *et al.*, 2001).

### 1.3.3. INDICACIONES PARA LA REVASCULARIZACIÓN ARTERIAL COMPLETA.

Las indicaciones de revascularización arterial completa son las mismas que las de la revascularización miocárdica (Tagle KA *et al.*, 2004). En resumen, la revascularización quirúrgica conlleva un beneficio en la enfermedad coronaria multivaso y enfermedad del TCI, sobre todo en los casos con depresión de la función sistólica.

Debido a la mayor durabilidad de los injertos arteriales, sobre todo en los pacientes más jóvenes, debería usarse como técnica de elección (Lytle BW *et al.*, 2004; Endo M *et al.*, 2001; Grandjean JG *et al.*, 1996). La revascularización arterial en los pacientes mayores también es útil, sobre todo por reducir la tasa de ACV en cirugía coronaria, así como por disminuir la tasa de angina recurrente sin aumentar el riesgo quirúrgico (Muneretto C *et al.*, 2003). La cirugía sin bomba, y usando injertos arteriales, elimina por completo la manipulación de la aorta, incluso para pacientes con enfermedad de tres vasos, logrando así una reducción importante de ACV en pacientes de alto riesgo (Kim KB *et al.*, 2002; Lev-ran O *et al.*, 2005; Matsuura K *et al.*, 2001).

### 1.3.4. RESULTADOS.

La superioridad de la cirugía frente al intervencionismo, en lo que se refiere al desarrollo de MACCEs, ha sido demostrada en múltiples ocasiones, sin lugar a dudas (Serruys PW *et al.*, 2005). El último metaanálisis de 4 ensayos clínicos con un seguimiento a 5 años, demostró una efectividad similar entre cirugía e ICP con

respecto a muerte, ACV, e IAM, aunque la cirugía presenta menor necesidad de repetir la revascularización (Daemen J *et al.*, 2008). Sin embargo, en 4 de los ensayos clínicos se usaron exclusivamente stents convencionales. Los resultados a día de hoy de ensayos actuales que comparan la cirugía frente a los stent farmacoactivos (SYNTAX o CARDIA), arrojaron resultados similares (Serruys PW *et al.*, 2009; Kapur A *et al.*, 2005). El estudio SYNTAX compara 1800 enfermos con enfermedad de tres vasos o de TCI, mientras que el CARDIA estudia sobre 510 pacientes con diabetes y enfermedad coronaria excluyendo enfermedad de TCI, que fueron tratados bien con cirugía o con stent farmacoactivos. Los estudios encontraron tasas similares de muerte e IAM entre los dos grupos a un año, aunque la cirugía presenta menor necesidad de revascularización, pero un mayor índice de ACVs. La cuestión fundamental es saber si, y en quien, la cirugía revascularizadora completamente arterial conlleva un beneficio sobre la cirugía convencional medido en términos de supervivencia y ausencia de MACCE.

#### 1.3.5. SUPERVIVENCIA: DOBLE MAMARIA VS ÚNICA.

No hay ensayos clínicos randomizados que comparen la supervivencia y el desarrollo de MACCE entre el uso de doble mamaria y el de una sola mamaria. No obstante se han realizado múltiples estudios observacionales (Taggart DP *et al.*, 2001; Lytle BW *et al.*, 2004; Buxton FD *et al.*, 1998; Burfeind WR Jr *et al.*, 2004; Endo M *et al.*, 2001; Rizzoli G *et al.*, 2002; Taggart DP, 2002). Cuando la doble mamaria se anastomosa a arterias del corazón izquierdo, se obtienen claros beneficios de supervivencia (Buxton BF *et al.*, 2000). Este beneficio se pierde si las arterias se usan como injerto libre anastomosado a la aorta (el riesgo de fallo del injerto se duplica), o se anastomosa a la coronaria derecha (83% de permeabilidad frente al 90-95% en el corazón izquierdo a

82 meses (Lytle BW *et al.*, 1999; Tatoulis J *et al.*, 2004; Calafiore AM *et al.*, 2000; Calafiore AM *et al.*, 2002; Buxton BF *et al.*, 2000; Verhest R *et al.*, 1996)). Schmidt *et al.* (1997) publicaron que la supervivencia es superior al 93% cuando la doble mamaria se conecta al corazón izquierdo tras 9,6 años de seguimiento, frente a un 70% si se conecta al corazón derecho (mamaria derecha a CD y AMII a DA). Endo *et al.* (2001) demostraron una reducción de MACCe en una subpoblación de pacientes en que se usa doble mamaria y tienen una FE superior al 40% y edad inferior a 71 años. La Cleveland Clinic mostró que existe un beneficio de la doble mamaria independientemente de la función ventricular o de los FRCV, aunque dicho beneficio es máximo en los pacientes más jóvenes (Lytle BW *et al.*, 2004).

#### 1.3.6. SUPERVIVENCIA DE LA REVASCULARIZACIÓN COMPLETAMENTE ARTERIAL.

Existen numerosas publicaciones de centros independientes, dos ensayos clínicos randomizados, y muchos análisis multicentro (n=71470), que demuestran que no existe un incremento del riesgo postoperatorio precoz (Baskett RJ *et al.*, 2006; Esaki J *et al.*, 2007; Damgaard S *et al.*, 2008; Muneretto C *et al.*, 2003; Légaré JF *et al.*, 2007; Nishida H *et al.*, 2005) ante la revascularización completamente arterial. La mortalidad precoz depende fundamentalmente del perfil de riesgo de los pacientes. Incluso hay estudios que muestran una pequeña reducción de la mortalidad intrahospitalaria (Baskett RJ *et al.*, 2006; Esaki J *et al.*, 2007; Damgaard S *et al.*, 2008; Muneretto C *et al.*, 2003; Légaré JF *et al.*, 2007; Nishida H *et al.*, 2005), de modo que se reduce la mortalidad esperada de un 2,34% (según Euroscore) a un 2,04% de mortalidad observada, mientras que la cirugía convencional no logra esa reducción (Baskett RJ *et al.*, 2006).

Además, la supervivencia a medio y largo plazo es superior tras la revascularización completamente arterial, con una supervivencia a 5 años del 91-96% (Suma H *et al.*, 2007; Nishida H *et al.*, 2001; Grandjean JG *et al.*, 1996), y una tasa de libertad de muerte cardiológica del 87-94% (Suma H *et al.*, 2007; Tavilla G *et al.*, 2004; Veeger NJ *et al.*, 2008). Tatoulis y Buxton (1999) publicaron una tasa de supervivencia a 5 años del 94% en 3220 pacientes que fueron tratados con revascularización completamente arterial. La libertad de muerte cardiológica a 9 años, en los pacientes más jóvenes (edad media de 56 años), elevó la supervivencia a 97,6% (Formica F *et al.*, 2004). Calafiore *et al.* (1996) publicaron que la supervivencia libre de eventos a 42 meses era significativamente superior con la revascularización completamente arterial que con la convencional (94% vs 86%,  $p < 0,01$ ).

A pesar de estos resultados positivos de la revascularización arterial existe todavía la controversia acerca del valor del injerto arterial en el territorio derecho. La permeabilidad del injerto arterial anastomosado a este vaso es inferior a la del corazón izquierdo (Sabik JF 3<sup>o</sup> *et al.*, 2005; Tatoulis J *et al.*, 2004; Shah PJ *et al.*, 2004). Guru *et al.* (2006) no encontraron diferencias significativas entre el uso de dos o de tres injertos arteriales medido en términos de muerte tardía, re-revascularización y reingreso cardiológico. La arteria gastroepiploica derecha anastomosada al territorio de la CD (en combinación con doble mamaria en el territorio izquierdo), no elevó el beneficio en comparación con la vena safena en términos de supervivencia a medio plazo y angina recurrente (Pevni D *et al.*, 2005; Esaki J *et al.*, 2007; Lev-Ran O *et al.*, 2003). Pevni *et al.* (2005) compararon la doble mamaria en territorio izquierdo con AMID independiente a la CD, vena safena y arteria gastroepiploica derecha, y sin bypass, mostrando resultados similares en términos de supervivencia a 6 años (88%, 87%, 89,5%, y 85,5%, respectivamente) y recurrencia de la angina (10,8%, 6,3%, 10,6%, y 9,5% respectivamente).

En lo que respecta al desarrollo de MACCEs, un ensayo clínico randomizado reveló una superioridad significativa de la revascularización completamente arterial en lo que se refiere a la ausencia de desarrollo de MACCE a 12 meses, con respecto a la revascularización convencional (96% vs 64%) (Muneretto C *et al.*, 2003). La ausencia de MACCE a largo plazo ha sido de 76% y 78% a 7 y 12 años de seguimiento respectivamente (Esaki J *et al.*, 2007; Tavilla G *et al.*, 2004; Veeger NJ *et al.*, 2008; Formica F *et al.*, 2004). Este efecto beneficioso se acentúa aún más en los pacientes más jóvenes. La tasa de ausencia de MACCE en individuos menores de 65 años es de un 82,6% a 12 años, lo cual significa un incremento de 3,4 veces respecto a los mayores de 65 años (65,8%) (Veeger NJ *et al.*, 2008). Asimismo, el grupo Toronto encontró que los pacientes que reciben dos o tres injertos arteriales presentan una tasa significativamente inferior de reingreso cardiológico o MACCEs, en comparación con aquellos que reciben un único injerto (Guru V *et al.*, 2006).

Por el contrario, Sergeant *et al.* (1998) hallaron que el uso de más de un injerto arterial no supone un incremento del beneficio en la ausencia de IAM a 1 mes y 10 años (97% y 86%, respectivamente). Légaré *et al.* (2007) publicaron que el beneficio de la revascularización completamente arterial se anula si ajustamos al riesgo. No obstante, esta técnica si parece relacionarse con una mejoría en el pronóstico, con lo cual, dados los efectos beneficiosos en términos de supervivencia y ausencia de MACCEs, estimula el desarrollo de futuros ensayos clínicos prospectivos con cohortes más grandes y más tiempo de seguimiento.

En conclusión, la revascularización completamente arterial es una técnica que puede ser aplicada a todos los pacientes sin un incremento de morbilidad y mortalidad, y debería ser considerada especialmente en aquellos pacientes jóvenes y aquellos con placas de ateroma en la aorta ascendente.

## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO.**

## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO.**

- Creemos que el intervencionismo coronario percutáneo con implante de stent supone un factor de riesgo independiente para aquellos pacientes sometidos a todo tipo de cirugía cardíaca con posterioridad.
- Suponemos que la implicación pronóstica del intervencionismo coronario percutáneo con implante de stent varía en función del tiempo que haya transcurrido entre este procedimiento y la cirugía cardíaca.
- Creemos que los pacientes portadores de un stent farmacoactivo que posteriormente son sometidos a cirugía cardíaca, presentan un peor pronóstico en el curso postoperatorio que aquellos pacientes portadores de un stent convencional.

### **III. OBJETIVOS**

### III. OBJETIVOS.

- Demostrar que los pacientes portadores de un stent coronario que posteriormente son sometidos a cualquier tipo de cirugía cardíaca, presentan mayor tasa de complicaciones y mortalidad que aquellos pacientes intervenidos de cirugía cardíaca *de novo*, analizando todos los factores coexistentes que pudiesen influir en el pronóstico.
- Determinar si el tiempo transcurrido entre el implante del último stent y la cirugía cardíaca tiene implicaciones pronósticas en el curso postoperatorio de estos pacientes.
- Analizar si existen diferencias pronósticas en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca y portadores de stent coronarios en función del tipo de stent (farmacoactivo vs no farmacoactivo).

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS.**

## **IV. MATERIAL Y METODOS.**

### **4.1. PROTOCOLO DE ESTUDIO.**

Se realiza un estudio ambispectivo con una cohorte de pacientes incluidos desde enero de 2004 a Diciembre de 2009, en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, España. La cohorte comprende 200 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

Del total de 200 pacientes, 100 corresponden a todos los pacientes intervenidos en este plazo de tiempo en el Servicio de Cirugía Cardíaca del CHUS portadores de un stent coronario. Los otros 100 pacientes son seleccionados aleatoriamente del total de pacientes intervenidos en nuestro servicio en el transcurso de estos 5 años.

Se incluyen no sólo pacientes con coronariopatía, sino también con patología valvular y mixta en ambos grupos.

### **4.2. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.**

#### **4.2.1. TÉCNICA ANESTÉSICA Y MONITORIZACIÓN.**

Los pacientes con patología coronaria fueron premedicados con 1 mg de morfina/10 Kg de peso (Morfina 1% Serra Palies S.A.), 5 mg de diazepam (Valium Almirall), 1 mg de escopolamina (Escopolamina Braun, Braun, España) administrados por vía intramuscular y 5 mg de Nitroglicerina transdérmica en forma de parches (Minitran 5, 3M, España) una hora antes de la inducción anestésica.

Los pacientes con patología valvular fueron premedicados con 100 mcg/Kg de morfina (Morfina Serra Palies S.A., España, 5 mg de diazepam (Valium Almirall), 1 mg. de

escopolamina (Escopolamina Braun, Braun, España) administrados por vía intramuscular.

Los sujetos fueron monitorizados en quirófano mediante EKG de 5 derivaciones, pulsioximetría y medida de la presión arterial mediante esfigmomanometría. Se canula una vena periférica con un catéter nº 16 (Abocath-T venisystems, abbott, Ireland) y la arteria radial con un catéter nº18 (Arrow Internacional Radial Artery Catheterization set, Arroz, USA).

Posteriormente se procede a la inducción anestésica con 1 mg de midazolam (Dormicum, Roche Farma, España), 0,7mcg/Kg/min de remifentanilo (Ultiva, Glaxo-Smith-kline, España), un bolo de 0,1 mg/Kg de bromuro de vecuronio (Norcurón, Organon; España), y Sevofluorane inhalado al 2% con oxígeno (Sevorane; Abbot, España).

Seguidamente se procede a la intubación orotraqueal manteniendo parámetros de ventilación estándar con un volumen corriente de 8-10 ml/Kg, tiempo inspiratorio del 33%, frecuencia de 10-12 ciclos/min. para un CO<sub>2</sub> espiratorio de 32-38 mmHg. La anestesia se mantiene con Sevofluorane en una FIO<sub>2</sub> del 40-60% y una perfusión intermitente de remifentanilo de 0,2-0,6 mcg/Kg/min.

Tras la inducción anestésica, en los casos en que nos interesa medir la presión pulmonar, la presión en cuña y el gasto cardíaco, se insertó un catéter de Swan-Ganz revestido con Heparina (Opti-Q, Abbott-Critical Care System, Abbott, USA), a través de la vena yugular interna derecha dotado de un dispositivo para medida de presiones, gasto cardíaco por medida de termodilución desde resistencia eléctrica y saturación venosa mixta mediante espectrofotometría. El catéter fue conectado a un monitor de gasto continuo y saturación venosa mixta (Q2 CCO/SvO<sub>2</sub> Computer, Abbott Laboratorios, USA).

Durante la intervención se monitorizó la presión arterial sistémica, pulmonar y venosa central, pulsioximetría, electrocardiograma de 5 derivaciones, temperatura esofágica y uretral y parámetros ventilatorios, todos ellos a través de un dispositivo estándar de anestesia (Datex Ohmeda Aestiva 3000; Datex ohemda Instrumentarium Corp, Finland)

#### 4.2.2. CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.

Todos los pacientes sometidos a CEC fueron intervenidos del modo habitual, alcanzando hipotermia ligera entre 32 y 33 °C y paro electromecánico del corazón mediante pinzamiento aórtico y administración de solución cardiopléjica.

Se usó una máquina de CEC (Stockert SIII, Germany) dotada de bomba centrífuga (Stockert SCP Revolution, Germany) a la que se acopla un intercambiador de calor (Stockert SIII, Germany). Previo a la conexión de CEC se procedió a heparinizar a los pacientes con 3 mg/Kg de heparina sódica (Heparina Rovi, España) manteniendo durante el procedimiento un ACT superior a 300 segundos (Hemotec ACT III, INC Medtronic, USA). Se administran 2 unidades de ácido E-amino caproico. Finalizada la CEC se revierte la heparina con protamina (Protamina Rovi, Rovi, S.A., España).

Se usa un oxigenador de membrana (Dideco Avant 903D, Italia) cebando el circuito a base de ringer lactato (Ringer lactato Braun, Braun, España), 0,5 mg/Kg de manitol, (Manitol Braun 20%, Braun, España), 100 ml de bicarbonato de sodio 1 molar (Venofusín, Fresenius Kabi, España) y 0,5 mg/Kg de heparina sódica (Heparina Rovi, Rovi, S.A., España). Durante el procedimiento se mantiene una presión parcial de oxígeno en sangre arterial entre 200 y 300 mmHg.

#### 4.2.3. PROTECCIÓN MIOCÁRDICA.

En todos los pacientes sometidos a CEC se procedió a paro electromecánico del corazón mediante pinzamiento aórtico y administración de 400-600 ml de solución cardiopléjica hipercalémica a 3°C preparada por la perfusionista y compuesta por: 47 mEq de ClK, 25 mg de bicarbonato de sodio, 18,5 ml de bicarbonato de lidocaína al 2 % y 5 mg de NTG (Solinitrina, Berenguer Infale, Germany) diluídos en sangre del paciente a 33°C en relación 4/1.

Se administra una dosis única de cardioplejia caliente a 37 °C antes de la reperfusión (Cardioplejia Braun, Braun, España).

#### 4.2.4. CUIDADOS CRÍTICOS POSTOPERATORIOS.

Finalizada la intervención quirúrgica los pacientes son trasladados a la Unidad de Reanimación, donde permanecen sedados con 0,5 ml/hr de propofol (Propofol Lipuro, Braun, España), morfina (Morfina 1% Serra Palies S.A., España) y midazolam (Dormicum, Roche farma, España), administrados según necesidad. Los pacientes permanecen intubados y conectados a un respirador mecánico (Servo Screen 390, Siemens, Germany) en modo SIMV entre 6-10 ml/Kg a una frecuencia respiratoria de 12 rpm, PEEP entre 5-7 cm de H<sub>2</sub>O, con un trigger entre -1 y 1 cm de H<sub>2</sub>O, y con una FiO<sub>2</sub> ajustada según gasometría arterial. El tiempo de ventilación mecánica varía en función de las necesidades y situación clínica del enfermo. Este parámetro fue medido en nuestro estudio. Una vez alcanzada la estabilidad respiratoria, y hemodinámica se procede a la extubación. No obstante se mantiene una monitorización de parámetros hemodinámicos y respiratorios en dicha unidad de un promedio de 24 hr, incluido

control radiográfico y electrocardiográfico, tras las cuales son trasladados a Unidad de Hospitalización.

### **4.3. RECOGIDA DE VARIABLES.**

De cada paciente sometido a Cirugía Cardíaca se recogen variables preoperatorias, operatorias y postoperatorias.

Para identificar a todos los pacientes intervenidos con stent coronario previo, se realiza un cruce entre una base de datos que incluye a todos los pacientes a los que se ha realizado un ICP en la Unidad de Hemodinámica del Servicio de Cardiología del CHUS entre los años 2004 y 2009, y otra base de datos compuesta por todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Se obtiene así un listado de 100 pacientes intervenidos con stent previo, y otro listado de 100 pacientes sin stent, resultado de un muestreo aleatorizado a partir de una base de datos que resume todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el citado servicio.

De cada paciente se recogen en primer lugar variables epidemiológicas como nombre, nº de historia, edad y sexo. A continuación se recogen las variables:

- Factores de riesgo cardiovascular: a) tabaquismo: se clasifican los pacientes en tres grupos que son; no fumador, exfumador (aquel que haya abandonado el hábito tabáquico voluntariamente antes del evento cardiológico), o fumador activo (aquel que haya mantenido el hábito tabáquico hasta la fecha del ingreso); b) dislipemia: se clasifican los pacientes en dos grupos según estén diagnosticados de hiperlipemia (tratada o no) o no; c) diabetes: se estratifican los pacientes en cuatro grupos posibles que son: no diabéticos (cifras de

- glucemia en ayunas inferiores a 110), diabéticos a tratamiento con dieta, diabéticos a tratamiento con antidiabéticos orales y diabéticos a tratamiento con insulina; d) hipertensión arterial: se clasifican los pacientes en dos grupos según sean hipertensos o no (cifra límite de tensión arterial: 140/90 mmHg y 130/85 mmHg en el caso de pacientes diabéticos).
- Obesidad: se clasifican los pacientes en dos grupos según el IMC sea superior a 30Kg/m<sup>2</sup> o no. No se considera el grado de sobrepeso (IMC entre 25 y 30 Kg/m<sup>2</sup>) como factor de riesgo al igual que la mayoría de escalas de riesgo.
  - Marcapasos: se divide a los pacientes en dos grupos según sean portadores de un sistema de estimulación definitivo endo o extracavitario vs aquellos que no portan estos dispositivos.
  - Arteriopatía periférica: se clasifica a los pacientes en dos grupos según presenten este antecedente o no. Ello incluye desde la clínica de claudicación intermitente, la estenosis significativa de troncos supraaórticos (>70%), hasta las intervenciones por este motivo (revascularización quirúrgica, procedimientos percutáneos o amputación)
  - Estatinas: se clasifica a los pacientes en dos grupos según estuviesen tratados con estatinas previamente a la intervención o no.
  - Fibrilación auricular preoperatoria: se clasifica a los pacientes en dos posibles grupos según presenten FA o no.
  - Angina: se clasifica a los pacientes en tres grupos: un primer grupo formado por aquellos que no presentan angina, aquellos con angina estable (aquella que no se ha modificado en intensidad en el último mes, o que no se ha presentado

- en las últimas 48 hr) y los pacientes con angina inestable (la de presentación en las últimas 48 hr o que ha modificado su intensidad en el último mes).
- Numero de stent: solamente aplicable para los pacientes con stent coronario. Se cuantifica el número total de stent coronarios que porta el paciente, obteniendo así una variable cuantitativa discreta.
  - Fecha de stent: se registra para cada paciente la fecha en la que se implantó el último stent. Con esta fecha y la fecha de la intervención se obtuvo la variable cuantitativa discreta "días desde último stent". Se registra esta fecha aunque se haya implantado más de un stent, de modo que realmente esta variable se refiere al tiempo transcurrido desde el último procedimiento de revascularización mediante ICP.
  - Localización del stent: de cada vaso se clasifica a los pacientes según tenga stent o no en dicho vaso.
  - Tipo de stent: se clasifica a los pacientes en dos grupos según el stent sea farmacoactivo o no farmacoactivo.
  - Lesiones coronarias: de cada vaso se distinguen a los pacientes según presenten lesión significativa (>70% de la luz del vaso) o no.
  - Fracción de eyección: se cuantifica para cada paciente el porcentaje de fracción de eyección preoperatorio correspondiente.
  - Creatinina preoperatoria: se evalúa la función renal del paciente según el nivel de creatinina preoperatoria en mg/dl, obteniendo así una variable cuantitativa continua.
  - Colesterol y triglicéridos: se registra el valor de los niveles plasmáticos en mg/dl.

- Lecho distal al stent: se clasifican a los pacientes en tres grupos: no posible realizar la anastomosis por mal lecho, un segundo grupo con lecho inferior a 2 mm, y un tercer grupo compuesto por aquellos pacientes con buen lecho distal (>2mm). Este análisis se efectúa por un cardiólogo intervencionista independiente.
- Situación actual del stent: para esta variable, se distingue y se clasifica a los pacientes según tres posibles situaciones: stent permeable, estenótico (lesión significativa del stent mayor del 70%), y ocluido.
- Tiempo sin antiagregación: se contabiliza el número de días desde que se suspendió el tratamiento antiagregante hasta la cirugía.
- Euroscore: se calcula el valor de este indicador de riesgo para cada paciente. Este indicador incluye las variables: edad, sexo, enfermedad pulmonar crónica, arteriopatía extracardíaca, cirugía cardíaca previa, insuficiencia renal, endocarditis activa, situación preoperatoria crítica, angina inestable, FEVI, IAM reciente, presión sistólica pulmonar >60 mmHg, emergencia, cirugía distinta a coronaria aislada, cirugía sobre la aorta torácica y ruptura septal post-infarto. Se tiene en cuenta el valor logístico.
- Fecha de la intervención. Se registra para cada paciente la fecha de la intervención quirúrgica.
- Nivel de prioridad de la cirugía. Se divide a los pacientes en tres grupos en esta variable: electiva, urgente (aquella cirugía que se realiza en el mismo ingreso) o emergente (aquella cirugía que se realiza antes del siguiente día laborable).
- Bypass a zona de stent: se clasifica a los pacientes en dos grupos según se haya realizado o no el bypass a la zona del stent.

- Localización de los injertos coronarios: para cada vaso se clasifica según haya sido realizado un bypass a dicha coronaria o no.
- Número de bypass realizados: se contabiliza el número de injertos coronarios realizados, obteniendo así una variable cuantitativa discreta.
- Mamaria interna: se clasifica a los pacientes en tres grupos en función de este injerto: 1: no se usó mamaria interna; 2: se usó una mamaria; 3: se usaron dos mamas.
- Tiempo de isquemia y de CEC: para cada paciente se registra el tiempo en minutos de isquemia miocárdica y de bypass cardiopulmonar, obteniendo sendas variables cuantitativas continuas.
- Mini-CEC: se divide a los pacientes en dos grupos según hayan sido sometidos a mini-CEC o no.
- OPCABG: variable cualitativa donde los posibles valores son si o no para cada paciente.
- Transfusión: Se consideran transfusión todos los derivados hemáticos, incluidos no sólo los eritrocitos, sino las plaquetas y el plasma fresco congelado. Se divide a los pacientes en dos grupos según hayan sido transfundidos en el postoperatorio o no.
- Troponina I postoperatoria: se cuantifica el nivel pico de troponina I postoperatorio en ng/ml. Se obtiene así una variable cuantitativa continua.
- Infarto agudo de miocardio postoperatorio: se define como la presencia de ondas Q en el EKG, cambios persistentes en el segmento ST o de la onda T. Un valor pico de troponina I de más de 10,5 ng/ml o un valor de CK MB tres veces

- superior al normal (Thiemann M, 2005). Se estudia para cada paciente si ha presentado infarto postoperatorio o no.
- Zona IAM: para aquellos pacientes que hayan presentado IAM postoperatorio se evalúa la localización clasificando a los pacientes en cuatro posibles grupos distintos según el IAM haya afectado al territorio de la DA, CD, OM o D.
  - Fibrilación auricular postoperatoria: se clasifican los pacientes en dos grupos según hayan presentado esta complicación o no.
  - Bajo gasto cardíaco postoperatorio: se define bajo gasto cardíaco como la presencia de un índice cardíaco inferior a 2 l/min/m<sup>2</sup>, o una PAS de menos de 90 mmHg, a pesar de dosis altas de inotrópicos (necesidad de adrenalina o de más de 6 mcg/Kg/min de dobutamina, 8 mcg/kg/min de dopamina, epinefrina o norepinefrina de más de 0,1 mcg/Kg/min). Se clasifica a los pacientes en dos grupos según hayan presentado una situación hemodinámica de bajo gasto o no.
  - Balón intraaórtico de contrapulsación: se clasifica a los pacientes en cuatro posibles grupos: 1) no necesitaron balón; 2) necesitaron balón en preoperatorio; 3) se implantó el balón intraoperatoriamente; 3) se implantó el balón en el postoperatorio. Posteriormente se recodifica en dos grupos: a) no o preoperatorio; b) intraoperatorio o postoperatorio.
  - Neumotórax: se considera neumotórax el que requiere del drenaje percutáneo del mismo por comprometer la dinámica respiratoria del paciente. Se clasifica a los pacientes en dos grupos según hayan presentado esta complicación o no.
  - Traqueostomía: se obtiene una variable cualitativa con dos posibles valores en función de si el paciente precisó traqueostomía o no.

- Insuficiencia respiratoria: se clasifica a los pacientes en dos grupos según hayan presentado algún episodio de insuficiencia respiratoria que haya obligado a ventilación mecánica no invasiva o invasiva frente a aquellos que no precisaron de estas medidas.
- Tiempo de ventilación mecánica: se estratifica a los pacientes en siete posibles grupos en función de la hora de extubación: a) <6 hr, b) entre 6-24 hr, c) entre 24-48 hr, d) entre 48-72 hr, e) entre 72 hr-7 días, f) más de 7 días, g) reintubación. Posteriormente se recodifica esta variable en dos grupos en función de si el paciente se ha extubado precozmente (< 6hr) o no.
- Accidente cerebrovascular: se define ACV postoperatorio como la presencia de un déficit neurológico central de más de 72 hr y confirmado mediante TAC. En los pacientes con ACV preoperatorio, se define como el empeoramiento del déficit neurológico previo, y nuevos hallazgos radiológicos. Se evalúa si los pacientes han presentado ACV postoperatorio y se clasifica a los pacientes en dos grupos.
- Reoperación por sangrado: se estratifica a los pacientes en dos grupos según hayan precisado reoperación por sangrado o no.
- Insuficiencia renal postoperatoria: el criterio para afirmar el desarrollo de esta complicación es la necesidad de hemofiltración.
- Fiebre: se clasifica a los pacientes en tres grupos distintos: sin fiebre, con febrícula y con fiebre (>38°C)
- Infección: se clasifica a los pacientes en cinco grupos distintos: a) no infección, b) infección respiratoria, c) mediastinitis, d) endocarditis, e) otras infecciones.

- Antibioterapia: se clasifica a los pacientes en dos grupos según hayan precisado tratamiento con antibióticos o no en el postoperatorio. No se tiene en cuenta la profilaxis antibiótica que se administra a todos los pacientes.
- Estancia postoperatoria en Unidad de Críticos: se contabiliza para cada paciente el número de días de postoperatorio en Unidad de Reanimación.
- Estancia postoperatoria hospitalaria: se contabiliza el número de días hasta el alta. No se tiene en cuenta el número de días de postoperatorio para los pacientes que fallecen, de modo que sólo se contabilizan aquellos que se van de alta del hospital vivos.
- Mortalidad: se considera la muerte durante la hospitalización por el procedimiento cardio-quirúrgico, es decir la mortalidad temprana. Se dividen los pacientes en dos grupos: si o no.
- Causa de la muerte: se clasifican a los pacientes en siete posibles grupos según la causa de la muerte: arritmia, bajo gasto, sangrado, infección, fallo multiorgánico, ACV, parada cardiorrespiratoria e insuficiencia respiratoria.

#### **4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Las variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas y en porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se expresan en media  $\pm$  D.E., o en mediana (rango intercuartílico).

Para verificar la presencia de asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Para la comparación de variables cuantitativas entre los

grupos a estudio (p.ej. stent/no stent) se utilizaron las pruebas t de Student y ANOVA o las pruebas no paramétricas de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, según las distribuciones fuesen o no normales.

Para verificar la normalidad y homocedasticidad se utilizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Levene, respectivamente.

Asimismo, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y de Spearman para estudiar la correlación entre variables cuantitativas según siguiesen una distribución normal o no.

Para verificar la asociación entre mortalidad y la presencia de stent, y entre la mortalidad y tipo de stent o el tiempo desde su implantación, se confeccionaron modelos de regresión logística paramétrica y no paramétrica. Con el objetivo de ajustar por la presencia de variables confusoras, se introdujo el Euroscore, dada la importancia de la misma en la predicción de la mortalidad.

Para determinar el punto de tiempo medido en días post-implante de stent con mayor poder predictivo de mortalidad se calcula una curva ROC.

Los análisis estadísticos se han llevado a cabo mediante los programas SPSS para Windows, versión 15.0 (SPSS INC. Chicago, Illinois) y con el programa estadístico R (Cran-project), utilizando el package mgcv. Para la confección de los intervalos de confianza para la OR no paramétricos se ha utilizado el método propuesto por Figueiras & Cadarso Suárez (2001).

Se consideran estadísticamente significativos aquellos valores de  $p < 0,05$ .

## **V. RESULTADOS**

## **V. RESULTADOS.**

### **5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO.**

En primer lugar realizamos un análisis descriptivo de las variables recogidas en nuestro estudio sobre el total de 200 pacientes.

GRUPO:

Dividimos nuestra población en dos grupos: con y sin stent previos a la cirugía. Del total de 200 pacientes, un 50% portan stent previo, y el otro 50% no. Representamos en el gráfico 1 la distribución.

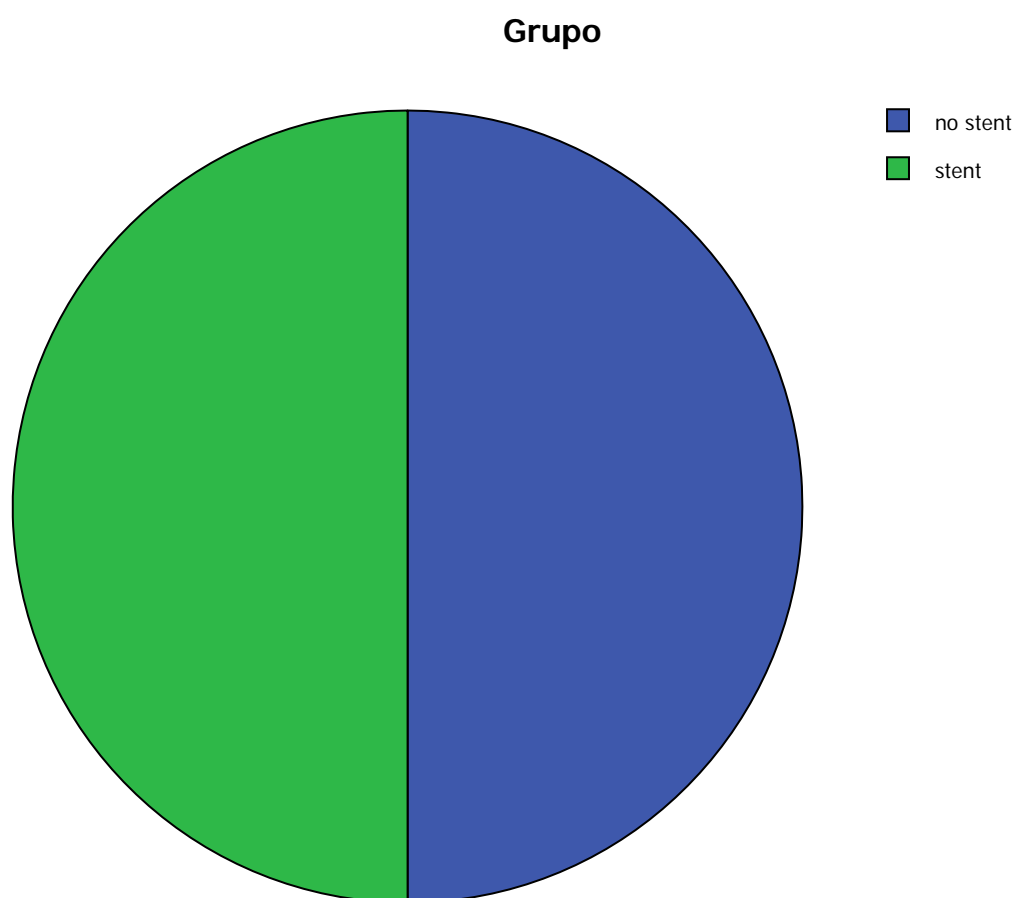


Gráfico 1: se representa la distribución de los pacientes según sean portadores de stent o no.

## TIPO DE CIRUGÍA.

En la tabla 1 se representa la distribución de los pacientes de la muestra según el tipo de cirugía y el grupo (stent vs no stent).

El 76% de los pacientes fueron sometidos a cirugía coronaria, el 15,5% a cirugía valvular y el 8,5% a cirugía mixta (coronaria y valvular). Estos tipos de cirugía suponen el 60%, 23% y 17% para el grupo de pacientes con stent; y el 92%, 8% y 0% para los pacientes del grupo sin stent respectivamente.

Tabla 1. Distribución según tipos de cirugía para cada grupo (stent vs no stent).

	No stent	Stent	Total (%)
<b>Cirugía coronaria</b>	92 (92%)	60 (60%)	152 (76%)
<b>Cirugía valvular</b>	8 (8%)	23 (23%)	31 (15,5%)
<b>Cirugía mixta</b>	0 (0%)	17 (17%)	17 (8,5%)
	100	100	200 (100%)

Tabla 1. Distribución del tipo de cirugía según grupo (stent vs no stent).

Tabla 2.

Variable	MEDIA	D.S.
Edad	67,94	8,7
Colesterol	154,28	39,29
Creatinina	1,22	0,98
FE	58,84	11,83
Nº de stent	1,15	1,52
Triglicéridos	128,52	68,74
Troponina I	12,34	76,85
Días REA	4,93	8,9
Días postop.	10,96	9,72
Nº bypass	1,93	1,19
Tº sin AG	6,55	3,66
Euroscore	8,13	10,66
Tº CEC	102,67	68
Tº Isquemia	62,39	51

Tabla 3.

Variable	%
Angina	
Estable	35,5%
Inestable	50%
No	14,5%
Diabetes	
No	61%
Dieta	10,5%
ADO	22,5%
Insulina	6%
Dislipemia	67,5%
Estatinas	60,5%
FA preop.	13%
HTA	71,5%
Lesion TCI	32,5%
Lechos distal	
Malo	8%
Bueno	92%
MP	4%
Obesidad	18,5%
OPCABG	9,5%
Permeabilidad Stent	
Permeable	54%
Estenótico	30%
Ocluído	16%
Sexo	
Hombre	83%
Mujer	17%
Tabaquismo	
Activo	9%
Exfumador	28%

Tabla 4.

Variable	%
ACV	1,5%
Antibioterapia	14%
BG	13,5%
BIACP	5%
Carácter cirugía	
Electiva	68,5%
Urgente	28%
Emergente	3,5%
FA postop.	19,5%
Fiebre	6,5%
Extubación	34%
Precoz (<6 hr)	
IAM postop.	5%
Infección	12%
IR postop.	9%
Insuficiencia Respiratoria	19%
Mamaria	
Interna	
Única	59%
Doble MI	14,5%
Muerte	12%
Neumotórax	2%
Reop por	3%
Sangrado	
Transfusión	77%
Traqueostomía	4%

Tabla 2. Variables cuantitativas preoperatorias y postoperatorias de los pacientes de la muestra.

Tabla 3. Variables cualitativas preoperatorias de los pacientes de la muestra.

Tabla 4. Variables cualitativas postoperatorias de los pacientes de la muestra.

## EDAD:

La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio fué de 67,94 años, con una desviación estándar de 8,7 años. La mediana de edad es de 69 y la moda de 72 años. Los percentiles 25, 50 y 75 son respectivamente 62, 69 y 74 años.

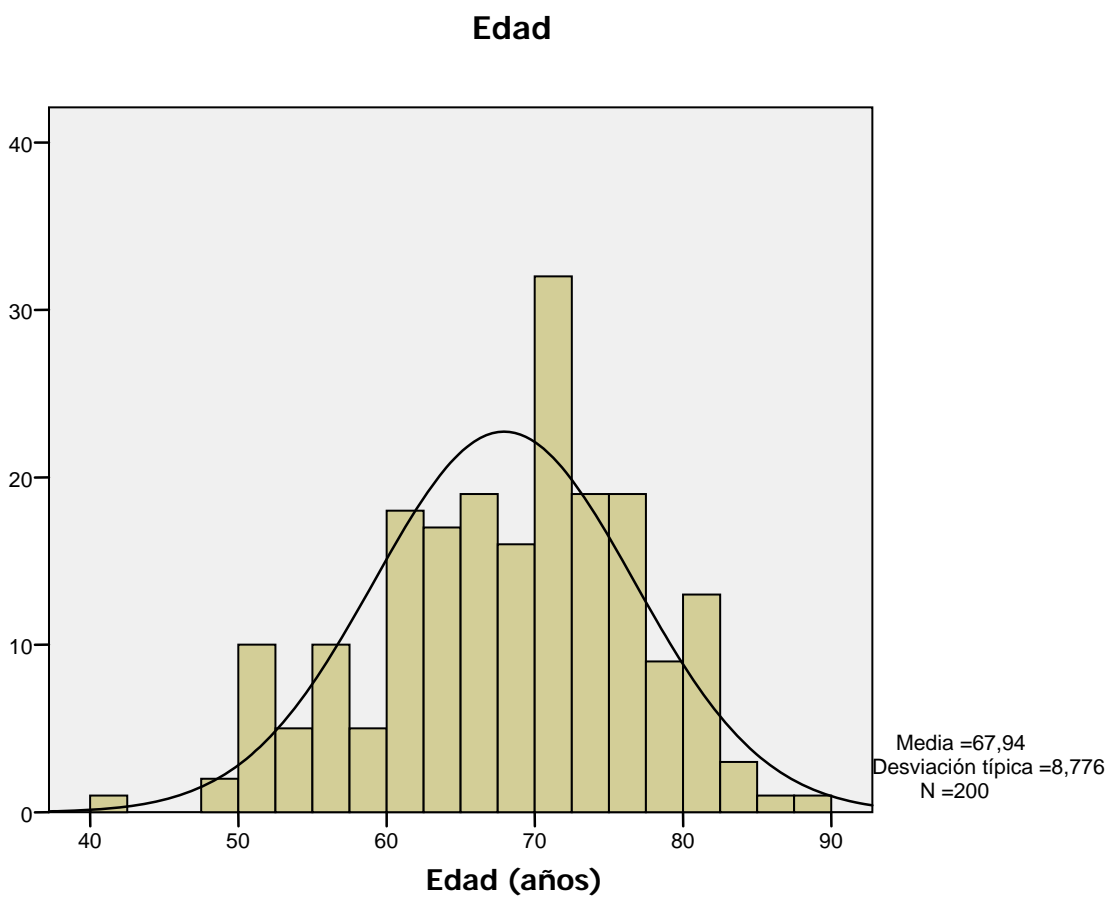


Gráfico 2: Histograma de frecuencias en que se representa la distribución por edad.

SEXO:

Con respecto a la distribución por sexos, el 83% son hombres y tan solo un 17% son mujeres, lo que supone un número absoluto de 166 y 34 respectivamente.

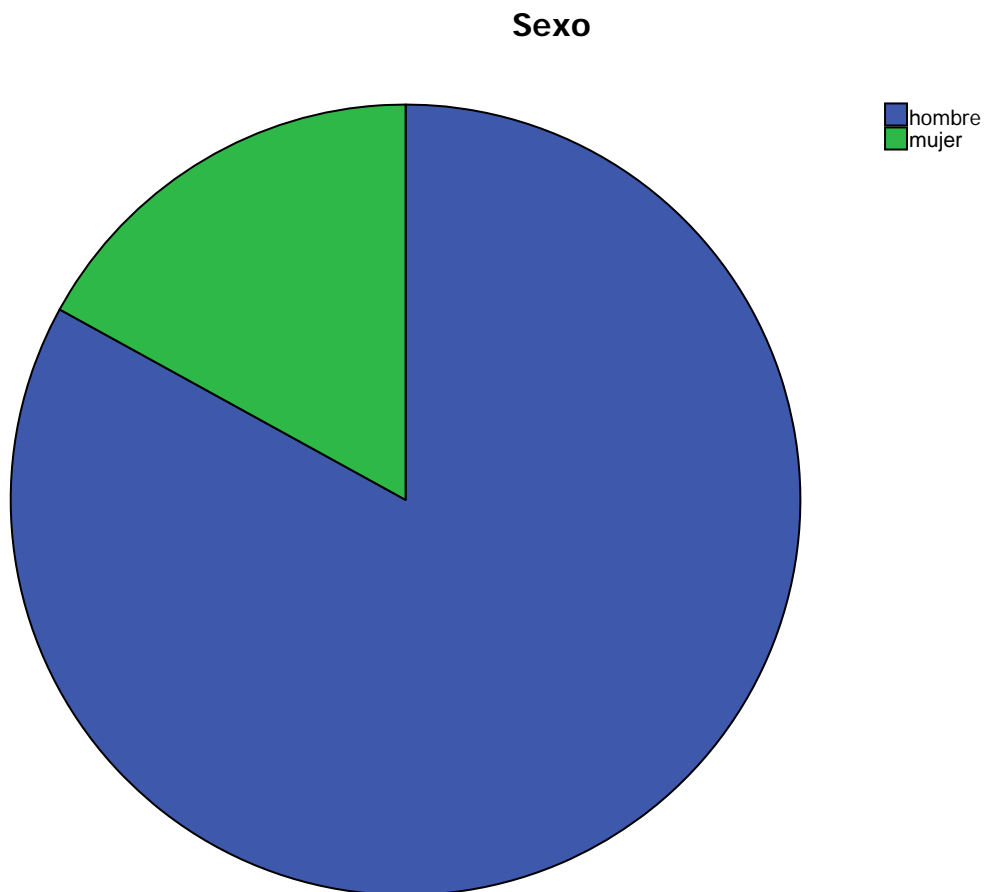


Gráfico 3: distribución según género.

## TABAQUISMO:

Respecto al factor de riesgo cardiovascular que es el tabaquismo, del total de 200 pacientes, 126 pacientes no eran fumadores (63%), 56 eran exfumadores (28%) y 18 eran fumadores activos (9%).

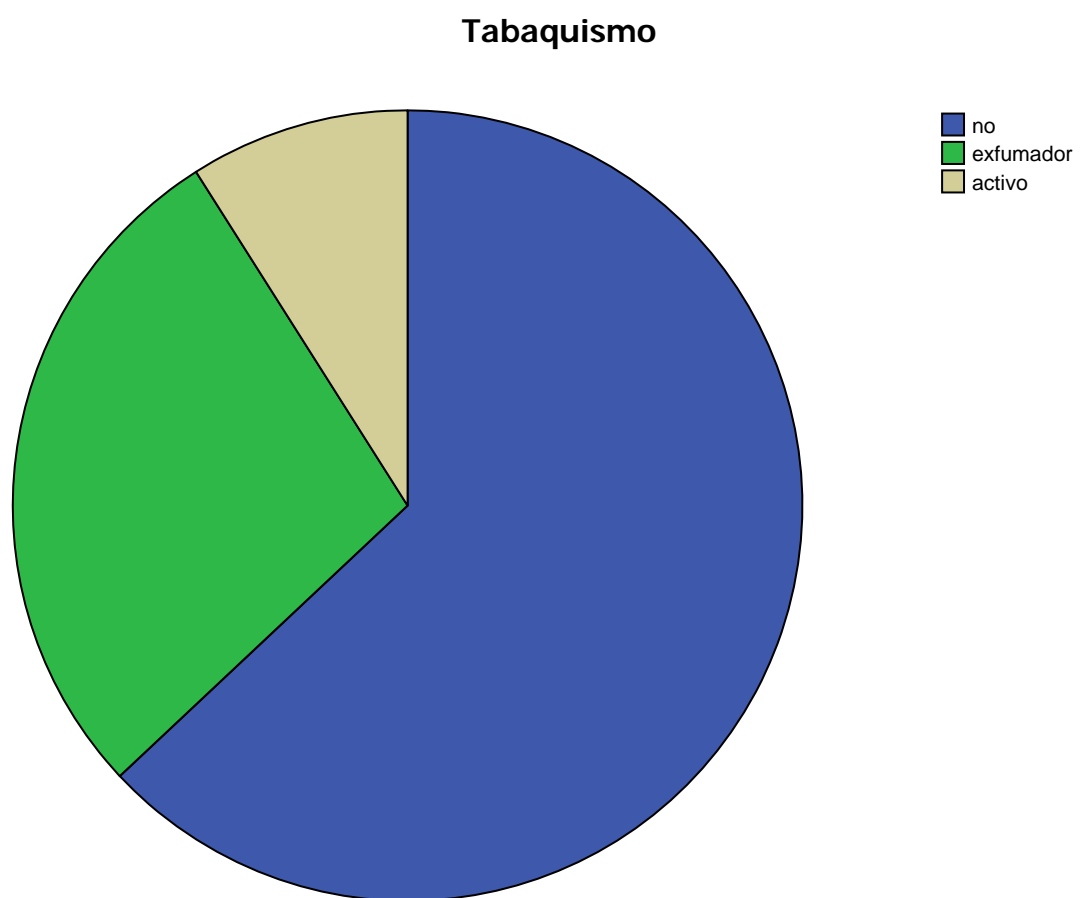


Gráfico 4: distribución según hábito tabáquico.

## DIABETES:

Un total de 122 pacientes no eran diabéticos (61%), 21 eran diabéticos a tratamiento con dieta (10,5%), 45 diabéticos a tratamiento con antidiabéticos orales (22,5%) y tan sólo 12 eran diabéticos a tratamiento con Insulina (6%).

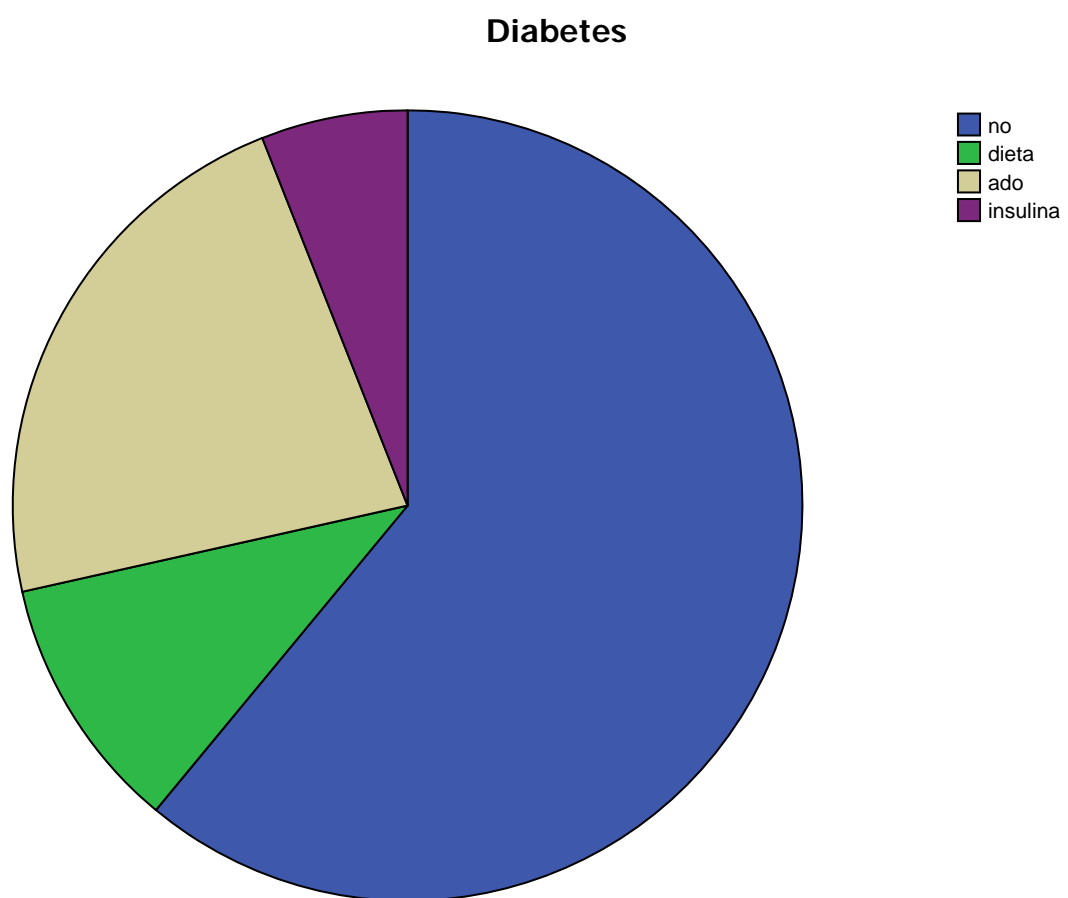


Gráfico 5: distribución según diabetes.

## DISLIPEMIA:

Respecto a este factor de riesgo cardiovascular un total de 64 pacientes no presentaban dislipemia (32%), mientras que 136 sí lo presentaban (68%).

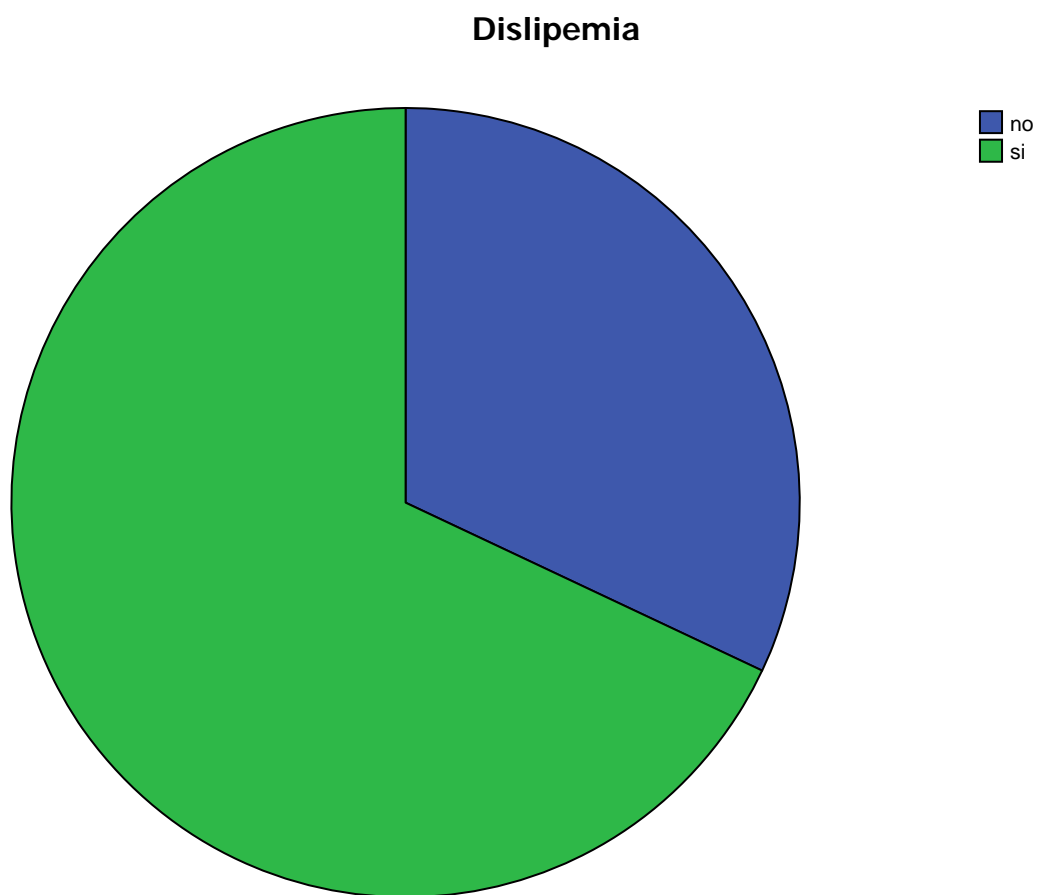


Gráfico 6: distribución según dislipemia.

## OBESIDAD:

Un total de 69,7% de los pacientes estudiados presentaban obesidad, frente a un 30,3% que no la presentaba.

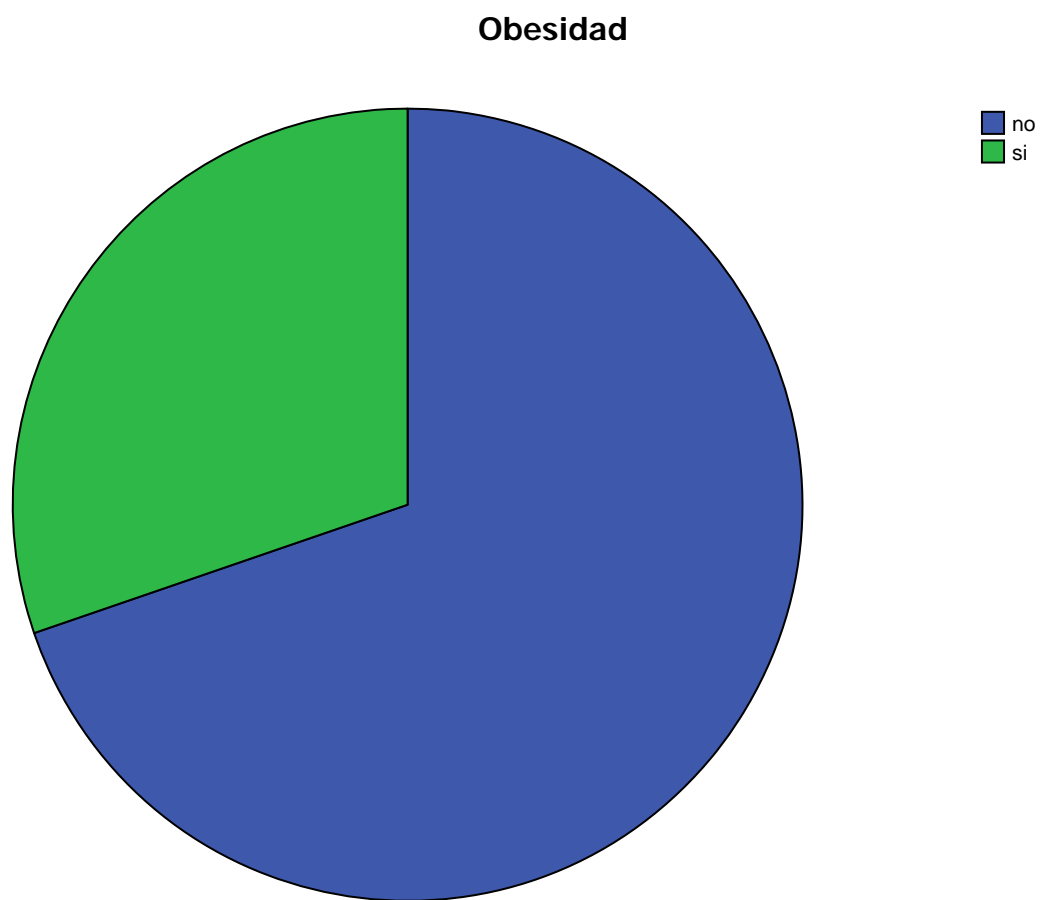


Gráfico 7: distribución según obesidad.

## HIPERTENSIÓN:

En lo que se refiere a las cifras que representan en nuestra muestra a estudio este factor de riesgo cardiovascular, un total de 144 pacientes lo presentaban (72%), frente a 56 pacientes que no (28%).

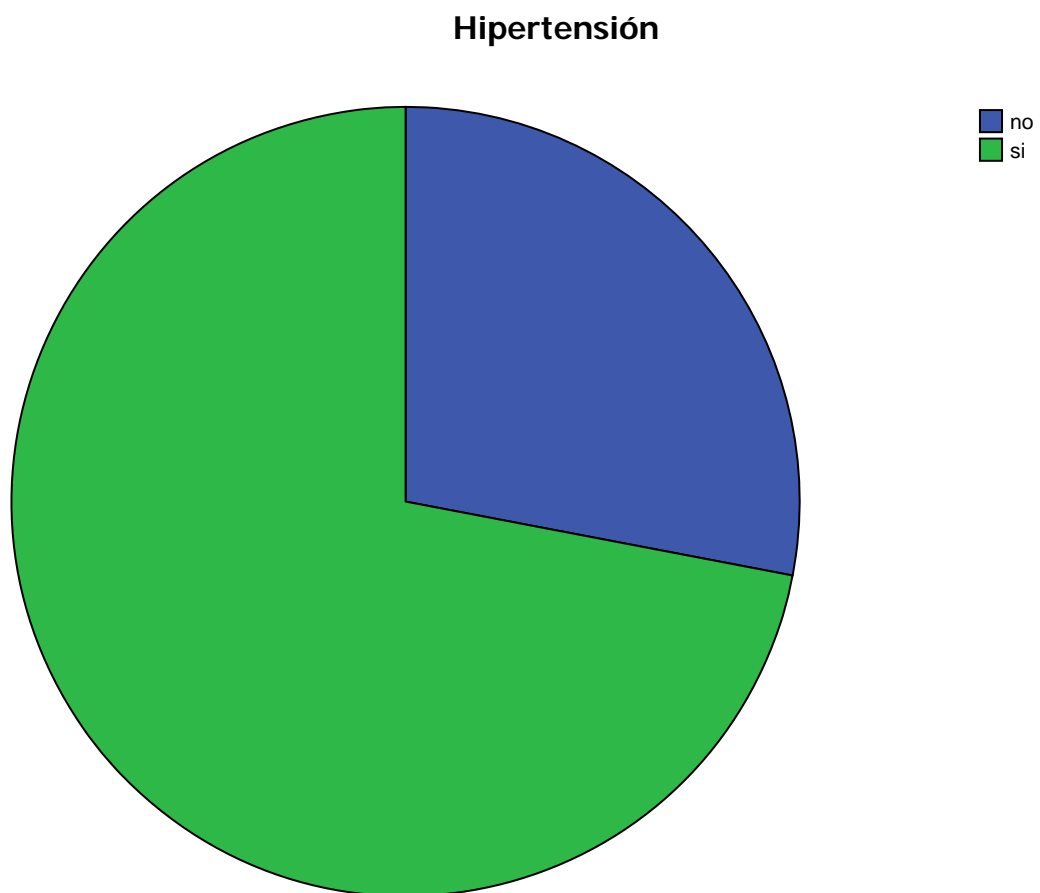


Gráfico 8: distribución según hipertensión.

## MARCAPASOS:

Solamente 8 pacientes eran portadores de marcapasos, frente a 192 que no lo eran, lo que supone unos porcentajes del 4% y del 96% respectivamente.

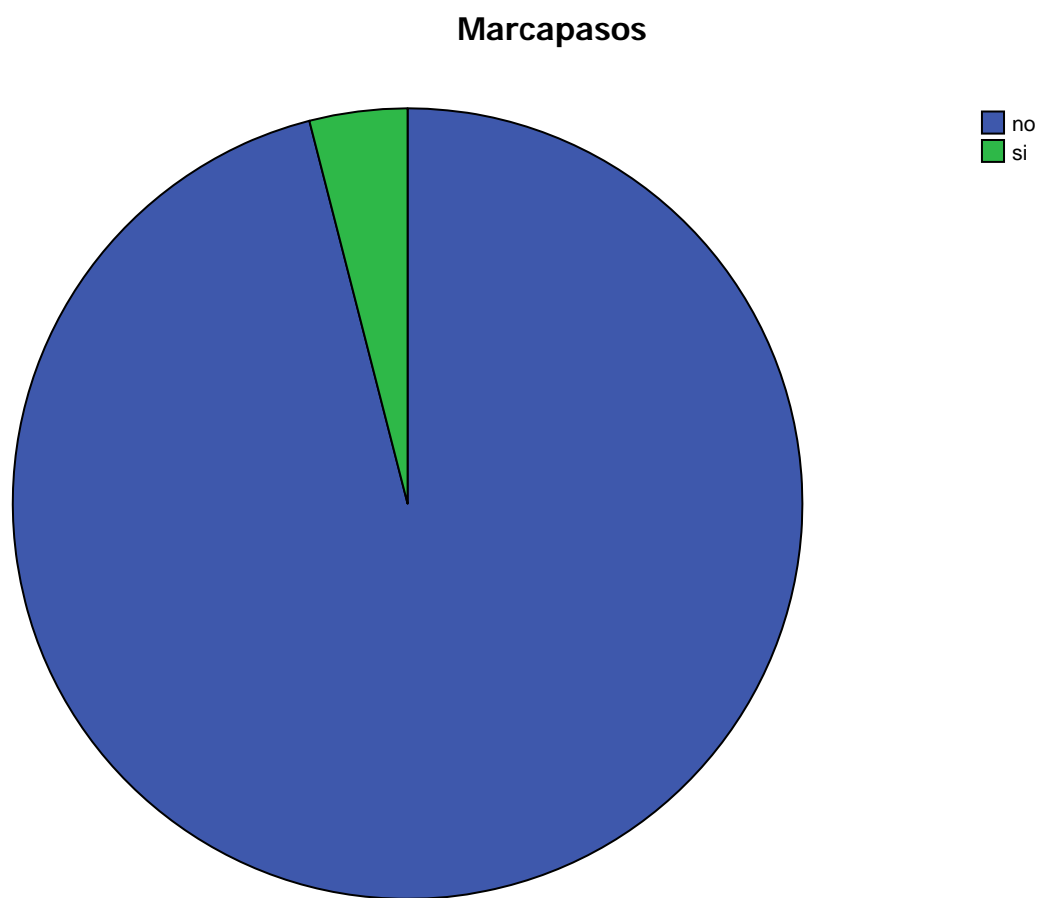


Gráfico 9: distribución según marcapasos.

## REOPERACIÓN:

De todas las intervenciones incluidas en el estudio, para un total de 191 pacientes (95,5%) suponía la primera vez. Para tan solo 9 pacientes (4,5%) suponía una reintervención, lo que representa unos porcentajes del 2% en el caso de reoperaciones sin lesión de los injertos, y un 2,5% de reoperaciones con lesión de los injertos.

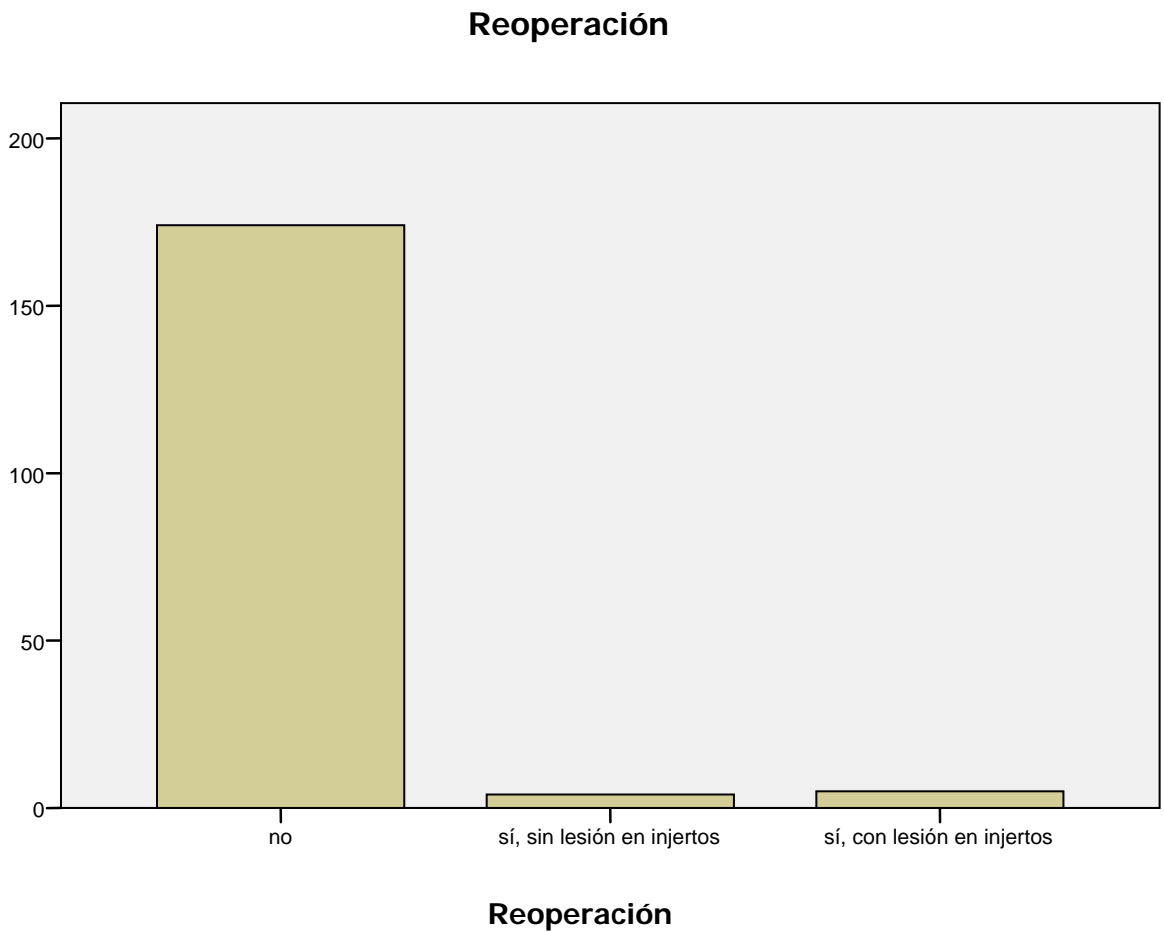


Gráfico 10: diagrama de barras según reoperación.

ANGINA PREOPERATORIA:

29 pacientes no presentaban angina (14,5%), frente a 171 pacientes que sí la presentaban, 100 de ellos en forma de angina inestable (50%) y 71 en forma de angina estable (35,5%).

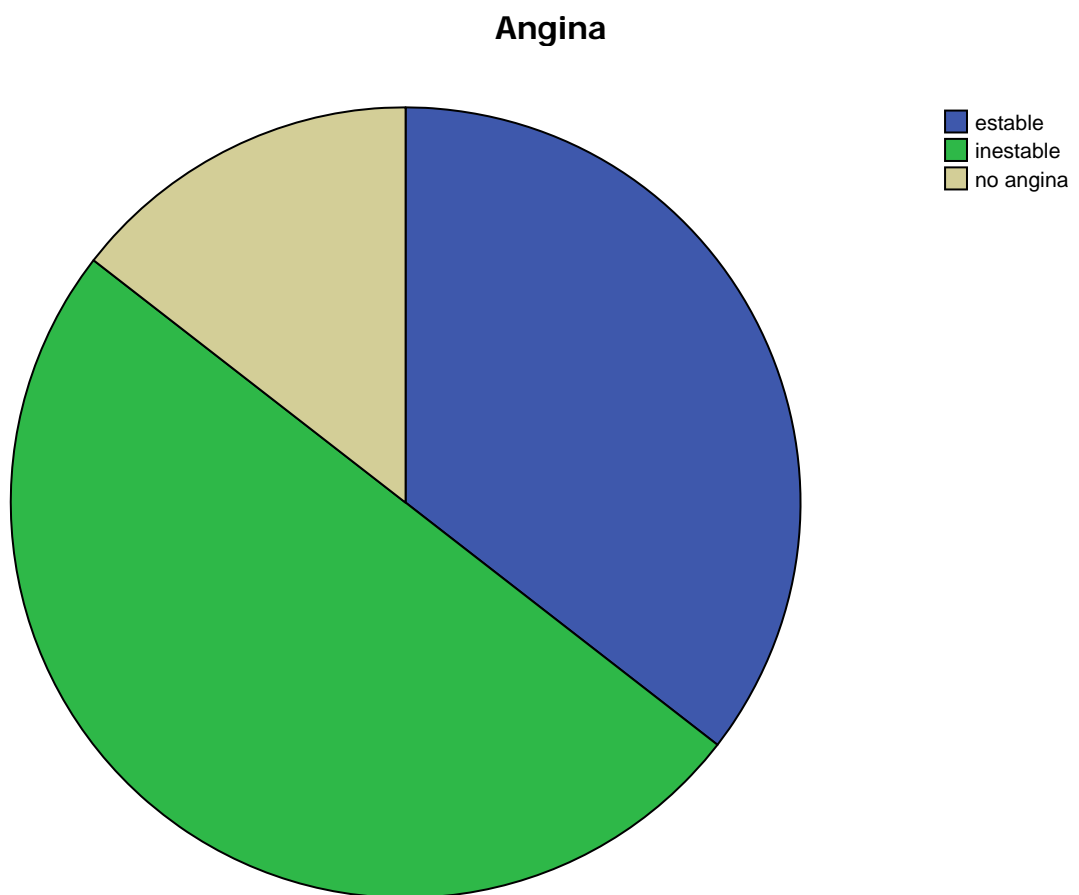


Gráfico 11: distribución según tipo de angina.

## CREATININA, COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS.

Los valores de estas variables se representan en la tabla 5:

	Creatinina	Colesterol	Triglicéridos
<b>Media</b>	1,22	154,08	128,6
<b>Mediana</b>	1,0	149,00	112
<b>Moda</b>	0,9	137	85
<b>Desv. Típica</b>	0,98	39,25	68,94
<b>P 25</b>	0,90	126	85,5
<b>P 50</b>	1,0	149	112
<b>P 75</b>	1,2	180	153,5

Tabla 5: valores de creatinina, colesterol y triglicéridos preoperatorios.

## ESTATINAS:

Se estratificó la muestra en función de si los pacientes recibían estatinas preoperatorias o no. Recibían estatinas un total de 121 pacientes (lo que supone un porcentaje del 60,5%), frente a 79 que no recibían (39,5%).

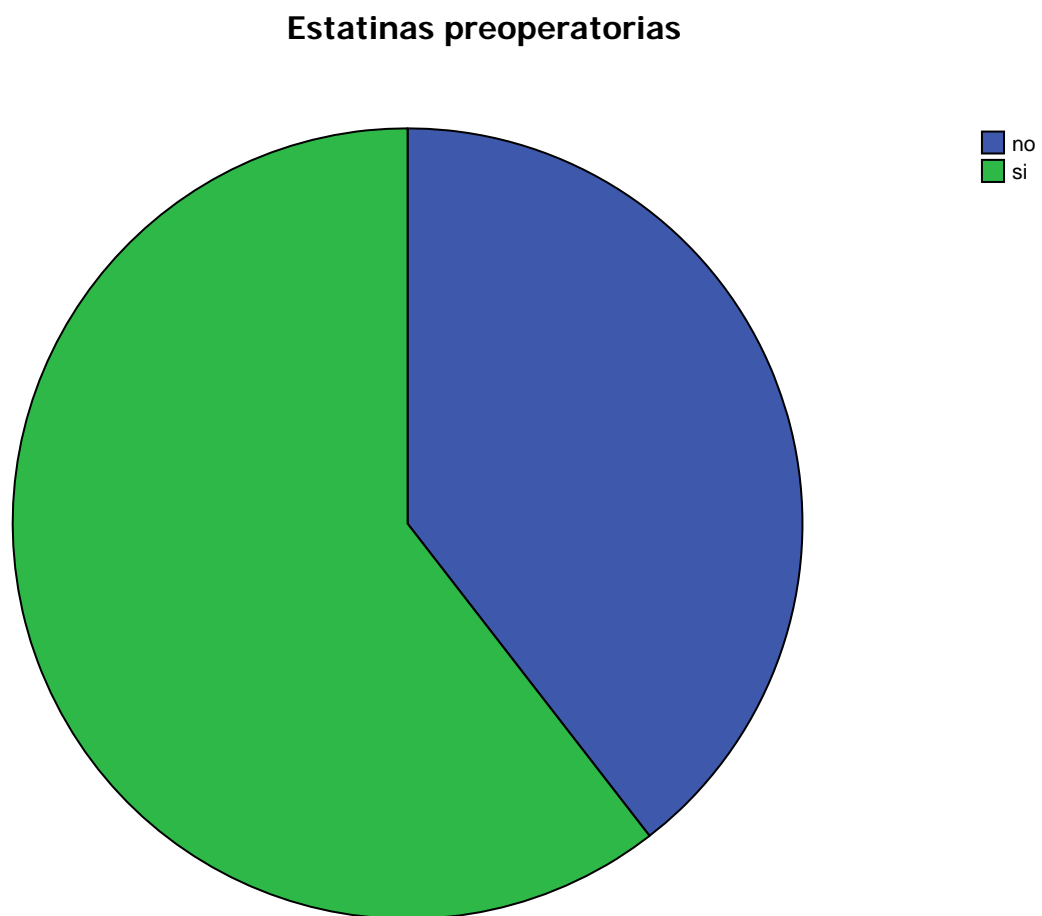


Gráfico 12: distribución según estatinas preoperatorias.

## FRACCIÓN DE EYECCIÓN PREOPERATORIA:

Del total de 200 pacientes a estudio, el valor medio de FEVI fue del 58,84%, con una desviación típica de 11,83%. El valor de la mediana es del 65%, igual que la moda, y los percentiles 50 y 75. El P25 es del 50%.

### Fracción de eyección preoperatoria.

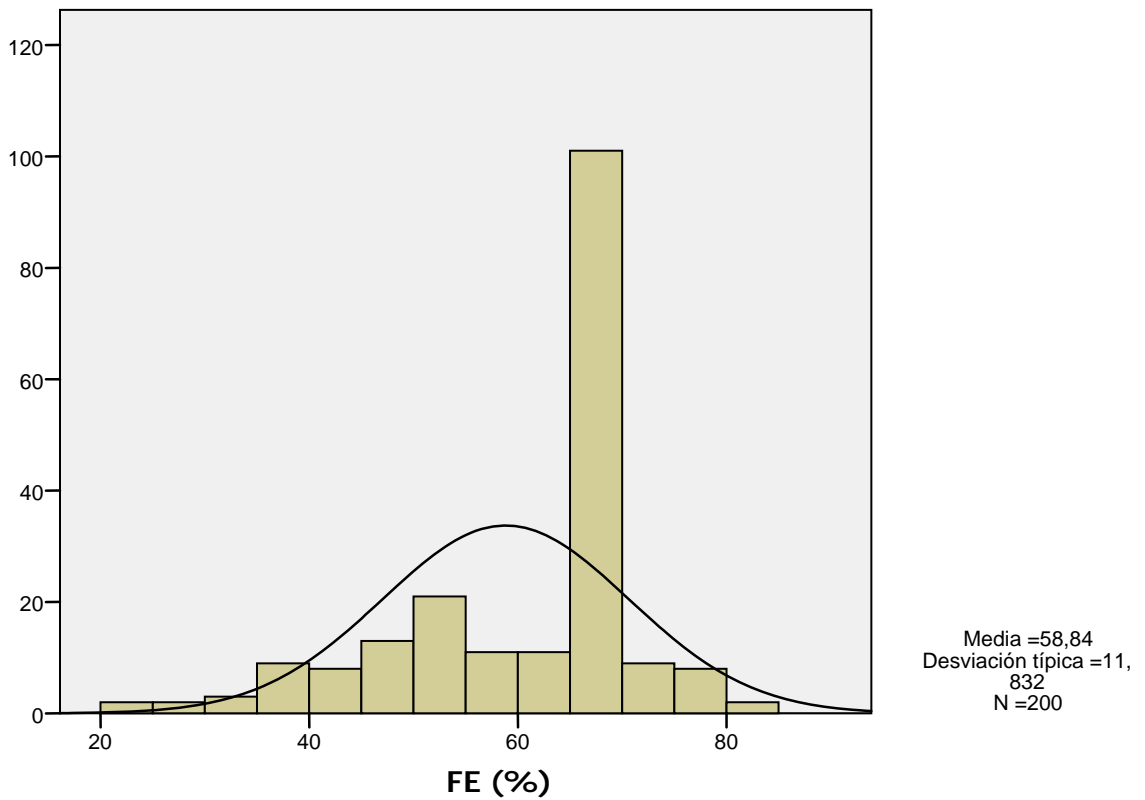


Gráfico 13: histograma de frecuencias según FE.

## TIPO DE PROGRAMACIÓN QUIRÚRGICA:

Se intervinieron de forma electiva un total de 138 pacientes (69%), de forma urgente un total de 55 pacientes (27,5%), y de forma emergente 7 pacientes (3,5%).

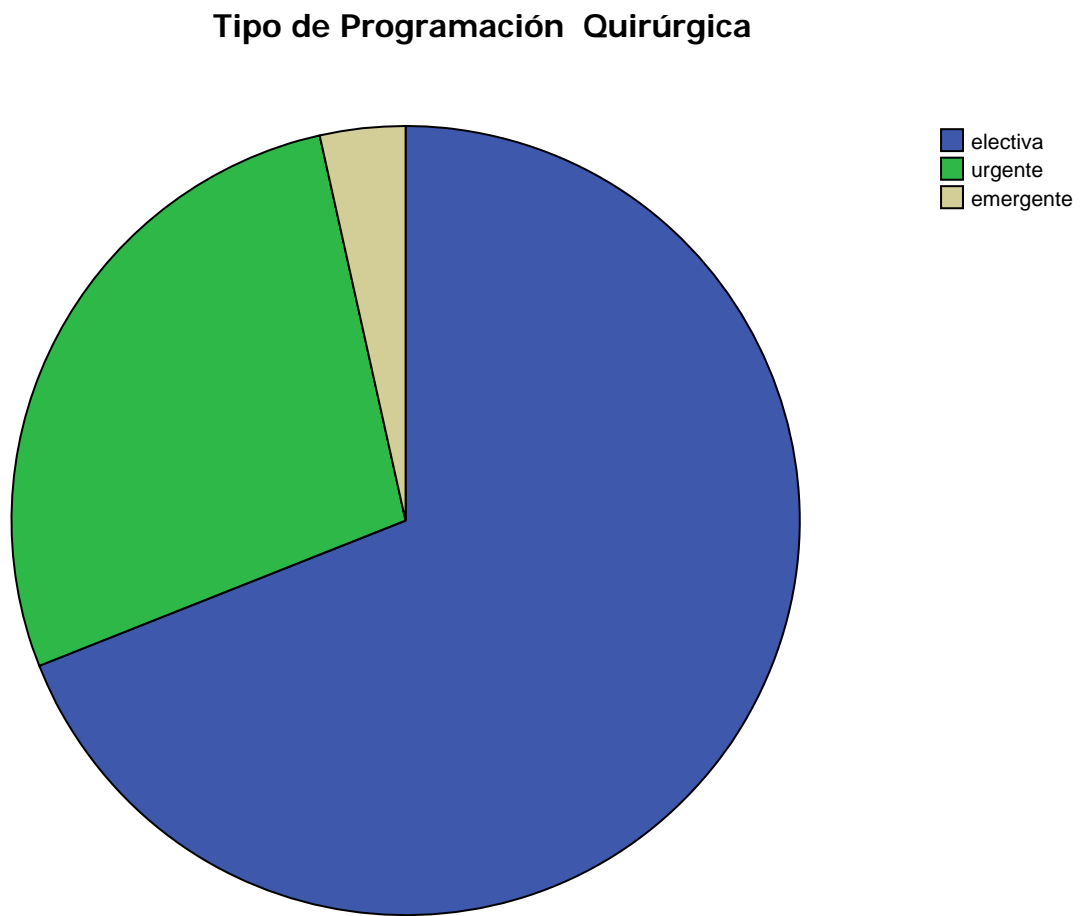


Gráfico 14: distribución según tipo de programación quirúrgica.

## NÚMERO DE STENT:

En los 100 pacientes sometidos a ICP previo a la cirugía, la media de stent fue de 2,29, con desviación típica de 1,43, una mediana de 2, y una moda de 1.

Nº Stent	Frecuencia	Porcentaje
1	36	36%
2	32	32%
3	15	15%
4	7	7%
5	4	4%
6	6	6%
<b>Total</b>	100	100%

Tabla 6: distribución de frecuencia y porcentaje del nº de stent.

### Número de stent

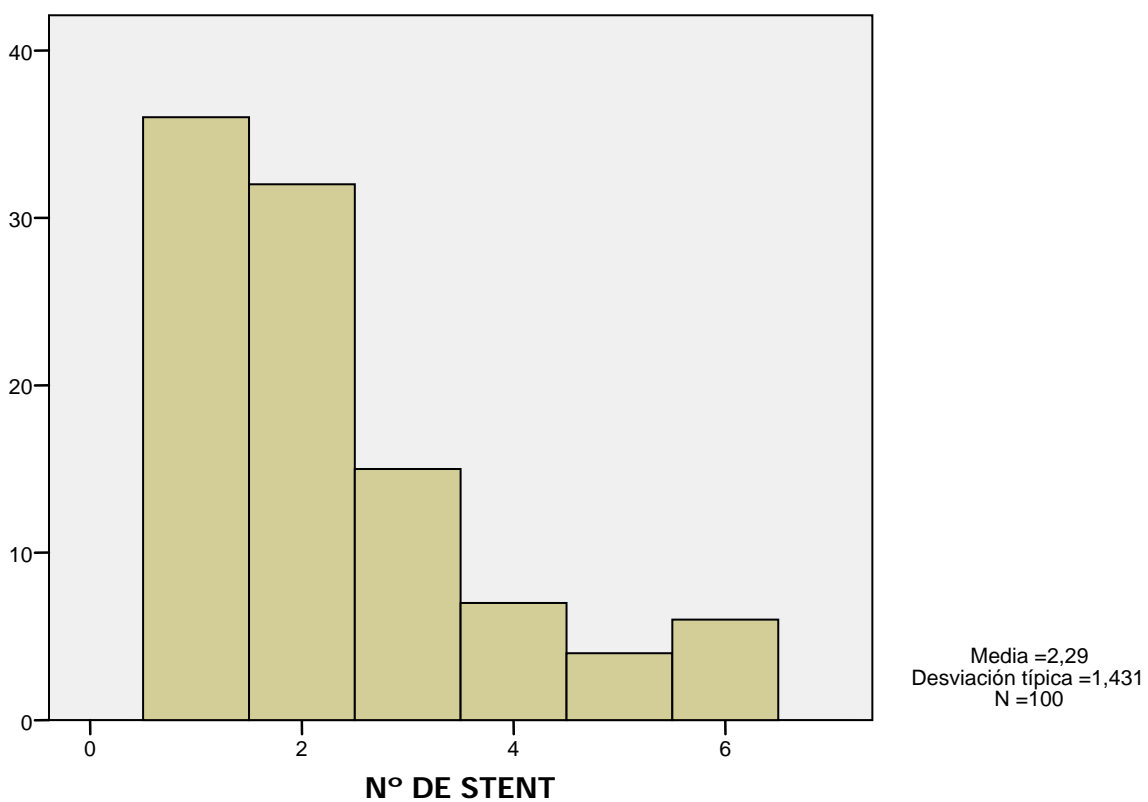


Gráfico 15: diagrama de barras nº de stent previo a la cirugía.

## TIPO DE STENT:

De los 100 pacientes portadores de stent, un 54% son no farmacocativos, frente a un 46% que son farmacocativos.

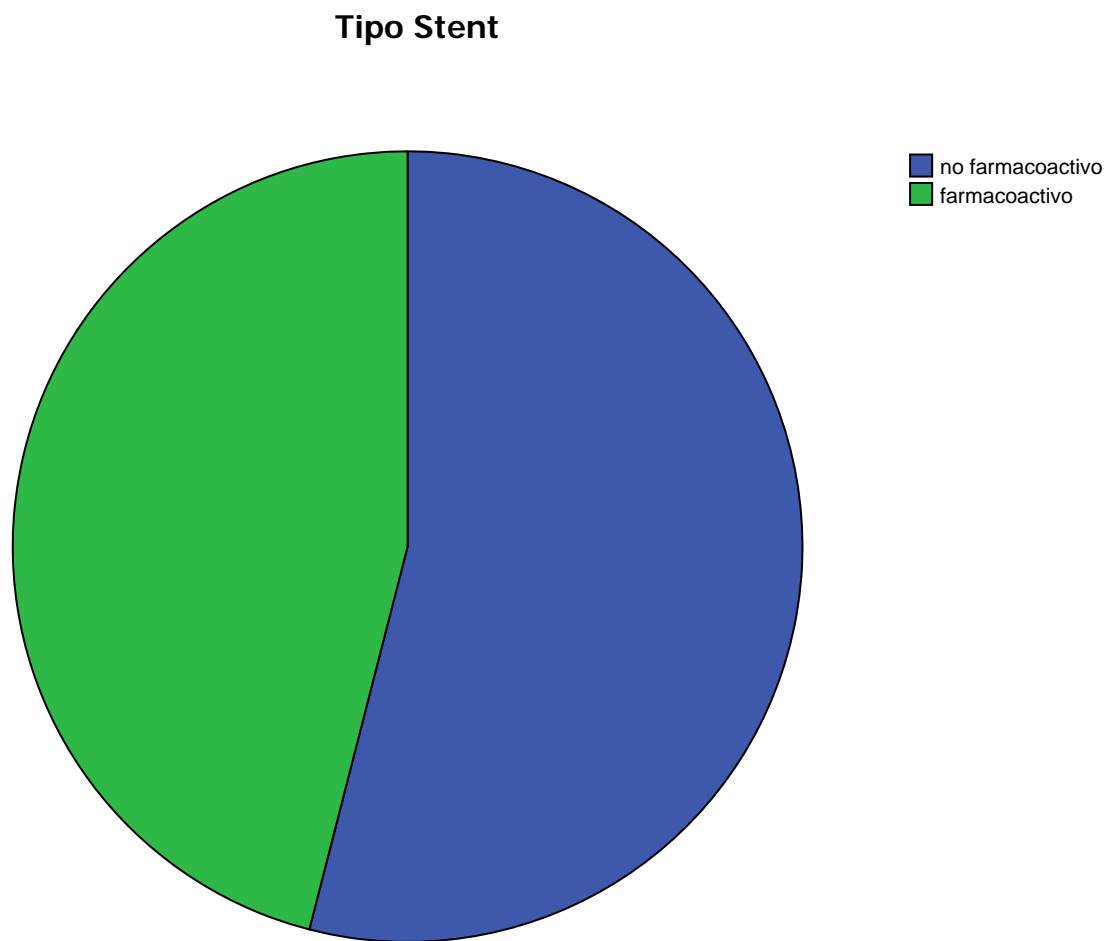


Gráfico 16: distribución según tipo de stent.

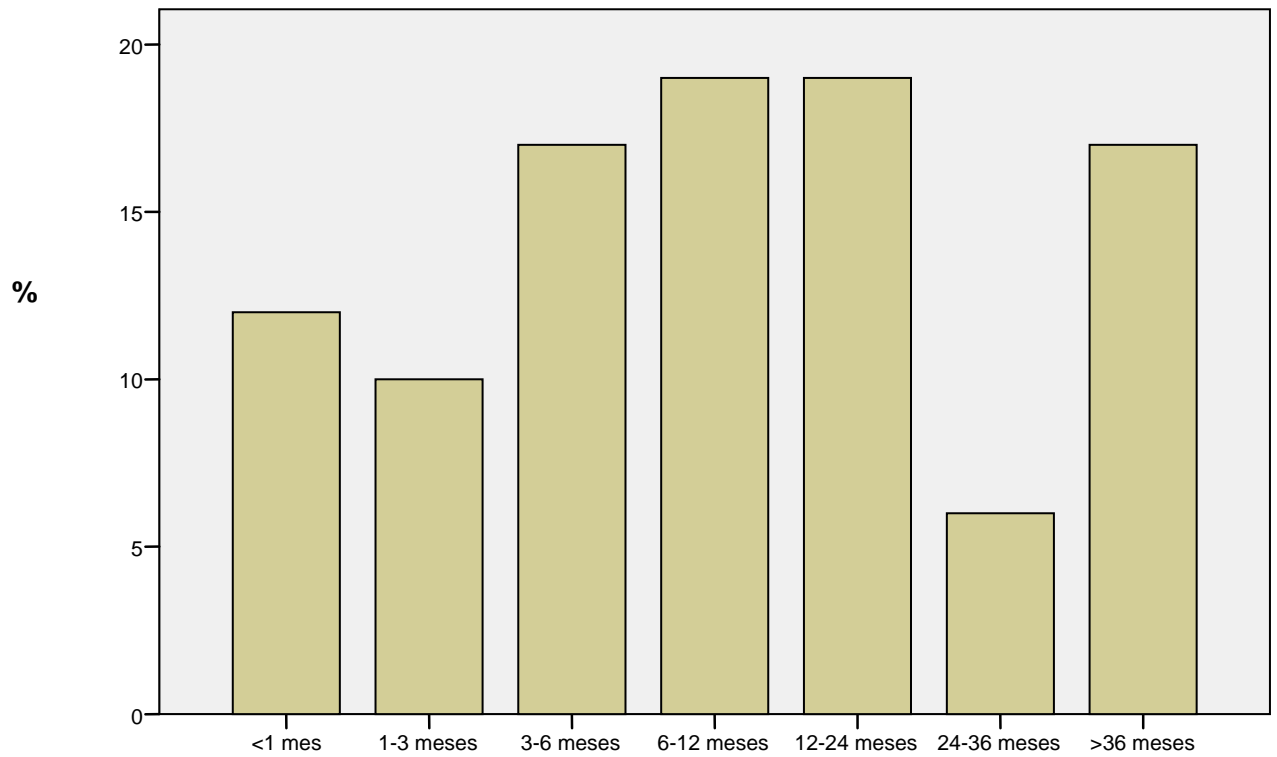
## TIEMPO DESDE STENT:

El tiempo transcurrido entre la implantación del último stent hasta que el paciente es sometido a cirugía, se representa en la tabla 7.

Tº Stent	Frecuencia	Porcentaje
<1 mes	12	12%
1-3 meses	10	10%
3-6 meses	17	17%
6-12 meses	19	19%
12-24 meses	19	19%
24-36 meses	6	6%
>36 meses	17	17%
<b>Total</b>	100	100%

Tabla 7: distribución según frecuencia y porcentaje del tiempo desde implantación del último stent.

### Tiempo desde stent en meses



### TIEMPO DESDE STENT EN MESES

Gráfico 17: diagrama de barras que representa la distribución del tiempo desde implante de último de stent.

## TIEMPO DESDE STENT EN DÍAS:

El tiempo medio en días desde que se implanta el stent hasta que se realiza la cirugía en nuestra muestra es de 653,14 días con una desviación típica de 982,49. La mediana es de 259 días. Los percentiles 25, 50 y 75, son respectivamente 102, 259 y 704 días. Se representa en la siguiente gráfica el histograma de frecuencias.



Gráfico 18: Histograma de frecuencias del tiempo desde stent medido en días y la curva de distribución normal.

## SITUACIÓN ACTUAL DEL STENT:

Los respectivos porcentajes de stent permeables, estenóticos y ocluidos son: 54, 30 y 16% respectivamente.

### Permeabilidad preoperatoria del stent

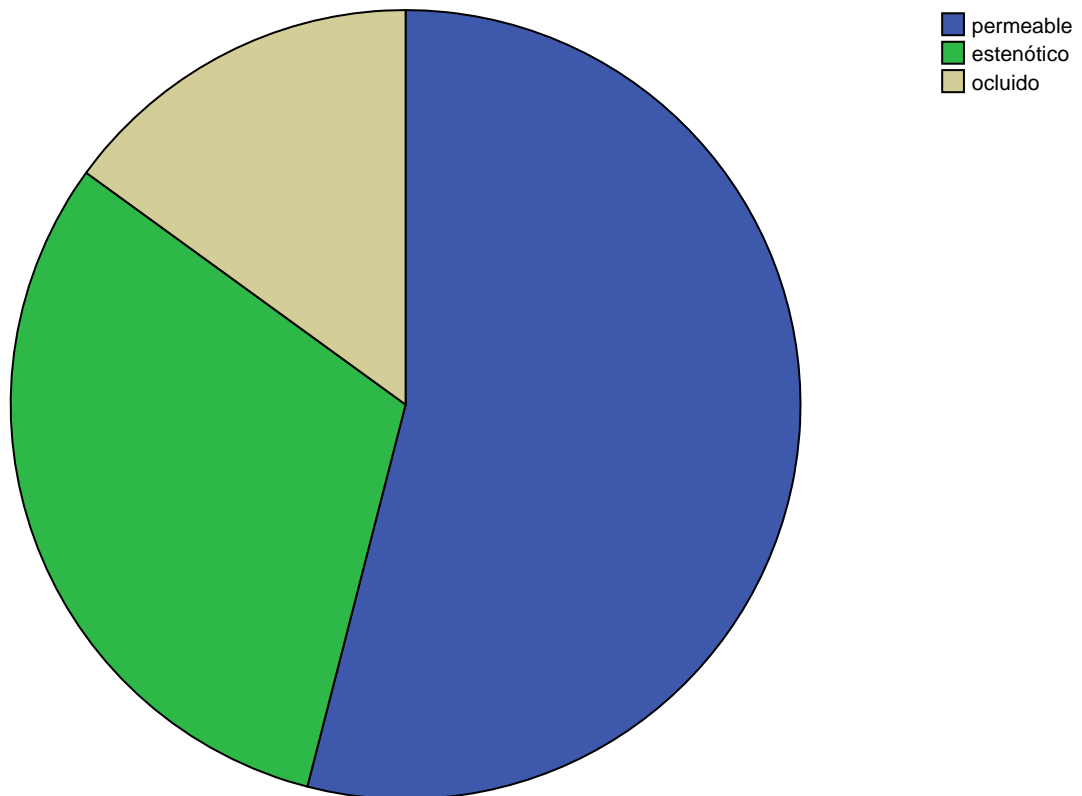


Gráfico 19: diagrama de sectores que representa la distribución según la permeabilidad del stent previamente a la cirugía.

## FIBRILACIÓN AURICULAR PREOPERATORIA:

El porcentaje de pacientes con fibrilación auricular preoperatoria fue del 13% (n=26), frente a 174 pacientes sin FA (87%).

### Fibrilación auricular preoperatoria

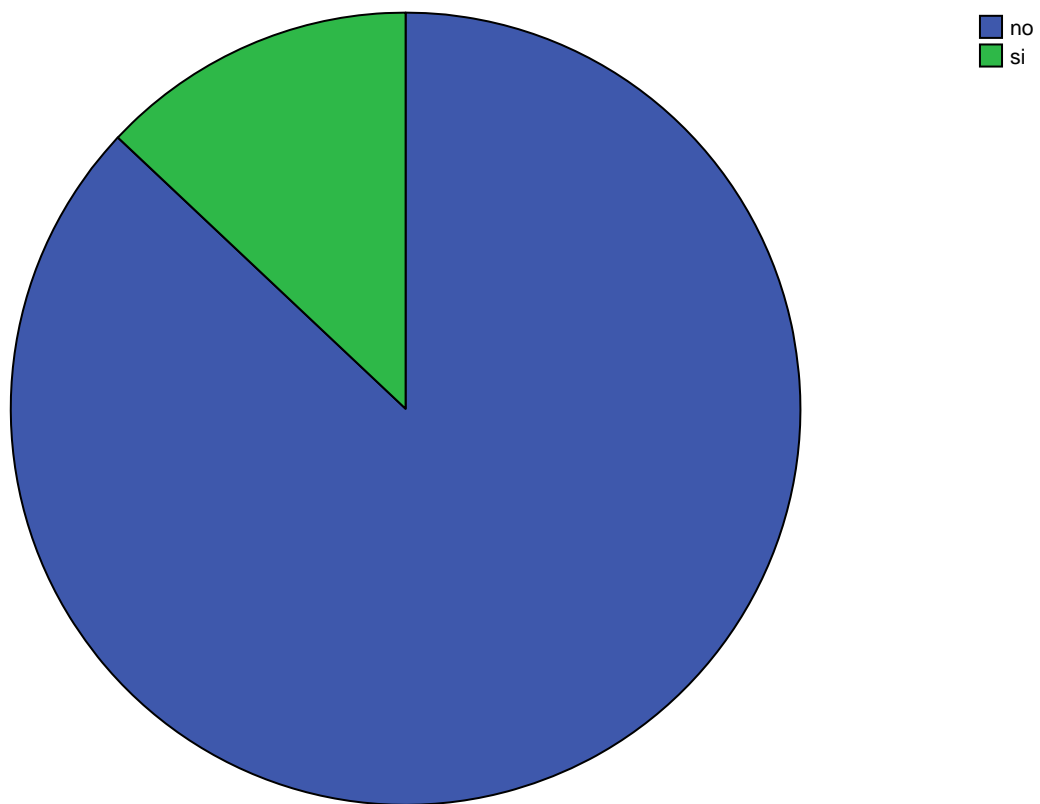


Gráfico 20: distribución de la FA preoperatoria.

## TIEMPO SIN ANTIAGREGACIÓN:

La media de días sin antiagregación previa a la cirugía, de los 82 pacientes que la poseían es de 6,55 días, con una desviación típica de 3,6, una mediana de 7, y una moda de 7.

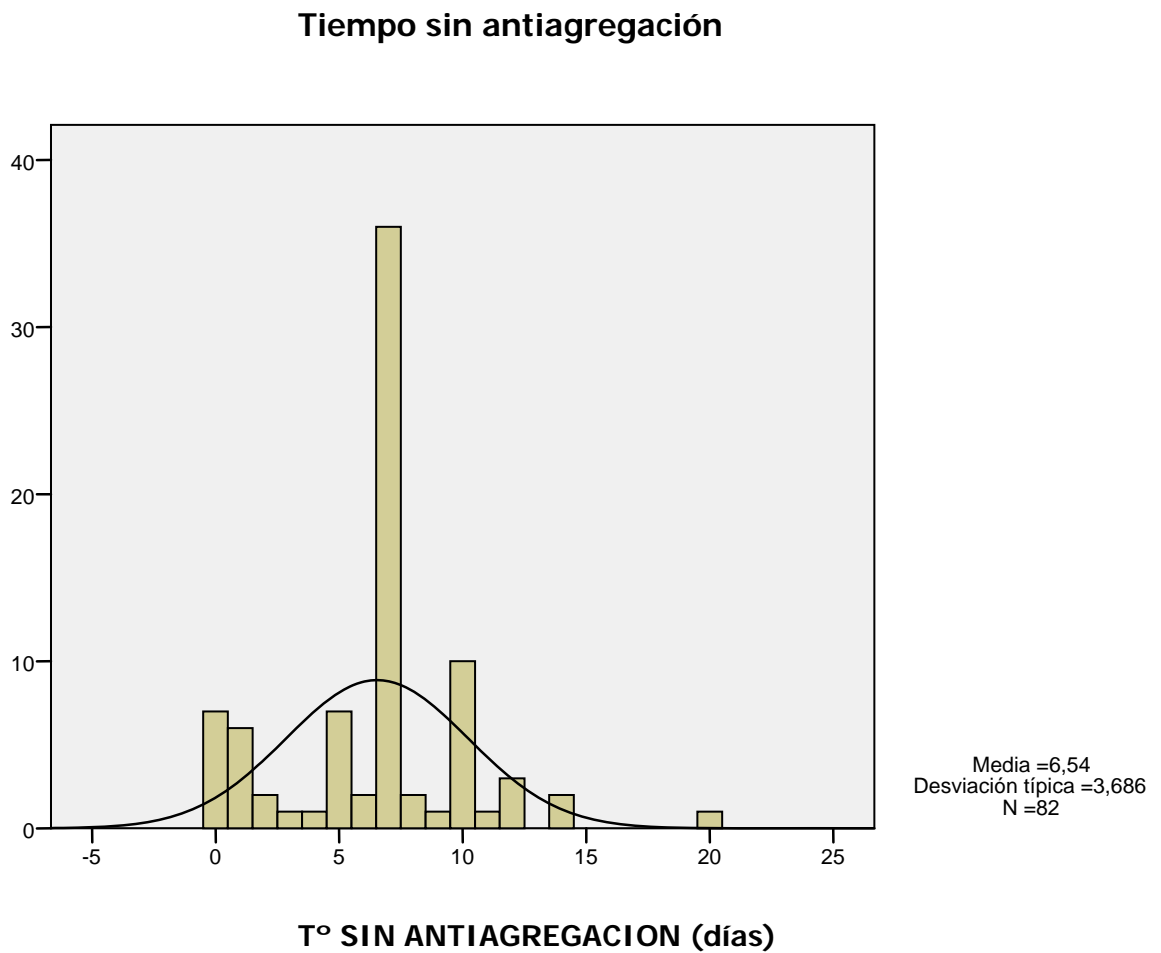


Gráfico 21: Histograma de frecuencias que representa la distribución según tiempo desde suspensión de la antiagregación.

## EUROSCORE PREOPERATORIO:

El valor medio del Euroscore preoperatorio es de 8,13 con una desviación típica de 10,6. Los percentiles 25, 50 y 75 son respectivamente 1,9, 4,14 y 9,23.

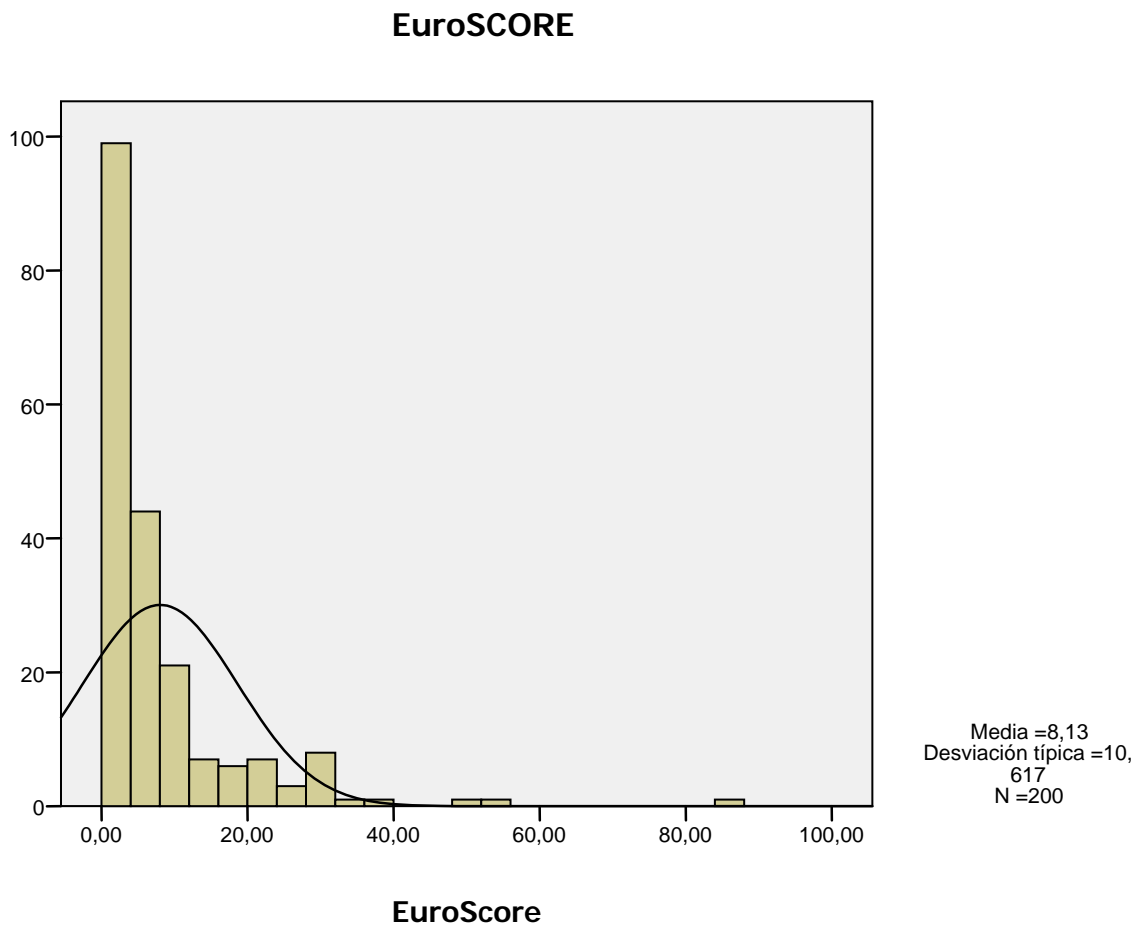


Gráfico 22: histograma de frecuencias y curva de normalidad de Euroscore preoperatorio.

## ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA:

Se estratificaron los pacientes incluidos en el estudio en tres grupos: sin arteriopatía periférica, con arteriopatía sin amputación y con arteriopatía y amputación. Los porcentajes respectivos son: 79,5% (n=159), 20% (n=40) y 0,5% (n=1).

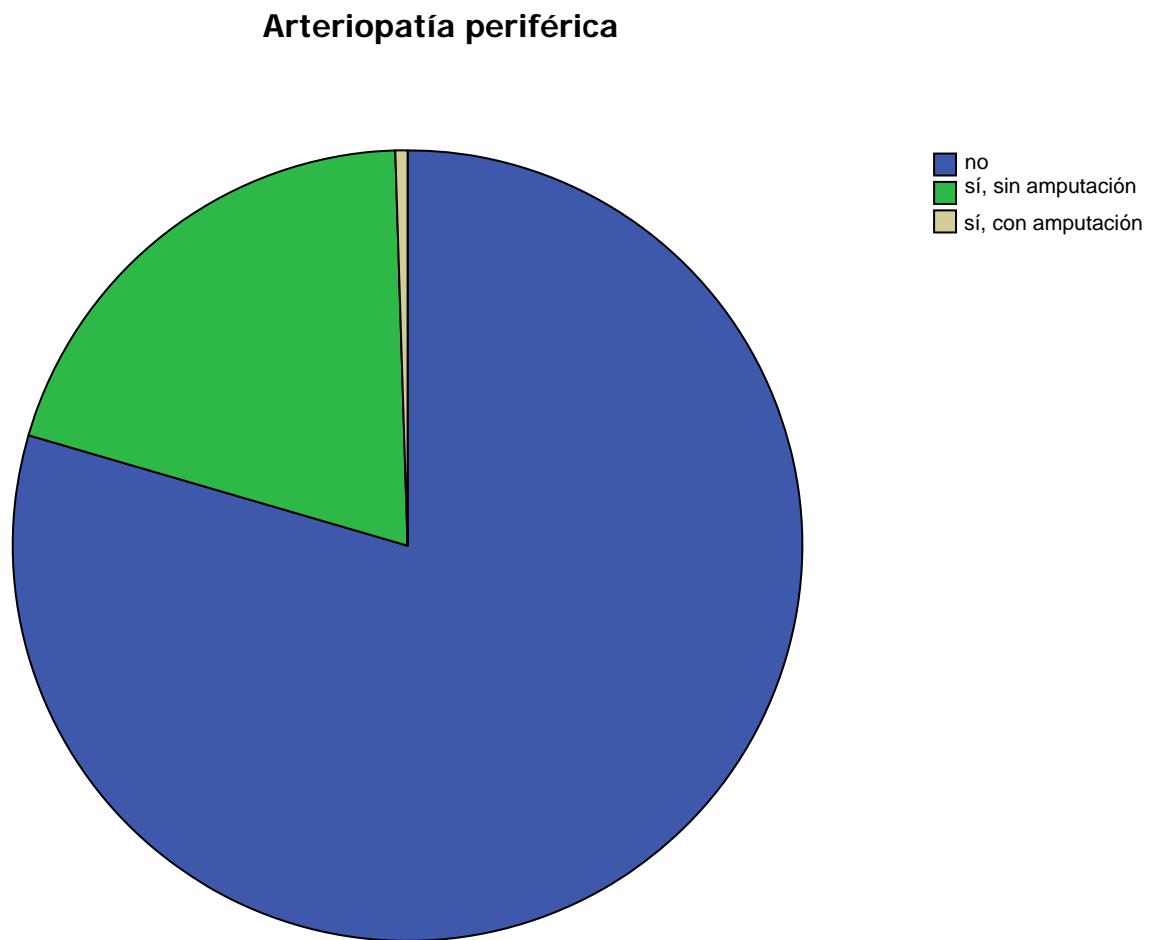


Gráfico 23: diagrama de sectores según arteriopatía periférica.

## LOCALIZACIÓN CORONARIA DE LOS STENT:

La distribución según vasos dónde estaban implantados los stent, de los 100 pacientes portadores sometidos a cirugía, se representan en la siguiente tabla. Los valores absolutos coinciden con los porcentajes.

	DA	CD	D	OM	CX	TCI	INJERTO
NO	56	45	94	92	66	97	99
SI	44	55	6	8	34	3	1
TOTAL	100	100	100	100	100	100	100

Tabla 8: localización coronaria de los stent.

## LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES CORONARIAS:

La siguiente tabla representa la distribución según vasos de las lesiones coronarias de los pacientes sometidos a cirugía con cardiopatía isquémica.

	DA	CD	D	OM1	OM2	CX	TCI	IVP	INJER TO
<b>NO</b>	70 (35%)	86 (43%)	181 (85,5%)	171 (85,5%)	198 (99%)	109 (54,5%)	135 (67,5%)	193 (96%)	198 (99%)
<b>SI</b>	130 (65%)	114 (57%)	19 (14,5%)	29 (14,5%)	2 (1%)	91 (45,5%)	65 (32,5%)	7 (3,5%)	2 (1%)
<b>TOTAL</b>	200	200	200	200	200	200	200	200	200

Tabla 9: localización de las lesiones coronarias de todos los pacientes con lesiones (con y sin stent).

LOCALIZACIÓN DE LOS INJERTOS CORONARIOS REALIZADOS:

En la siguiente tabla se representan los bypass coronarios realizados según el vaso a tratar. El total se refiere al conjunto de los pacientes a los que se realizó algún bypass.

	DA	CD	D	OM1	OM2	IVP	RI
<b>NO</b>	6	139	152	69	159	119	164
	(3,5%)	(81,8%)	(89,4%)	(40,6%)	(93,5%)	(70%)	(96,5%)
<b>SI</b>	164	31	18	101	11	51	6
	(96,5%)	(18,2%)	(10,6%)	(59,4%)	(6,5%)	(30%)	(3,5%)
<b>TOTAL</b>	170	170	170	170	170	170	170

Tabla 10: localización de los injertos coronarios en los pacientes en los que se realizó algún bypass.

LECHO DISTAL AL STENT:

El resultado es un 13% con malos lechos frente a un 87% con buenos lechos.

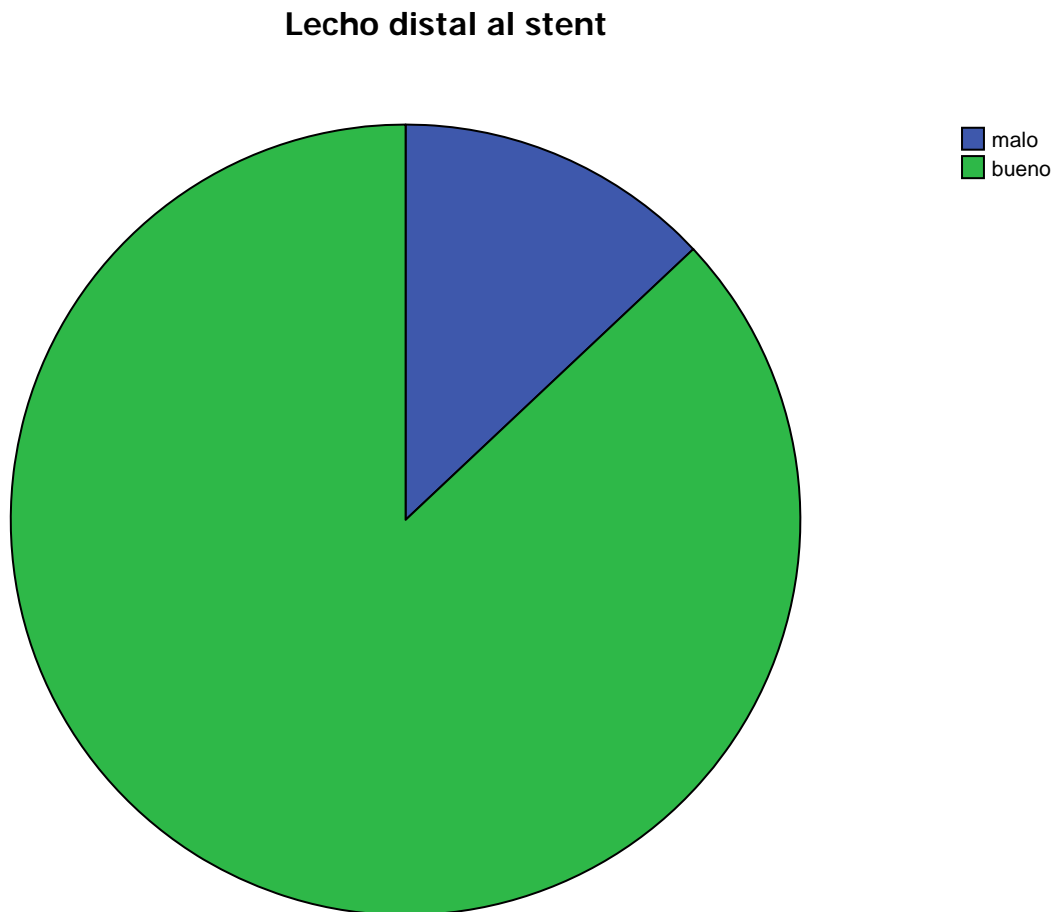


Gráfico 24: distribución según lecho distal al stent.

## BYPASS A ZONA DE STENT:

En un total del 45% de los casos donde un vaso presentaba un stent, no fue preciso realizar el bypass por permeabilidad del mismo, frente a un 55% de los casos en los que sí se realizó bypass.

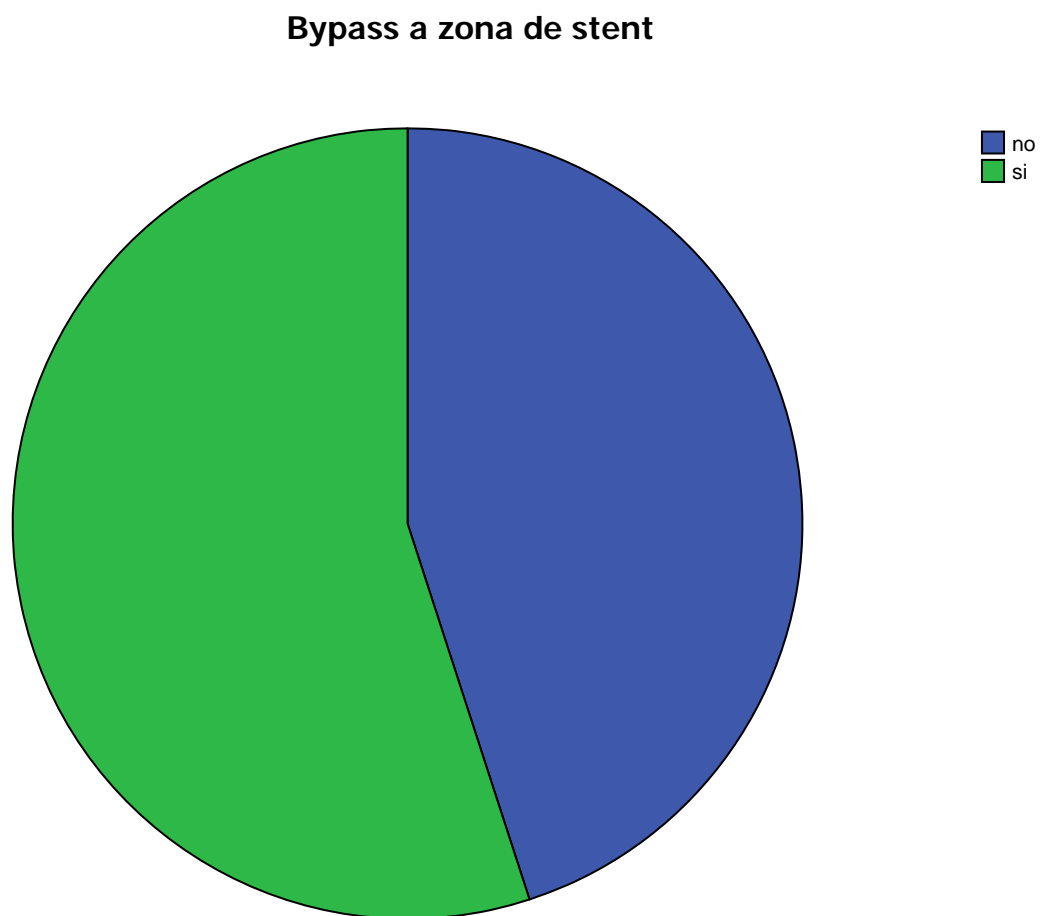


Gráfico 25: distribución según bypass a zona de stent.

## TIEMPO DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓEA Y DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA:

Los valores de estas variables se representan en la tabla 11.

	T° Clampaje (min.)	T° CEC (min.)
<b>Media</b>	62,39	102,67
<b>D.S.</b>	51	68
<b>Mediana</b>	58	93
<b>P25</b>	46	76
<b>P50</b>	58	93
<b>P75</b>	76.5	123

Tabla 11: tiempo de CEC y de Isquemia de todos los pacientes incluidos en el estudio.

## NÚMERO DE BYPASS REALIZADOS:

Se muestran en el siguiente gráfico de barras el número de bypass realizados con su respectiva frecuencia sobre el total de los pacientes a los que se realizó algún bypass coronario. La media de bypass realizados fue de 2,27, con una mediana y una moda de 2.

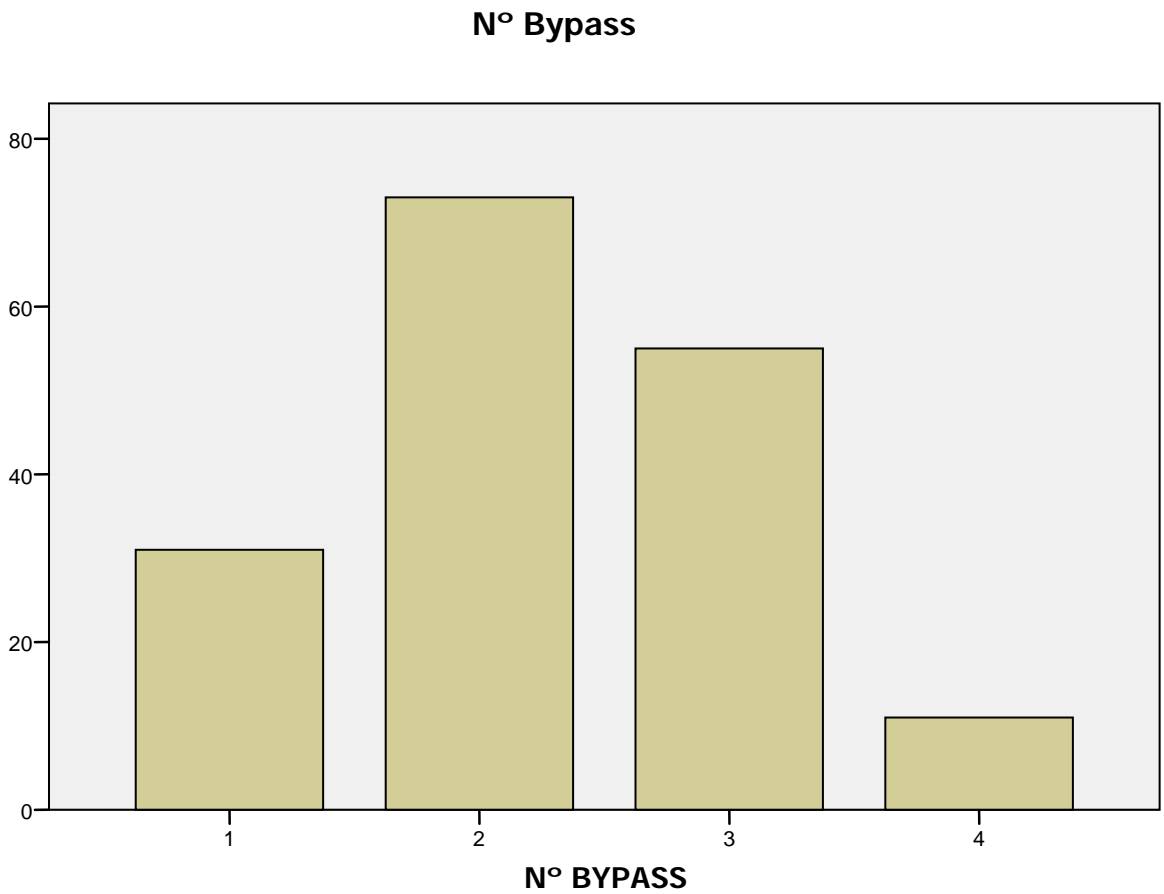


Gráfico 26: diagrama de barras que representa la distribución según nº de bypass.

#### ARTERIA MAMARIA INTERNA:

Se usó como injerto la arteria mamaria interna en un total de 118 pacientes, lo que supone un 69,4% de los 170 pacientes a los que se realizó algún bypass. La doble mamaria se empleó en 29 pacientes (17,1%), mientras que no se usó ninguna mamaria en un total de 23 pacientes (17,5%). Se representa en el siguiente gráfico esta distribución:

**Bypass de Arteria Mamaria Interna**

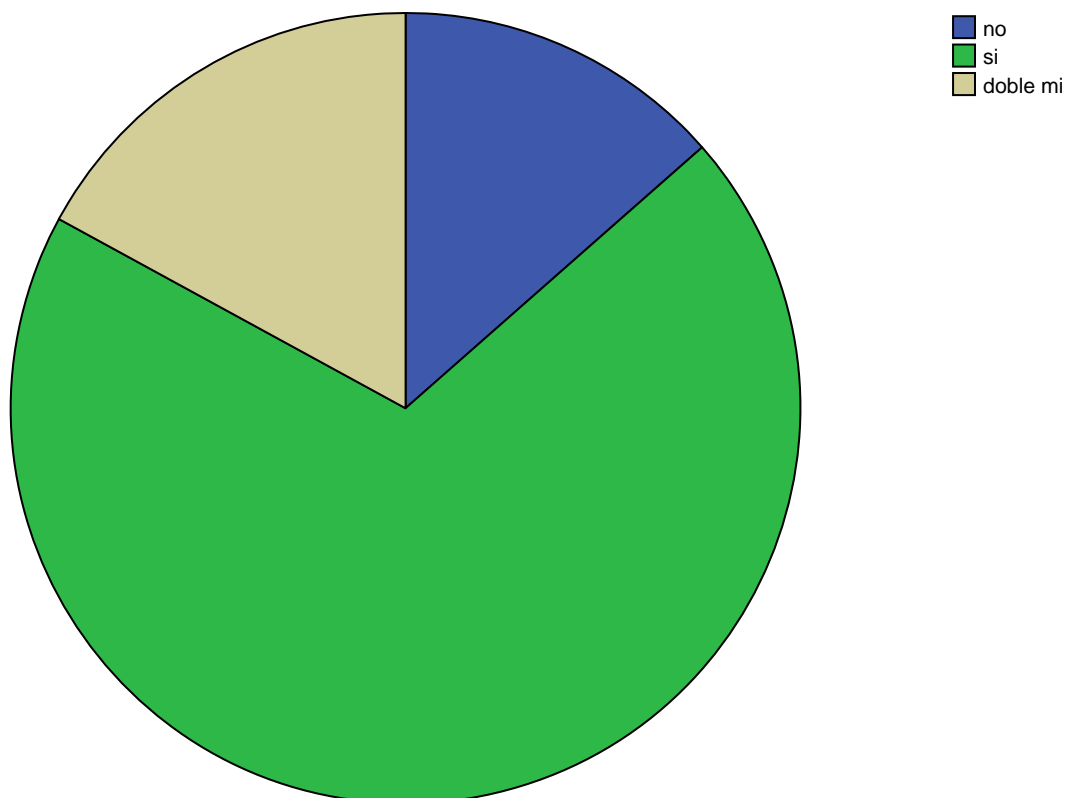


Gráfico 27: distribución según uso de arteria mamaria interna.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS:

En la tabla 12 se representan algunas de las complicaciones postoperatorias estudiadas en los pacientes incluidos en nuestra muestra.

	NO	SI
<b>ACV</b>	197(98,5%)	3(1,5%)
<b>Antibióticos</b>	171(85,5%)	29(14,5%)
<b>Bajo Gasto</b>	73(86,5%)	27(13,5%)
<b>F.A. postoperatoria</b>	161(80,5%)	39(19,5%)
<b>Fiebre</b>	172(86%)	28(14%)
<b>I.Renal</b>	182(91%)	18(9%)
<b>I.Respiratoria</b>	162(81%)	38(19%)
<b>Neumotórax</b>	196(98%)	4(2%)
<b>Sangrado</b>	194(97%)	6(3%)
<b>Transfusión</b>	46(23%)	154(77%)
<b>Traqueostomía</b>	192(96%)	8(4%)

Tabla 12: distribución de las complicaciones postoperatorias.

## BALÓN INTRAAÓRTICO DE CONTRAPULSACIÓN:

En la tabla 13 se representan los valores en número absoluto y porcentaje de pacientes que precisaron el implante de BIACP clasificados según el momento del implante.

<b>BIACP</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>No</b>	170	85%
<b>Si</b>	19	9,5%
<b>Intraoperatorio</b>	7	3,5%
<b>Postoperatorio</b>	4	2%
<b>Total</b>	200	100%

Tabla 13: balón intraaórtico de contrapulsación.

## VENTILACIÓN MECÁNICA:

Se representan en la tabla 14, la distribución de los pacientes por grupos según la hora de extubación.

Ventilación Mecánica	Frecuencia	Porcentaje
<6 hr	68	34%
6-24 hr	97	48,5%
24-48 hr	16	8%
48-72 hr	2	1%
72hr-7 días	4	2%
>7 días	7	3,5%
Reintubación	6	3%
<b>Total</b>	200	100%

Tabla 14: distribución de los pacientes por grupos según la hora de extubación.

## INFECCIÓN POSTOPERATORIA:

En la tabla 15 se muestran los diferentes tipos de infección postoperatoria observados, con sus respectivas frecuencias y porcentajes.

<b>Infección</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>No</b>	176	88%
<b>Inf. Respiratoria</b>	15	7,5%
<b>Mediastinitis</b>	2	1%
<b>Endocarditis</b>	2	1%
<b>Otras</b>	5	2,5%
<b>Total</b>	200	100%

Tabla 15: tipos de infección postoperatoria.

## DÍAS DE ESTANCIA EN REA:

La media de días de estancia en la Unidad de Reanimación de los pacientes incluidos en nuestro estudio es de 4,93 días, con una desviación típica de 8,9. El valor de la mediana es de 3 y la moda es de 2. Los percentiles 25, 50 y 75 son respectivamente 2, 3 y 5 días.

### Estancia en REA

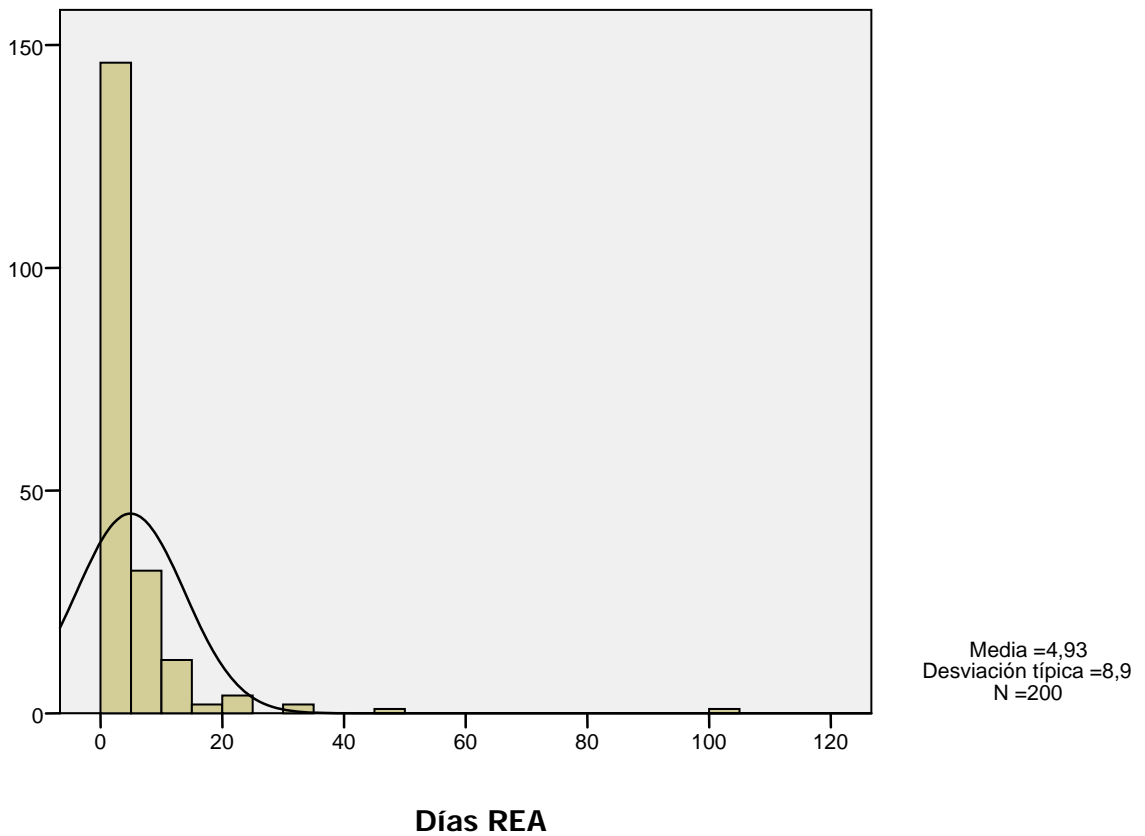


Gráfico 28: histograma de frecuencias según días de estancia en REA.

### ESTANCIA HOSPITALARIA POSTOPERATORIA:

Del total de 176 pacientes no fallecidos se calcula la estancia postoperatoria en días, alcanzando el valor medio de 10,82 días, con una desviación típica de 6,2. El valor de la mediana es de 8 y la moda de 7. Los valores del P25, 50 y 75 son 7, 8 y 12 respectivamente. Si el valor de la estancia intrahospitalaria postoperatoria se calcula sobre el total de 200 pacientes, el valor medio asciende a 10,96 días, con una DS de 9,72.

### Estancia Postoperatoria

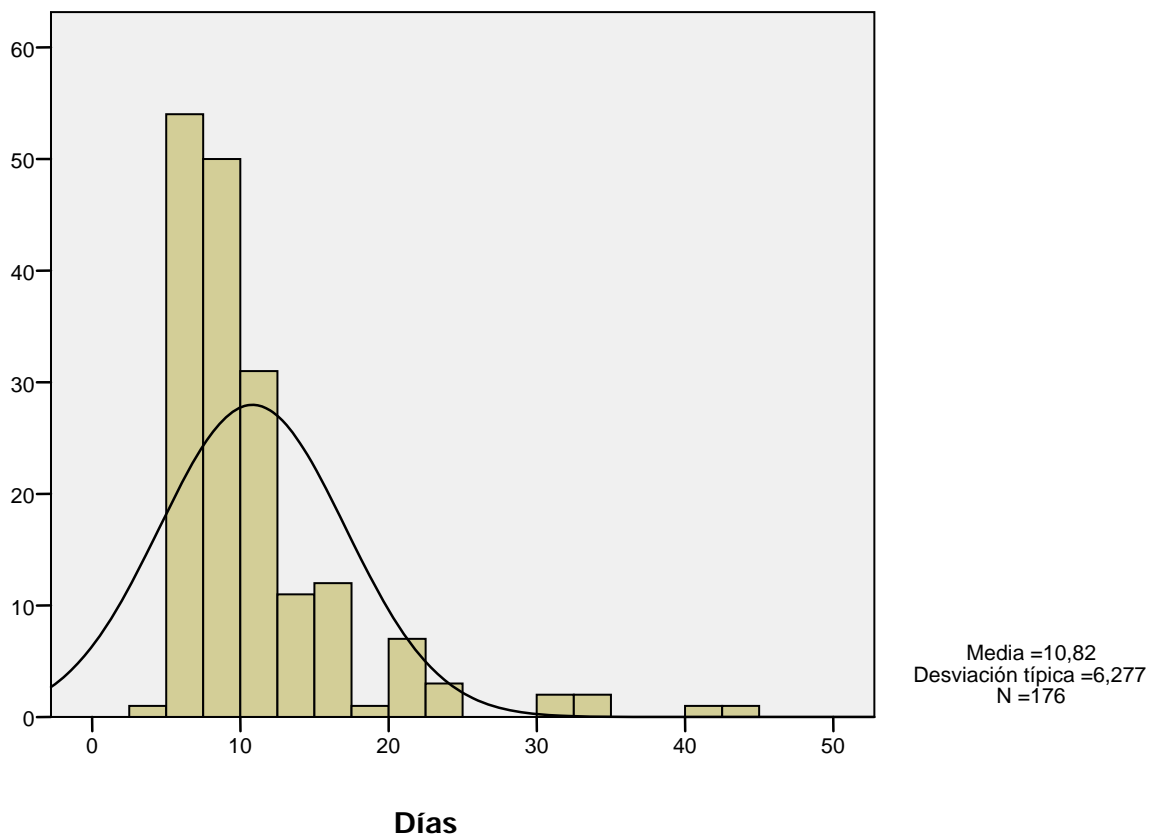


Gráfico 29: histograma de frecuencias y curva de normalidad de días de estancia hospitalaria postoperatoria.

## MUERTE:

El número total de pacientes fallecidos es de 24, lo que supone una mortalidad del 12%. En la tabla 16 se resumen las causas de muerte con su correspondiente frecuencia y porcentaje.

Causa Muerte	Frecuencia	Porcentaje
Arritmia	4	16,7%
Bajo Gasto	13	54,2%
FMO	2	8,3%
I. Respiratoria	1	4,2%
Infección	1	4,2%
PCR	2	8,3%
Sangrado	1	4,2%
<b>Total</b>	24	100%

Tabla 16: causas de muerte.

## 5.2. ANÁLISIS UNIVARIADO.

Realizamos un estudio estadístico para valorar diferencias estadísticamente significativas en las variables estudiadas con relación a tres variables independientes: el hecho de ser portador de stent, el tiempo transcurrido desde el implante del stent, y el tipo de stent. Se analizan en primer lugar las variables cualitativas y a continuación las cuantitativas para cada una de las variables independientes.

### 5.2.1. VARIABLE INDEPENDIENTE: GRUPO (STENT vs NO STENT).

Tabla 17. Características preoperatorias de los pacientes clasificados en función de ser portador de stent o no. Variables cuantitativas.

	NO STENT	STENT	VALOR DE <i>p</i>
<b>Colesterol</b>	158,6 ± 41,4	150,01 ± 36,8	0,147
<b>Creatinina</b>	1,24 ± 1,02	1,21 ± 0,95	0,833
<b>Edad</b>	68,1 ± 9,2	67,7 ± 8,3	0,791
<b>Euroscore</b>	5,54± 9,52	10,52±11,1	<b>0,001</b>
<b>FE (%)</b>	60,95 ± 11,8	56,73 ±11,4	<b>0,01</b>
<b>T° sin AG</b>	11,13±4,39	6,05 ± 3,02	<b>0,0001</b>
<b>Triglicéridos</b>	127,01± 72,3	130,05± 66,01	0,772

Tabla 17.

Tabla 18. Características preoperatorias de los pacientes clasificados en función de ser portador de stent o no. Variables cualitativas.

	NO STENT	STENT	VALOR DE <i>p</i>
<b>ANGINA:</b>			
<b>Estable</b>	40%	31%	
<b>Inestable</b>	56%	44%	<b>0,0001</b>
<b>No</b>	4%	25%	
<b>DIABETES</b>			
<b>No</b>	61%	61%	
<b>Dieta</b>	21%	0%	<b>0,0001</b>
<b>ADO</b>	14%	32%	
<b>Insulina</b>	4%	8%	
<b>DISLIPEMIA</b>	69%	66%	0,651
<b>ESTATINAS</b>	44%	77%	<b>0,0001</b>
<b>PREOPERATORIAS</b>			
<b>HTA</b>	73%	71%	0,753
<b>LESIÓN</b>			
<b>CORONARIA:</b>			
<b>TCI</b>	34%	31%	0,651
<b>DA</b>	74%	55%	<b>0,005</b>
<b>IVP</b>	0%	7%	<b>0,007</b>
<b>MARCAPASOS</b>	3%	5%	0,470
<b>OBESIDAD</b>	32,8%	37,6%	0,537
<b>REOPERACIÓN</b>	3,6%	6%	0,686
<b>SEXO</b>			
<b>Hombre</b>	86%	80%	0,259
<b>Mujer</b>	14%	20%	
<b>TABAQUISMO</b>			
<b>No</b>	58%	68%	0,340
<b>Exfumador</b>	32%	24%	
<b>Activo</b>	10%	8%	

Tabla 18.

- Edad: en primer lugar se estudia si existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de stent vs no stent en lo que se refiere a la variable cuantitativa continua edad. La media de edad en el grupo de pacientes sin stent era de  $68,1 \pm 9,2$  años, mientras que la edad media en el grupo de pacientes con stent era de  $67,7 \pm 8,3$  años ( $p 0,791$ ).
- Sexo: se estudió si existían diferencias en la variable sexo en relación con el hecho de ser portador de stent o no. En el grupo sin stent había un 86% de hombres frente a un 14% de mujeres y en el grupo con stent había un 80% de hombres frente a un 20% de mujeres ( $p 0,259$ ).
- Tabaquismo: con relación al tabaquismo, se clasificó a los pacientes en tres grupos: no fumador, ex-fumador y fumador activo, tal y como describimos en el capítulo de material y métodos. Los respectivos porcentajes en el grupo sin stent eran 58%, 32% y 10% respectivamente. Para el grupo con stent, los porcentajes eran 68%, 24% y 8% respectivamente ( $p 0,340$ ).
- Diabetes: para esta variable, se clasificaron los pacientes en cuatro grupos: no diabéticos, diabéticos sometidos a tratamiento con dieta, diabéticos bajo tratamiento con antidiabéticos orales y diabéticos sometidos a tratamiento con insulina. En el grupo de pacientes sin stent, los respectivos porcentajes eran 61, 21, 14 y 4%. En el grupo con stent los porcentajes eran 61, 0, 31 y 8% respectivamente. El valor de  $p$  en este caso es de 0,0001. Existen significativamente menos diabéticos a tratamiento con ADO en el grupo sin

- stent, y diabéticos con mayor severidad de su enfermedad en el grupo con stent.
- Dislipemia: Los valores para el grupo de pacientes sin stent eran 69% con dislipemia y 31% sin dislipemia. En el grupo con stent suponían el 66 y 34% respectivamente. La diferencia no logra la significación estadística ( $p$  0,651).
  - Obesidad: en el grupo sin stent el porcentaje de obesos era del 32,8%. En el grupo con stent 37,6%. El valor de  $p$  es de 0,537.
  - Hipertensión: en el grupo sin stent había un 73% de pacientes con hipertensión arterial. En el grupo con stent el porcentaje era del 71%. El valor de  $p$  es de 0,753.
  - Marcapasos: para esta variable tan sólo un 3% de los pacientes sin stent son portadores de marcapasos preoperatorio frente a un 5% en el grupo con stent. Esta diferencia no logra alcanzar la significación estadística puesto que el valor de  $p$  es de 0,470.
  - Tratamiento previo con estatinas: tan solo un 44% de los pacientes sin stent estaban tratados con estatinas, frente a un 77% de los pacientes con stent. El valor de  $p$  es de 0,0001. Sí había pues significación estadística entre ambos grupos en lo que respecta a esta variable.
  - Creatinina, colesterol y triglicéridos: en lo que se refiere a los valores medios de creatinina preoperatorios de los pacientes sin y con stent son  $1,24 \pm 1,02$  mg/dl

y  $1,21 \pm 0,95$  mg/dl respectivamente ( $p$  0,833). Los valores medios de colesterol son  $158,6 \pm 41,4$  mg/dl y  $150,01 \pm 36,89$  mg/dl para los pacientes sin y con stent respectivamente ( $p$  0,147). Finalmente, los valores medios de triglicéridos para los dos grupos son de  $127,01 \pm 72,37$  mg/dl y de  $130,05 \pm 66,01$  mg/dl ( $p$  0,772).

- Fracción de eyección: el valor medio de la FE de los pacientes sin stent es de  $60,95 \pm 11,8\%$ , mientras que para el grupo de pacientes con stent la media de FE es de  $56,73 \pm 11,4\%$  ( $p$  0,011). Podemos afirmar que la FE es significativamente inferior en los pacientes con stent.
- Angina: para esta variable, se estratifican los pacientes en tres grupos: pacientes con angina estable, inestable y sin angina. Los porcentajes en el grupo de pacientes sin stent son 40, 56 y 4% respectivamente. En el grupo con stent los porcentajes son 31, 44 y 25% respectivamente. Las diferencias entre ambos grupos para esta variable son estadísticamente significativas, con un valor de  $p$  de 0,0001. Los pacientes portadores de stent se presentan con menos angina inestable y/o sin angina.
- Lesión de TCI: presentan esta lesión el 34 % de los pacientes sin stent y el 31 % de los pacientes con stent. El valor de  $p$  es de 0,651. Así pues no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en lo que se refiere a la presencia de lesión de tronco común izquierdo.
- Lesión de DA: presentan esta lesión el 74% de los pacientes sin stent frente al 55% de los pacientes con stent. El valor de  $p$  es de 0,005.

- Lesión de IVP: presentan esta lesión el 7% de los pacientes con stent y ninguno de los pacientes sin stent,  $p$  0,007. No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la distribución de las demás lesiones.
- Lecho distal al stent: son peores los lechos distales de los pacientes con stent pues el 4% de los pacientes sin stent presentan malos lechos, frente a un 12% de los pacientes con stent. El valor de  $p$  de 0,037.
- Reoperación: los porcentajes son similares en ambos grupos: 3,6% de los pacientes sin stent y 6% de los pacientes con stent, por lo que  $p$  es de 0,686.
- Tiempo sin antiagregación: el tiempo medio sin terapia antiagregante plaquetaria en el grupo de pacientes no sometidos a implante de stent previamente fue de  $11,13 \pm 4,39$  días, mientras que en el grupo de pacientes con stent la media fue de  $6,05 \pm 3,02$  días. Las diferencias son estadísticamente significativas, con un valor de  $p$  de 0,0001.
- Euroscore: se calculó el valor de este indicador de riesgo preoperatorio para todos los pacientes. El valor medio de los pacientes sin stent es de  $5,54 \pm 9,52$  y de  $10,52 \pm 11,10$  para los pacientes con stent. Se preveía preoperatoriamente por tanto, un riesgo de mortalidad previsto del doble. El valor de  $p$  es de 0,001.

Tabla 16. Características postoperatorias de los pacientes clasificados en función de ser portador de stent o no. Variables cuantitativas.

	NO STENT	STENT	VALOR DE $p$
<b>DÍAS POSTOPERATORIO</b>	10,34 ± 6,26	11,41 ± 6,28	0,264
<b>DÍAS REA</b>	4,13 ± 5,04	5,73 ± 11,5	0,807
<b>Nº BYPASS</b>	2,32 ± 0,789	2,21 ± 0,89	0,428
<b>Tº DE CEC</b>	99,28 ± 33,5	106 ± 42,9	0,240
<b>Tº ISQUEMIA</b>	58,65 ± 23,12	66,17 ± 32,18	0,076
<b>TROPONINA I</b>	4,89 ± 5,31	20,28 ± 110,06	<b>0,005</b>

Tabla 19.

Tabla 20. Características postoperatorias de los pacientes clasificados en función de ser portador de stent o no. Variables cualitativas.

	NO STENT	STENT	VALOR DE <i>p</i>
ACV	1%	2%	0,561
ANTIBIOTERAPIA	12%	17%	0,310
BAJO GASTO	4%	23%	<b>0,0001</b>
BIACP	3%	8%	0,121
EXTUBACIÓN PRECOZ	52%	16%	<b>0,0001</b>
FA POSTOP	18%	21%	0,592
FIEBRE	14%	14%	0,166
IAM POSTOP	3%	8%	0,121
INFECCIÓN:			
No	88%	88%	
I. Respiratoria	9%	6%	0,940
Mediastinitis	1%	1%	
Endocarditis	0%	2%	
Otras	2%	3%	
I. RENAL	6%	12%	0,138
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	16%	22%	0,279
MUERTE	3%	21%	<b>0,0001</b>
NEUMOTÓRAX	3%	1%	0,312
REOPERACIÓN POR SANGRADO	1%	5%	0,097
TRANSFUSIÓN	69%	85%	<b>0,007</b>
TRAQUEOSTOMÍA	3%	5%	0,470

Tabla 20.

- Tiempo de CEC: el tiempo medio de CEC en los pacientes sin stent fue de  $99,28 \pm 33,5$  minutos, frente a  $106 \pm 42,9$  minutos en los pacientes con stent ( $p$  0,240).
- Tiempo de Isquemia: en lo que se refiere al tiempo de isquemia miocárdica durante la intervención, el valor medio en el grupo de pacientes sin stent fue de  $58,65 \pm 23,12$  minutos frente a  $66,17 \pm 31,18$  minutos en el grupo de pacientes con stent ( $p$  0,076).
- Número de bypass realizados: el número medio de bypass realizados en el grupo de pacientes sin stent fue de  $2,32 \pm 0,789$ . En el grupo con stent el número medio fue de  $2,21 \pm 0,89$  bypass ( $p$  0,428).
- Balón intraaórtico de contrapulsación: en un principio se distinguen los pacientes según no necesiten BIACP, si lo necesitaron preoperatoriamente, intraoperatoriamente o en el postoperatorio. Pero para el análisis estadístico dicotomizamos la variable en dos grupos: sin balón o preoperatorio, y un segundo grupo, que incluye a los pacientes con balón operatorio o postoperatorio. En el grupo sin stent los respectivos porcentajes son 97% y 3%. En el grupo con stent los valores son 92 y 8%. La diferencia no alcanza la significación estadística, pues el valor de  $p$  es de 0,121.
- Valor pico de troponina I: el valor medio de pico de troponina postoperatorio en el grupo de pacientes sin stent fue de  $4,89 \pm 5,31$  ng/ml, mientras que el valor de pico de troponina postoperatorio para el grupo con stent fue de  $20,28 \pm 110,06$  ng/ml. El valor resultante de  $p$  es de 0,005.

- Infarto agudo de miocardio postoperatorio: existe un 3% de pacientes que presentaron IAM postoperatorio en el grupo sin stent y un 8% en el grupo con stent. El valor de  $p$  es de 0,121.
- Fibrilación auricular postoperatoria: los valores alcanzados en el grupo sin stent son del 18%, frente a un 21% en el grupo con stent. El valor de  $p$  es de 0,592.
- Bajo gasto postoperatorio: en el grupo sin stent, el porcentaje de pacientes que presentó bajo gasto fue del 4%. En el grupo con stent el porcentaje fue del 23%. Es decir pasamos de una cifra del 4% al 23% en el grupo con stent ( $p$  0,0001).
- Neumotórax: el número de pacientes que presentó neumotórax en el postoperatorio fue de 3 en el grupo sin stent y de 1 en el grupo con stent ( $p$  0,312).
- ACV postoperatorio: el porcentaje de pacientes que presentó esta complicación fue de 1% en el grupo sin stent y de un 2% en el grupo con stent. El valor de  $p$  es de 0,561.
- Reoperación por sangrado: un 1% de los pacientes sin stent presentó esta complicación frente a un 5% en el grupo con stent,  $p$  0,097.
- Transfusión postoperatoria: a pesar de que en la necesidad de reoperación por sangrado no se observan diferencias estadísticamente significativas entre

ambos grupos, si se evidencian en la necesidad de transfusión de derivados hemáticos postoperatoria, con una  $p$  de 0,007, puesto que un 69% de los pacientes del grupo sin stent precisó transfusión frente a un 85% en el grupo con stent. Los valores de hemoglobina y hematocrito preoperatorio no presentaban diferencias estadísticamente significativas.

- Insuficiencia renal postoperatoria: sólo un 6% de los pacientes sin stent precisó hemofiltro, frente a un 12% de los pacientes con stent ( $p$  0,138).
- Ventilación mecánica: el análisis estadístico nos indica que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con una  $p$  0,0001, dado que los pacientes con stent precisaron intubaciones más prolongadas. Asimismo, si dicotomizamos la variable extubación entre menos de 6 hr y más de 6 hr, es decir extubación precoz y tardía, y lo comparamos con la variable denominada grupo, las diferencias siguen siendo significativas, con un valor de  $p$  0,0001, puesto que el 52% de los pacientes sin stent se extuban dentro de las 6 primeras horas, frente a tan solo el 16% del grupo de pacientes con stent.
- Traqueostomía: en lo que respecta a la necesidad de practicar una traqueostomía en el postoperatorio, tan sólo un 3% de los pacientes del grupo sin stent la precisó, frente a un 5% del grupo con stent. Las diferencias no logran el grado significación estadística pues el valor de  $p$  es de 0,470.
- Insuficiencia respiratoria postoperatoria: la distribución de porcentajes era de un 16% de pacientes con insuficiencia respiratoria en el grupo sin stent frente a un 22% en el grupo con stent ( $p$  0,279).

- Fiebre: el porcentaje de pacientes que presentaron febrícula y/o fiebre en el postoperatorio es exactamente el mismo para ambos grupos, que es del 14% ( $p$  0,166).
- Antibioterapia: al igual que ocurre con la fiebre postoperatoria tampoco existían diferencias en el hecho de recibir antibioterapia entre ambos grupos, pues con unos porcentajes del 12% (sin stent) frente al 17% (con stent) el valor de  $p$  es de 0,315.
- Infección postoperatoria: los porcentajes para cada una de las complicaciones son (sin stent vs con stent): no infección: 88% vs 88%; infección respiratoria: 9% vs 6%; mediastinitis: 1% vs 1%; endocarditis: 0 vs 2%; y otras: 2% vs 3%. El valor de  $p$  es de 0,94.
- Estancia postoperatoria en Unidad de Reanimación: la media de días de estancia en REA para los pacientes sin stent es de  $4,13 \pm 5,04$ , mientras que la estancia media de los pacientes con stent es de  $5,73 \pm 11,5$ . El valor de  $p$  es de 0,807.
- Estancia postoperatoria intrahospitalaria: la estancia media de los pacientes sin stent fue de  $10,34 \pm 6,26$  días, mientras que la estancia media de los pacientes con stent fue de  $11,41 \pm 6,28$  días. Ello supone un valor de  $p$  de 0,264.

- Muerte: de los 24 (12%) pacientes que fallecieron, 3 (1,5%) pertenecían al grupo sin stent y 21 (10,5%) al grupo con stent. Diferencias que representan un gran significado estadístico con un valor de  $p$  de 0,0001.

Resumen de diferencias estadísticamente significativas:

Los grupos de pacientes se diferencian a nivel preoperatorio en que el grupo de pacientes con stent tiene un Euroscore más elevado ( $p$  0,001), menor FE ( $p$  0,011), menos tiempo libre de antiagregantes ( $p$  0,001), más angina estable ( $p$  0,0001), formas de diabetes más severa ( $p$  0,0001), más estatinas preoperatorias ( $p$  0,0001), menor tasa de lesión de DA ( $p$  0,005) y mayor de IVP ( $p$  0,007).

A nivel postoperatorio, los pacientes del grupo con stent presentan un mayor pico de troponina I ( $p$  0,005), más incidencia de bajo gasto postoperatorio ( $p$  0,0001), menos extubación precoz ( $p$  0,0001), mayor necesidad de transfusión de hemoderivados ( $p$  0,007) y mayor tasa de mortalidad temprana ( $p$  0,0001).

## 5.2.2. VARIABLE INDEPENDIENTE: TIEMPO DESDE EL IMPLANTE DEL ÚLTIMO STENT HASTA LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA (T° DE STENT).

Para analizar la influencia de esta variable en el curso postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se tiene en cuenta el tiempo desde el implante del último stent de tres formas diferentes: 1) clasificando a los pacientes en siete posibles grupos de tiempo (<1 mes, 1-3 meses, 3-6 meses, 6-12 meses, 12-24 meses, 24-36 meses y finalmente >36 meses); 2) dicotomizando la variable, tomando como fecha divisoria los 3 meses, de modo que creamos un grupo de pacientes con stent de menos de 3 meses y otro con más de 3 meses; 3) utilizando el valor absoluto en número de días desde el implante del último stent.

a) Clasificando a los pacientes en 7 grupos según el tiempo transcurrido desde el implante del último stent:

- Edad: en el grupo de menos de 1 mes, hay 12 pacientes, con una edad media de  $73,3 \pm 4,9$  años; en el grupo entre 1 y 3 meses hay 10 pacientes, con una edad media de  $78,4 \pm 7,1$  años; en el grupo entre 3 y 6 meses hay 17 pacientes con una edad media de  $64,35 \pm 9,6$  años; en el grupo entre 6 y 12 meses hay 19 pacientes con una edad media de  $64,3 \pm 7,5$  años; entre 12 y 24 meses, hay 19 pacientes con una edad media de  $68,58 \pm 8,55$  años; entre 24 y 36 meses hay 6 pacientes con una edad media de  $69,4 \pm 10,45$  años; en el grupo de más de 36 meses hay 17 pacientes con una edad media de  $68,82 \pm 9,47$  años. El valor resultante de  $p$  es de 0,110.

- Sexo: existen un total de 12 pacientes con stent de menos de un mes post-implantación, 8 hombres y 4 mujeres; entre 1 y 3 meses, existen 10 pacientes, 6 hombres y 4 mujeres; entre 3 y 6 meses, existen 17 pacientes , 14 hombres y 3 mujeres; entre 6 y 12 meses hay 19 pacientes, 16 hombres y 3 mujeres; entre 12 y 24 meses, hay 19 pacientes, 17 hombres y 2 mujeres; entre 24 y 36 meses existen 6 pacientes, 5 hombres y 1 mujeres; y mayores de 36 meses existen 17 pacientes, 4 hombres y 3 mujeres.
  
- Tabaquismo: de menos de 1 mes existen 12 pacientes, 8 no fumadores, 4 exfumadores y ninguno activo; entre 1 y 3 meses hay 8 no fumadores, 2 exfumadores y ninguno activo; entre 3 y 6 meses hay 11 no fumadores, 2 exfumadores y 4 activos; entre 6 y 12 meses hay 11 no fumadores, 6 exfumadores y 2 fumadores activos; entre 12 y 24 meses hay 11 no fumadores, 7 exfumadores y 1 activo; entre 24 y 36 meses hay 5 no fumadores, 1 exfumador y ninguno en activo; y finalmente de más de 36 meses, hay 14 no fumadores, 3 exfumadores y 1 en activo.
  
- Diabetes: de menos de 1 mes post-stent existen 9 no diabéticos, 2 a tratamiento con ADO y 1 a tratamiento con insulina; entre 1 y 3 meses hay 6 no diabéticos, 4 a tratamiento con ADO y ninguno con insulina; entre 3 y 6 meses hay 10 no diabéticos, 4 a tratamiento con ADO y 3 con Insulina; entre 6 y 12 meses hay 14 no diabéticos, 4 a tratamiento con ADO y 1 con Insulina; entre 12 y 24 meses hay 10 no diabéticos, 8 a tratamiento con ADO y 1 a tratamiento con Insulina; entre 24 y 36 meses hay 4 no diabéticos, 1 a tratamiento con ADO y 1 a tratamiento con insulina; de más de 36 meses hay 10 no diabéticos, 6 a tratamiento con ADO y 1 a tratamiento con Insulina.

- Dislipemia: de menos de 1 mes hay 7 sin dislipemia y 5 con dislipemia; entre 1 y 3 meses, las cifras son 2 y 8 respectivamente; entre 3 y 6, las cifras son 6 y 11, respectivamente; entre 6 y 12, las cifras son 8 y 11; entre 12 y 24 meses, hay 6 y 13 pacientes, entre 24 y 36 meses, hay 1 paciente sin dislipemia y 5 con dislipemia; y finalmente de más de 36 meses, hay 4 y 13 pacientes en cada grupo.
  
- Hipertensión arterial: de menos de 1 mes hay 3 pacientes sin HTA y 9 con HTA; entre 1 y 3 meses hay 1 y 9 pacientes en cada grupo; entre 3 y 6 meses hay 7 y 10 pacientes; entre 6 y 12 hay 7 y 12 pacientes respectivamente; entre 12 y 24 meses hay 6 y 13; entre 24 y 36 hay 2 y 4; y finalmente de más de 36 meses hay 4 pacientes sin HTA y 13 con HTA.
  
- Número de stent: en el grupo de menos de 1 mes hay 12 pacientes con una media de stent de  $2,27 \pm 1,19$ ; entre 1-3 meses hay 10 pacientes con  $2,94 \pm 1,69$  stent. Entre 3-6 meses hay 17 pacientes con una media de  $2,31 \pm 1,35$  stent. Entre 6 y 12 meses hay 19 pacientes con una media de  $2,58 \pm 1,64$  stent. Entre 12 y 24 meses hay 19 pacientes con una media de  $2 \pm 1$  stent. Entre 24 y 36 meses hay 6 pacientes con una media de  $3 \pm 1,8$  stent. De más de 36 meses hay 17 pacientes con una media de  $1,55 \pm 1,01$  stent. El valor resultante de  $p$  es de 0,009.
  
- Estatinas preoperatorias: tomaban estatinas preoperatorias el 25% de los pacientes de menos de 1 mes, el 80% de entre 1 y 3 meses, el 82,4% entre 3 y 6 meses, el 94,7% entre 6 y 12 meses, el 89,5% entre 12 y 24 meses, el

83,3% entre 24 y 36 meses, y el 70,6% de más de 36 meses. El valor de  $p$  es de 0,0001.

- Fracción de eyección: el valor medio de FE de los pacientes de menos de 1 mes fue de 52,08%, entre 1 y 3 meses fue de 39,2%, entre 3 y 6 meses fue 55,41%, entre 6 y 12 fue de 45,97%, entre 12 y 24 meses fue 49,53%, entre 24 y 36 meses fue de 71%, y de más de 36 meses la FE fue de 50,02%. No existen diferencias estadísticamente significativas, con un valor de  $p$  de 0,421.
- Angina: en cuanto a la presentación de angina, entre estable e inestable, en los casos con stent en que se presentó angina (total de 75): en el grupo de menos de 1 mes, 1 paciente presentó angina estable y 8 inestable; en el grupo entre 1 y 3 meses la casuística fue de 1 y 7 pacientes respectivamente; entre 3 y 6 meses, el número respectivo de pacientes con angina estable e inestable fue de 4 y 5; entre 6 y 12, fue de 8 y 7 pacientes; entre 12 y 24 fue de 6 y 10 pacientes; entre 24 y 36 meses fue de 5 y 0 pacientes respectivamente; y finalmente en el grupo de más de 36 meses fue de 6 pacientes con angina estable y 7 con angina inestable.
- Cirugía urgente: hay tan solo 3 pacientes que precisaron cirugía emergente: 1 en el grupo de menos de un mes, otro entre 1 y 3 meses y otro entre 6 y 12 meses. 9 pacientes de menos de 1 mes precisaron cirugía urgente, y para los demás grupos: 4, 2, 2, 4, 1 y 3 respectivamente.
- Tiempo de clampaje: en el grupo de menos de 1 mes hay 10 pacientes con un tiempo medio de isquemia de  $70,78 \pm 32,8$  min; entre 1 y 3 meses, hay 9

pacientes con una media de  $75,58 \pm 38,7$  min; entre 3 y 6 meses hay 14 pacientes con un tiempo medio de  $66,74 \pm 21,06$  min; entre 6 y 12 meses hay 18 pacientes con una media de  $66 \pm 36,9$  min; entre 12 y 24 meses hay 16 pacientes con una media de  $51,64 \pm 29,5$  min; entre 24 y 36 meses hay 6 pacientes con una media de  $57,5 \pm 29,08$  min; de más de 36 meses hay 16 pacientes con una media de  $65,59 \pm 33,67$  min. El valor resultante de  $p$  es de 0,513.

- Tiempo de circulación extracorpórea: de menos de 1 mes hay 10 pacientes con un tiempo medio de  $135,89 \pm 43,18$  min; entre 1 y 3 meses hay 9 pacientes con una media de  $112 \pm 43,2$  min; entre 3-6 meses hay 14 pacientes con una media de  $106,38 \pm 39,25$  min; entre 6 y 12 meses hay 18 pacientes con una media de  $106,28 \pm 47,12$  min; entre 12 y 24 meses hay 16 pacientes con una media de 11 pacientes  $84,82 \pm 38,46$  min; entre 24 y 36 meses hay 6 pacientes con una media de  $90,25 \pm 54,05$  min; de más de 36 meses hay 15 pacientes con una media de  $103,81 \pm 38,91$  min. El valor de  $p$  es de 0,278.
  
- Pico de troponina I postoperatorio: en el grupo de menos de 1 mes hay 10 pacientes y el valor medio de pico de troponina I es de  $115,5 \pm 330,5$  ng/ml; en el grupo de 1-3 meses hay 10 pacientes con un pico de  $13,3 \pm 26,7$  ng/ml; entre 3 y 6 meses hay 16 pacientes con una media de  $12,31 \pm 17,6$  ng/ml; entre 6-12 meses hay 17 pacientes con una media de  $5,3 \pm 6,49$  ng/ml; entre 12-24 meses hay 17 pacientes con una media de  $6,43 \pm 6,87$  ng/ml; entre 24 y 36 meses hay 6 pacientes con una media de  $6,67 \pm 3,9$  ng/ml; de más de 36 meses hay 16 pacientes con una media de  $6,67 \pm 5,03$  ng/ml. El valor de  $p$  es de 0,171.

- Número de bypass realizados: en el grupo de menos de 1 mes hay 12 pacientes con una media de  $1,55 \pm 1,12$  bypass; entre 1-3 meses hay 10 pacientes con una media de  $1,75 \pm 1,34$  bypass; entre 3-6 meses hay 17 pacientes con una media de  $1,69 \pm 1,07$  bypass; entre 6-12 meses hay 19 pacientes con una media de  $1,63 \pm 1,46$  bypass; entre 12-24 meses hay 19 pacientes con una media de  $1,75 \pm 1,27$  bypass; entre 24-36 meses hay 6 pacientes con una media de  $1,2 \pm 1,3$  bypass; de más de 36 meses hay 17 pacientes con una media de  $1,73 \pm 1,2$  bypass. El valor de  $p$  es de 0,578.
- IAM postoperatorio: en el grupo de menos de 1 mes no se presentó IAM postoperatorio en 8 pacientes y sí se presentó en 4; entre 1 y 3 meses, el número es 8 y 2 pacientes respectivamente; entre 3 y 6 meses, hay 17 y 0; entre 6 y 12 hay 19 sin IAM y ninguno con IAM; entre 12 y 24 meses hay 18 y 0 pacientes; entre 24 y 36 hay 6 y ninguno respectivamente; y de más de 36 meses hay 17 y 0 pacientes, sin y con IAM postoperatorio respectivamente.
- Fibrilación auricular postoperatoria: de menos de 1 mes, no presentaron FA 8 pacientes y 4 sí; entre 1 y 3 meses hay 9 pacientes que no y 1 que ha presentado FA; entre 3 y 6 meses hay 15 y 2 pacientes respectivamente; entre 6 y 12 hay 14 y 5 pacientes, entre 12 y 24 hay 15 y 4; entre 24 y 36 hay 6 y 0 pacientes; y finalmente, de más de 36 meses hay 12 pacientes que no presentaron FA, y 5 pacientes que sí la presentaron.
- Bajo gasto postoperatorio: en el grupo de menos de un mes hay 4 pacientes que no presentaron bajo gasto, pero hay 8 que sí; entre 1 y 3 meses hay 6 y 4 pacientes respectivamente; entre 3 y 6 meses hay 14 y 3 pacientes; entre 6 y

12 meses hay 18 que no y 1 que ha presentado bajo gasto; entre 12 y 24 hay 18 y 4; entre 24 meses y 36 meses hay 6 y ninguno; y finalmente, de más de 36 meses hay 14 y 3 pacientes respectivamente.

- Balón intraaórtico de contrapulsación: en el grupo de menos de 1 mes, hay 3 pacientes que no necesitaron BIACP, 7 lo necesitaron preoperatoriamente, 1 en el intraoperatorio, y 1 en el postoperatorio; entre 1 y 3 meses, hay 8 pacientes sin balón, 2 preoperatorio, y ninguno en los demás supuestos; entre 3 y 6 meses hay 14 pacientes que no necesitaron balón, 1 preoperatorio, 1 intraoperatorio y 1 en el postoperatorio; entre 6 y 12 meses hay 18 pacientes sin balón 1 en el preoperatorio, y ninguno en los demás casos; entre 12 y 24 meses hay 14 sin balón, 3 preoperatorio, 1 intraoperatorio, y 1 en el postoperatorio; en el grupo entre 24 y 36 meses, 6 no necesitaron balón en el preoperatorio y ninguno en los demás casos; finalmente en el grupo de más de 36 meses, hay 15 pacientes que no necesitaron balón, 1 preoperatorio, 1 intraoperatorio y ningún paciente en los demás casos.
- ACV postoperatorio: tan sólo hay 2 pacientes de los 100 con stent, que presentaron ACV, y uno de ellos corresponde al grupo entre 1 y 3 meses y otro al grupo entre 24 y 36 meses.
- Neumotórax: el único paciente que presentó neumotórax postoperatorio pertenece al grupo de más de 36 meses.
- Reoperación por sangrado postoperatorio: tan sólo un 5% de los pacientes presentaron esta complicación, y pertenecen: 1 al grupo de menos de 1 mes, 1

al grupo entre 1 y 3 meses, 1 al grupo entre 3 y 6 meses, 2 entre 6 y 12 meses, y ninguno más.

- Insuficiencia renal postoperatoria: presentaron esta complicación un total de 12 pacientes, la mayoría en fases precoces post-stent: 5 en el grupo de menos de 1 mes, 2 entre 1 y 3 meses, 3 entre 3 y 6 meses, y 2 en el grupo de más de 36 meses.
- Días de estancia en REA: de menos de 1 mes hay 12 pacientes con una media de  $11,82 \pm 14,37$  días; entre 1 y 3 meses hay 10 pacientes con una media de  $9,75 \pm 5,5$  días; entre 3-6 meses hay 17 pacientes con una media de  $3 \pm 2,6$  días; entre 6 y 12 meses hay 19 pacientes con una media de  $3,79 \pm 3,27$  días; entre 12 y 24 meses hay 19 pacientes con una media de  $3,27 \pm 3,1$  días; entre 24 y 36 meses hay 19 pacientes con una media de  $3 \pm 2,2$  días; de más de 36 meses hay 17 pacientes con una media de  $8,91 \pm 20,98$  días. El valor de  $p$  es de 0,243.
- Días de postoperatorio: de menos de 1 mes hay 12 pacientes con una media de  $16 \pm 15,46$  días; entre 1 y 3 meses hay 10 pacientes con una media de  $9,75 \pm 6,8$  días; entre 3 y 6 meses hay 17 pacientes con una media de  $7,25 \pm 4,9$  días; entre 6 y 12 meses hay 19 pacientes con una media de  $11,05 \pm 4,6$  días; entre 12 y 24 meses hay 19 pacientes con una media de  $9,36 \pm 5,18$  días; entre 24 y 36 meses hay 6 pacientes con una media de  $10,3 \pm 8,37$  días; de más de 36 meses hay 17 pacientes con una media de  $15,3 \pm 20,2$  días. El valor de  $p$  es de 0,382.

- Mortalidad: se murieron un total de 21 pacientes con stent, la mayoría en fases precoces post-stent: 7 de menos de 1 mes, 4 entre 1 y 3, 3 entre 3 y 6, 3 entre 12 y 24, 1 entre 24 y 36 meses, y 3 de más de 36 meses post-stent.
- Extubación: la distribución es similar independientemente de los grupos de tiempo: en el grupo de menos de 1 mes, se extubaban antes de las 6 hr 2 pacientes, frente a 10 que se extubaban después; en el grupo entre 1 y 3, el número respectivo de pacientes es de 3 y 7; en el grupo entre 3 y 6, 4 y 13 pacientes, entre 6 y 12, 3 y 16, entre 12 y 24, 3 y 16 pacientes, entre 24 y 36 meses, 1 se extubaba antes de las 6 horas, y 5 después, y finalmente, en el grupo de más de 36 meses, se extubaban 0 y 17 respectivamente, antes y después de las 6 horas.
- Traqueostomía: ocurre lo mismo que con las dos últimas variables, y es que la mayoría de los casos se agrupan en los grupos de stent más precoces: 3 de menos de 1 mes, 1 entre 1 y 3 meses, y 1 de más de 36 meses.
- Fiebre postoperatoria: sigue la misma tendencia de agrupación en fases precoces: 5 pacientes presentaron febrícula o fiebre en el grupo de menos de 1 mes, 1 entre 1 y 3, 0 entre 3 y 6 meses, 3 entre 6 y 12 meses, 1 entre 12 y 24 meses, 1 entre 24 y 36 meses, y 3 en el grupo de más de 36 meses.
- Insuficiencia respiratoria postoperatoria: presentaron esta complicación postoperatoria un total de 22 pacientes: 6 de menos de 1 mes post-stent, 3 entre 1 y 3, 1 entre 3 y 6 meses, 4 entre 6 y 12 meses, 4 entre 12 y 24 meses, 1 entre 24 y 36 meses, y 3 pacientes en el grupo de más de 36 meses.

- Infección postoperatoria: al igual que en las últimas variables descritas. Hay una clara tendencia a darse los casos en los grupos de stent de menos tiempo de implante: hay 4 casos de insuficiencia respiratoria en el grupo de menos de 1 mes, y 1 en el de más de 36 meses; hay 1 mediastinitis en el grupo de menos de 1 mes y 1 en el de más de 36 meses. Hay 2 endocarditis tardías, 1 entre 12 y 24 meses y 1 de más de 36 meses.
  
- Antibioterapia postoperatoria: hay 6 pacientes que precisaron antibióticos en el grupo de menos de 1 mes, 1 entre 1 y 3, 2 pacientes en el grupo entre 3 y 6 meses, 1 entre 6 y 12 meses, 1 entre 12 y 24 meses, 2 entre 24 y 36 meses, y 3 pacientes en el grupo de más de 36 meses.
  
- Transfusión: precisaron transfusión de manera más o menos equitativa, independientemente del grupo de tiempo post-stent: 12 pacientes en el grupo de menos de 1 mes, 9 entre 1 y 3, 16 entre 3 y 6 meses, 14 entre 6 y 12 meses, 15 entre 12 y 24 meses, 5 entre 24 y 36 meses, y 14 de más de 36 meses.
  
- Tiempo sin antiagregación: en el grupo de menos de 1 mes hay 11 pacientes con una media de  $3,18 \pm 4,5$  días; entre 1-3 meses hay 10 pacientes con una media de  $4,75 \pm 3,06$  días; entre 3-6 meses hay 15 pacientes con una media de  $6,54 \pm 2,98$  días; entre 6-12 meses hay 17 pacientes con una media de  $7,74 \pm 1,9$  días; entre 12-24 meses hay 13 pacientes con una media de  $6,75 \pm 2,5$  días; entre 24-36 meses hay 3 pacientes con 7 días; de más de 36

meses hay 5 pacientes con una media de  $7,17 \pm 2,31$  días. El valor de  $p$  es de 0,186.

- Euroscore preoperatorio: en el grupo de menos de 1 mes hay 12 pacientes con una media de  $26,31 \pm 15,5$ ; entre 1-3 meses hay 10 pacientes con una media de  $12,5 \pm 11,04$ ; entre 3-6 meses hay 17 pacientes con una media de  $7,34 \pm 8,53$ ; entre 6-12 meses hay 19 pacientes con una media de  $7,15 \pm 6,07$ ; entre 12-24 meses hay 19 pacientes con una media de  $5,96 \pm 5,47$  días; entre 24-36 meses hay 6 pacientes con una media de  $12,8 \pm 11,01$ ; de más de 36 meses hay 17 pacientes con una media de  $8,19 \pm 9,3$ . El valor de  $p$  es de 0,009.

Aunque se puede observar una tendencia estadística, ésta no se puede objetivar con un valor de  $p$  fiable, pues en el análisis con la prueba de Chi-cuadrado, existen multitud de casillas con el valor 0, lo cual invalida el valor de la  $p$  obtenida. En lo que se refiere a las variables cuantitativas podemos usar un test de t-student o de Kruskal Wallis, con lo que podemos obtener el valor de  $p$ . Por ello a continuación realizamos un análisis dicotomizando la variable tiempo desde stent tomando como fecha límite 3 meses.

- b) Clasificando a los pacientes en dos grupos tomando como fecha de corte 3 meses post-implante de stent. La razón de tomar la fecha de 3 meses como punto de inflexión pronóstica se deriva de la realización de una curva COR y determinar cuál es el punto de tiempo con mayor poder predictivo de mortalidad. Resulta de la realización de esa curva COR que la fecha con mayor poder predictivo pronóstico es 88 días post-implante de stent cuya sensibilidad

es del 86% y especificidad del 53%. Por su mejor aplicabilidad clínica se escoge la fecha de 3 meses.

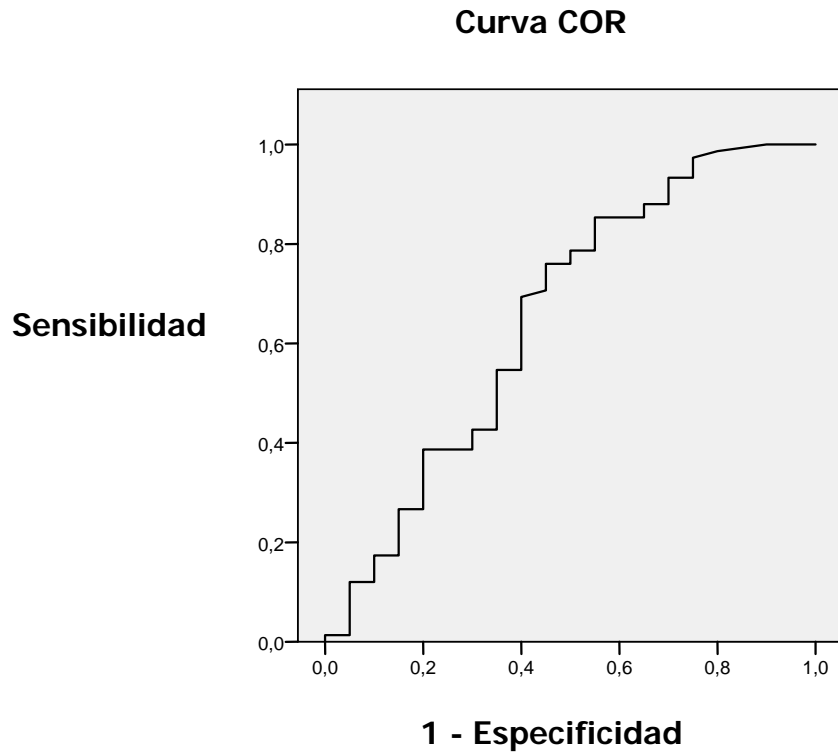


Gráfico 30. Curva COR.

Tabla 21. Características preoperatorias de los pacientes clasificados en función del tiempo transcurrido desde el implante del stent mayor o menor de 3 meses. Variables cuantitativas.

	< 3 Meses	> 3 Meses	Valor de <i>p</i>
<b>Colesterol</b>	156,96 ±39,5	148,9 ±36,3	0,431
<b>Creatinina</b>	1,18 ±0,86	1,22 ±0,97	0,906
<b>Edad</b>	71,09 ±6,3	66,8 ±8,6	<b>0,034</b>
<b>Euroscore</b>	17,9 ±14,7	8,67 ±9,03	<b>0,001</b>
<b>FE</b>	55,9 ±11,7	56,96 ±11,4	0,07
<b>Nº Stent</b>	2,09 ±0,97	2,35 ±1,5	0,463
<b>Tº sin AG</b>	4,67 ±4,3	6,6 ±2,5	<b>0,02</b>
<b>Triglicéridos</b>	138,7 ±82,06	127,7 ±61,5	0,528

Tabla 21.

Tabla 22. Características preoperatorias de los pacientes clasificados en función del tiempo transcurrido desde el implante del stent mayor o menor de 3 meses. Variables cualitativas.

	< 3 MESES	> 3 MESES	VALOR DE <i>p</i>
<b>ANGINA</b>			
<b>Estable</b>	9%	37%	<b>0,017</b>
<b>Inestable</b>	68,18%	37%	
<b>No angina</b>	22,82%	26%	
<b>ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA</b>	18,2%	12,9%	0,522
<b>CIRUGÍA URGENTE</b>			
<b>Electiva</b>	31,8%	83,3%	<b>0,0001</b>
<b>Urgente</b>	59,1%	15,4%	
<b>Emergente</b>	9,1%	1,3%	
<b>DIABETES</b>			
<b>No</b>	59,2%	61,4%	0,705
<b>ADO</b>	36,4%	29,5%	
<b>Insulina</b>	4,5%	9%	
<b>DISLIPEMIA</b>	50,1%	67,9%	0,439
<b>ESTATINAS</b>			
<b>PREOPERATORIAS</b>	22%	78%	<b>0,001</b>
<b>FA PREOP.</b>	22,7%	16,7%	0,513
<b>HTA</b>	81,8%	66,7%	0,171
<b>LESIÓN TCI</b>	31,8%	30,8%	0,788
<b>MARCAPASOS</b>	0%	6,4%	0,223
<b>OBESIDAD</b>	40%	24%	0,132
<b>PERMEABILIDAD ACTUAL DE STENT</b>			
<b>Permeable</b>	63,6%	51,3%	0,150
<b>Estenótico</b>	13,6%	34,6%	
<b>Ocluído</b>	22,7%	14,2%	
<b>REOPERACIÓN</b>	9%	5,2%	0,788
<b>SEXO</b>			
<b>Hombre</b>	65,4%	84,6%	<b>0,030</b>
<b>Mujer</b>	34,6%	15,4%	
<b>TABAQUISMO</b>			
<b>No</b>	72,7%	66,7%	0,290
<b>Exfumador</b>	27,3%	23,1%	
<b>Activo</b>	0%	10,2%	

Tabla 22.

Tabla 23. Características postoperatorias de los pacientes clasificados en función del tiempo transcurrido desde el implante del stent mayor o menor de 3 meses. Variables cuantitativas.

	< 3 meses	> 3 Meses	Valor de <i>p</i>
<b>Días Postoperatorio</b>	13,5 ±12,06	10,9 ±11,8	0,270
<b>Días REA</b>	9,14 ±11,7	4,7 ±11,4	0,129
<b>Nº Bypass</b>	1,73 ±1,07	1,64 ±1,27	0,774
<b>Tº CEC</b>	118,26 ±39,5	102,7 ±43,4	0,164
<b>Tº Isquemia</b>	65,8 ±27,8	65,5 ±33,7	0,968
<b>Troponina I</b>	66,4 ±234,05	7,44 ±9,85	<b>0,039</b>

Tabla 23.

Tabla 24. Características postoperatorias de los pacientes clasificados en función del tiempo transcurrido desde el implante del stent mayor o menor de 3 meses. Variables cualitativas.

	< 3 Meses	> 3 Meses	Valor de <i>p</i>
ACV	4,5%	1,3%	0,994
ANTIBIOTERAPIA	31,8%	11,5%	<b>0,022</b>
BAJO GASTO	54,5%	14,1%	<b>0,0001</b>
FA POSTOP.	22,7%	20,5%	0,822
FIEBRE	4,0%	5,1%	<b>0,039</b>
IAM POSTOP.	27,3%	1,3%	<b>0,0001</b>
INFECCIÓN			
No	68,2%	93,6%	
I. Respiratoria	22,7%	1,3%	
Mediastinitis	4,5%	0%	<b>0,001</b>
Endocarditis	0%	2,6%	
Otras.	4,5%	2,6%	
I. RENAL	31,8%	6,4%	<b>0,001</b>
I. RESPIRATORIA	40,9%	16,7%	<b>0,015</b>
MUERTE	50%	12,8%	<b>0,0001</b>
NEUMOTÓRAX	0%	1,3%	0,594
REOP. POR SANGRADO	9,1%	3,8%	0,329
TRANSFUSIÓN	95,5%	82,1%	0,120
TAQUEOSTOMÍA	18,2%	1,3%	<b>0,001</b>
VENTILACIÓN MECÁNICA			
< 6 hr	22,7%	14,1%	
6-24 hr	31,8%	67,9%	
24-48 hr	9,1%	7,7%	<b>0,005</b>
48-72 hr	9,1%	0%	
72 hr-7 días	4,5%	3,8%	
>7 días	9,1%	5,15	
Reintubación	13,6%	1,3%	

Tabla 24.

- Edad: en el grupo de pacientes de menos de 3 meses, la edad media fue  $71,09 \pm 6,3$  años, mientras que en el grupo de pacientes con stent de más de 3 meses, la edad media fue de  $66,8 \pm 8,6$  años. El valor de  $p$  es de 0,034.
- Sexo: de los 100 pacientes con stent el 80 % son hombres y el 20% mujeres. Sin embargo en el grupo de menos de 3 meses post-implante de stent, el 65,4% son hombres y el 34,6% son mujeres. Casi la mitad de las mujeres con stent (45%) pertenecen al grupo de pacientes de menos de 3 meses post-implante de stent ( $p$  0,030).
- Tabaquismo, Diabetes, Dislipemia, Obesidad, HTA, marcapasos preoperatorio y arteriopatía periférica: no existe asociación estadísticamente significativa entre estas variable cualitativas y la variable tiempo desde stent menor o mayor de 3 meses, pues los respectivos valores de  $p$  son de 0,290, 0,705, 0,439, 0,132, 0,171, 0,223 y 0,522.
- Estatinas preoperatorias: los pacientes con stent de más de 3 meses tomaban más estatinas, el 78%, frente al 22% de los pacientes con stent de menos de 3 meses. El valor de  $p$  es de 0,001.
- Fracción de eyección: en el grupo de stent de menos de 3 meses, hay 22 pacientes con una FE media de  $55,9 \pm 11,7$ . En el grupo de más de 3 meses hay 78 pacientes con una FE media de  $56,96 \pm 11,4$ . El valor de  $p$  es de 0,706.

- Creatinina, colesterol y triglicéridos: los valores respectivos de  $p$  son de 0,906, 0,431 y 0,528.
- Número de stent: en el grupo de menos de 3 meses hay 22 pacientes con una media de  $2,09 \pm 0,97$  stent; en el grupo de más de 3 meses hay 78 pacientes con una media de  $2,35 \pm 1,5$  stent. El valor de  $p$  es de 0,463.
- Angina: el 31% de los pacientes presenta angina estable, el 44% presenta angina inestable, y el 25% no presenta angina. 22 pacientes presentan stent de menos de 3 meses y 78 de más de 3 meses. La diferencia más llamativa está en que 15 de los 22 pacientes de menos de 3 meses presentan angina inestable, lo que supone un 68,18% de este grupo, y tan solo un 9% de este grupo presenta angina estable. Por el contrario, el 37% de los de más de 3 meses presenta angina estable y otro 37% inestable. El valor de  $p$  es de 0,017.
- Permeabilidad actual del stent: un 54% del total está permeable, un 30% estenótico y un 16% ocluido. Las diferencias entre grupos de stent no son estadísticamente significativas, pues el valor de  $p$  es de 0,150.
- Localización del stent: si relacionamos el tiempo del stent con el hecho de presentar o no stent en los principales vasos, observamos que no hay relación estadísticamente significativa entre el tiempo de stent y la localización de los stent: stent DA: 31,8% vs 47,4%,  $p$  0,191; CD: 59,1% vs 53,8%,  $p$  0,662; D: 9,1 vs 5,1%,  $p$  0,489; OM: 13,6% vs 6,4%,  $p$  0,270; Cx: 36,4% vs 33,3%,  $p$  0,791; TCI: 4,5 vs 2,6%,  $p$  0,630; Injerto: 0% vs 1,3%,  $p$  0,594.

- Lesión de TCI: en ambos grupos el porcentaje de pacientes con lesión del TCI es similar, 31,8% vs 30,8%. El valor de  $p$  es de 0,925.
- Reoperación: 9% vs 5,2%. El valor de  $p$  es de 0,788.
- Tiempo de clampaje: en el grupo de menos de 3 meses hay 21 pacientes con una media de  $65,8 \pm 27,8$  min de isquemia; en el grupo de más de 3 meses hay 68 pacientes con una media de  $65,5 \pm 33,7$  min. El valor de  $p$  es de 0,968.
- Tiempo de CEC: en el grupo de menos de 3 meses hay 19 pacientes con un tiempo medio de  $118,26 \pm 39,5$  min.; en el grupo de más de 3 meses de stent hay 70 pacientes con una media de  $102,75 \pm 43,46$  min. El valor de  $p$  es de 0,164, lo cual no nos permite confirmar la significación estadística.
- IAM postoperatorio: tan solo un 7% de los pacientes presentó IAM postoperatorio, de los cuales el 85% son de menos de 3 meses. El valor de  $p$  es de 0,0001.
- Fibrilación auricular preoperatoria y postoperatoria: los valores de  $p$  en relación con estas variables son de 0,513 (22,7% vs 16,7%) y 0,822 (22,7% vs 20,5%).
- Bajo gasto postoperatorio: presentaron bajo gasto un total de 23 pacientes, de los cuales el 52,17% pertenecían al grupo de menos de 3 meses (54,5% vs 14,1%). El valor de  $p$  es de 0,0001.

- Balón intraaórtico de contrapulsación: un 78% de los pacientes no precisó BIACP, un 15% lo precisó en el preoperatorio, un 4% en el intraoperatorio, y un 3% en el postoperatorio. El dato más llamativo es que el 60% de los pacientes que precisaron BIACP preoperatorio pertenecían al grupo de stent de menos de 3 meses (lo que supone el 40% de los pacientes con stent de menos de 3 meses). El valor de  $p$  es de 0,0001.
- Neumotórax, ACV y Reoperación por sangrado: para estas variables el valor de  $p$  en relación con la edad del stent de 3 meses son: 0,594 (0% vs 1,3%), 0,334 (4,5% vs 1,3%) y 0,329 (9,1% vs 3,8%), respectivamente.
- Insuficiencia renal postoperatoria (Hemofiltro): los porcentajes de ambos grupos eran 22% y 78% para menos de 3 meses y más de tres meses respectivamente. Un total de 12 pacientes (12%) precisaron hemofiltración, de los cuales el 58,3% pertenecían al primer grupo (lo que supone el 31,8% vs 6,4%). El valor de  $p$  es de 0,001.
- Mortalidad: de los 21 pacientes que fallecieron, 12 eran del grupo de menos de 3 meses, lo que supone un 57% del total de los fallecidos y un 50% del grupo de menos de 3 meses vs el 12,8% de más de 3 meses. El valor de  $p$  es de 0,0001.
- Traqueostomía: de los 5 pacientes que precisaron traqueostomía, un total de 4 (80%) pertenecían al grupo de menos de 3 meses. El valor de  $p$  es de 0,001.

- Ventilación mecánica: si dicotomizamos la variable extubación tomando como hora límite las 6 horas con el fin de diferenciar entre extubación precoz y tardía, el valor de  $p$  es de 0,330 (77,3% vs 85,9%). Si no dicotomizamos la variable, y la subdividimos en 7 grupos, observamos que los pacientes del grupo de menos de 3 meses de implante post-stent, presentan mayor tendencia a la extubación tardía, p. ej de los 4 pacientes que precisaron reintubación, 3 eran de este grupo. De los 6 pacientes intubados durante más de 7 días, el 33,3% pertenecían al grupo de menos de 3 meses. El valor final de  $p$  es de 0,005.
- Fiebre postoperatoria: el 27,2% de los pacientes del grupo de stent de menos de 3 meses, presentaron febrícula y/o fiebre, frente al 10,2% de los del grupo de más de 3 meses. El valor de  $p$  es de 0,039.
- Insuficiencia respiratoria postoperatoria: presentan esta complicación el 22% de los pacientes, de los cuales el 40,9% son del grupo de menos de 3 meses, lo que a su vez supone también el 40,9% de los 22 pacientes con stent de menos de 3 meses, frente al 16,6% de los 78 pacientes de más de 3 meses de stent. El valor de  $p$  es de 0,015.
- Infección postoperatoria: la infección postoperatoria predominante es la infección respiratoria, que la presentan un 6% de los pacientes, de los cuales el 83,3% son del grupo de menos de 3 meses, lo que a su vez supone el 22,72% del total de los pacientes de stent de menos de 3 meses. El valor de  $p$  es de 0,001.

- Antibioterapia postoperatoria: reciben antibióticos el 16% de los pacientes, de los cuales el 43,17% son del grupo de menos de 3 meses, lo que a su vez supone el 31,8% de los pacientes de menos de 3 meses, frente al 11,5% de los de más de 3 meses, que presentan esta complicación. El valor de  $p$  es de 0,022.
- Transfusión sanguínea: la distribución de porcentajes (95,5% vs 82,1%) es similar, con lo que el valor de  $p$  es de 0,120.
- Carácter urgente de la cirugía: el 72% de los pacientes con stent se operaron de forma electiva, el 25% de forma urgente y el 3% de forma emergente. De cada tipo de cirugía, pertenecían al grupo de menos de 3 meses el 9,7%, el 52%, y el 66,6% respectivamente, de los cuales supone el 31,8 % de los pacientes de menos de 3 meses post-stent, el 59%, y 9,2% respectivamente frente al 83,3%, 15,4% y 1,3% de más de 3 meses. El valor de  $p$  es de 0,0001.
- Tiempo sin antiagregación: en el grupo de menos de 3 meses hay 21 pacientes con una media de  $4,67 \pm 4,3$  días sin antiagregantes. En el grupo de más de 3 meses hay 53 pacientes con una media de  $6,6 \pm 2,5$  días. El valor de  $p$  es de 0,020.
- Numero de bypass: en el grupo de menos de 3 meses hay 22 pacientes con una media de  $1,73 \pm 1,2$  bypass. En el grupo de más de 3 meses hay 78 pacientes con una media de  $1,64 \pm 1,24$  bypass. El valor de  $p$  es de 0,774.
- Estancia en REA: en el grupo de menos de 3 meses hay 22 pacientes con una media de  $9,14 \pm 11,7$  días de estancia en REA; en el grupo de más de 3 meses

- hay 78 pacientes con una estancia media de  $4,7 \pm 11,4$  días. El valor de  $p$  es de 0,129.
- Estancia postoperatoria: en el grupo de menos de 3 meses hay 22 pacientes con una estancia media de  $13,5 \pm 12,05$  días. En el grupo de más de 3 meses hay 78 pacientes con una estancia media de  $10,9 \pm 11,8$  días. El valor de  $p$  es de 0,270.
  - Pico de troponina I: en el grupo de menos de 3 meses el valor pico de troponina I es de  $56,41 \pm 234,05$  ng/ml. En el grupo de más de 3 meses post-stent, el valor medio de troponina es de  $7,4 \pm 9,8$  ng/ml. El valor de  $p$  es de 0,039.
  - Euroscore: en el grupo de menos de 3 meses hay 22 pacientes con una media de Euroscore de  $17,9 \pm 14,7$ . En el grupo de más de 3 meses hay 78 pacientes con una media de  $8,6 \pm 9,03$ . El valor de  $p$  es de 0,001.

#### Resumen de diferencias estadísticamente significativas:

Los pacientes del grupo de implante post-stent de menos de 3 meses presentan más edad ( $p$  0,034), mayor Euroscore ( $p$  0,001), menos tiempo sin antiagregación ( $p$  0,02), más angina inestable ( $p$  0,017), mayor tasa de cirugía emergente ( $p$  0,0001), menos tratamiento con estatinas preoperatorias ( $p$  0,001) y mayor tasa de mujeres ( $p$  0,03).

A nivel postoperatorio presentan mayor pico de troponina I ( $p$  0,039), más fiebre ( $p$  0,039), más infección ( $p$  0,001), mayor necesidad de tratamiento antibiótico ( $p$  0,022), mayor tasa de fracaso renal ( $p$  0,001), de IAM ( $p$  0,0001), de bajo gasto ( $p$  0,0001),

de insuficiencia respiratoria ( $p$  0,015), de traqueostomía ( $p$  0,001), de intubación prolongada ( $p$  0,005) y de muerte temprana ( $p$  0,0001).

c) Calculando el tiempo desde el implante del último stent en días, obteniendo así una variable cuantitativa discreta. Esta variable, tiene una media de  $653,14 \pm 982,49$  días. No sigue una distribución normal, lo cual nos obligará a utilizar test no paramétricos. Todos los valores referidos a continuación están calculados sobre el total de 100 pacientes portadores de stent.

- Sexo: hay un total de 80 hombres y 20 mujeres. El valor de  $p$  es de 0,148.

- Diabetes: hay 61 pacientes no diabéticos, 31 a tratamiento con ADO y 8 a tratamiento con insulina. El valor de  $p$  es de 0,815.

- Dislipemia: hay 34 sin dislipemia y 66 con hiperlipemia. El valor de  $p$  es de 0,113.

- Tabaquismo: hay 68 pacientes no fumadores, 24 ex-fumadores y 8 en activo. El valor de  $p$  es de 0,877.

- Obesidad: hay 41 pacientes sin obesidad y 16 con obesidad. El valor de  $p$  es de 0,424.

- Hipertensión: hay 30 pacientes sin hipertensión y 80 con hipertensión. El valor de  $p$  es de 0,880.

- Marcapasos: tan solo hay 5 pacientes con marcapasos. El valor de  $p$  es de 0,335.

- Angina: hay 31 pacientes con angina estable, 44 con inestable y 25 sin angina. El valor de  $p$  es de 0,054.
  
- Localización del stent: hay 44 pacientes con stent en la DA ( $p$  0,483), 55 con stent en la CD ( $p$  0,251), 6 en la D ( $p$  1), 8 en la OM ( $p$  0,149), 34 en la Cx ( $p$  0,910), 3 en el TCI ( $p$  0,230) y 1 stent en el injerto ( $p$  0,560).
  
- Lesión de TCI: hay 31 pacientes con esta lesión. El valor de  $p$  es de 0,729.
  
- Situación actual del stent: hay 51 pacientes con el stent permeable, 29 estenótico y 15 ocluido. El valor de  $p$  es de 0,152.
  
- Bypass a zona del stent: al 55% se le realizó bypass a la zona del stent y al restante 45% no. El valor de  $p$  es de 0,508.
  
- Reoperación: solo hay 3 pacientes reoperados. El valor de  $p$  es de 0,950.
  
- IAM postoperatorio: hay 7 pacientes con IAM postoperatorio,  $p$  0,002.
  
- Fibrilación auricular preoperatoria: hay 18 pacientes con stent y FA preoperatoria. El valor de  $p$  es de 0,865.
  
- FA postoperatoria: 21 pacientes sin FA previa desarrollaron FA postoperatoria ( $p$  0,774).

- Balón intraaórtico de contrapulsación: hay 78 pacientes sin balón, 15 con balón preoperatorio, 4 con balón intraoperatorio, y 3 con balón postoperatorio. El valor de  $p$  es de 0,021.
  
- Bajo gasto postoperatorio: un total de 23 pacientes con stent tuvieron esta complicación. El valor de  $p$  es de 0,003.
  
- Neumotórax: el valor de  $p$  es de 0,280.
  
- ACV postoperatorio: el valor de  $p$  es de 0,950.
  
- Reoperación por sangrado: se reoperaron por sangrado un 5% de los pacientes con stent. El valor de  $p$  es de 0,065.
  
- Insuficiencia renal postoperatoria: el valor de  $p$  es de 0,007.
  
- Mortalidad: el valor de  $p$  es de 0,010.
  
- Causa de la muerte: 3 por arritmia, 12 por bajo gasto, 1 por sangrado, 1 por infección, 2 por FMO, 1 por PCR y 1 por Insuficiencia respiratoria.  $P0,305$ .
  
- Traqueostomía: el valor de  $p$  es de 0,065.
  
- Ventilación mecánica: hay 16 pacientes que se extuban antes de las 6 primeras horas, 60 entre las 6 y 24 hr, 8 pacientes entre 24 y 48 hr, 2 entre 48 y 72, 4 entre 72 hr y 7

días, 6 más de 7 días y 4 pacientes que precisaron reintubación. El valor de  $p$  es de 0,033.

- Estatinas preoperatorias: el valor de  $p$  es de 0,056.

- Tipo stent (farmacoactivo vs no farmacoactivo): el 47 % de los pacientes portaban stent farmacoactivo. El valor de  $p$  es de 0,041.

- Insuficiencia respiratoria postoperatoria: el valor de  $p$  es de 0,218.

- Extubación precoz (<6hr): el 16% de los pacientes se extubaron antes de las 6 primeras horas. El valor de  $p$  en relación con el tiempo de stent en días es de 0,046.

- Fiebre: hay 86 pacientes que no presentaron fiebre, 5 con febrícula y 9 con fiebre. El valor de  $p$  es de 0,585.

- Infección postoperatoria: hay 86 pacientes que no presentaron infección, 6 con infección respiratoria, 1 con mediastinitis, 2 endocarditis y 3 de otro género. El valor de  $p$  es de 0,055.

- Antibioterapia postoperatoria: el valor de  $p$  es de 0,261.

- Transfusión: el valor de  $p$  es de 0,063.

- Tipo de cirugía: hay 72 pacientes con cirugía electiva, 25 con cirugía urgente y 3 con cirugía emergente. El valor de  $p$  es de 0,004.

A continuación se calcula el coeficiente de correlación de Spearman para valorar el grado de significación estadística entre la variable cuantitativa días de stent y el resto de variables cuantitativas usadas. El motivo por el que se emplea el coeficiente de correlación de Spearman es que la variable días de stent no sigue una distribución normal. No se obtiene correlación estadísticamente significativa con ninguna de las variables estudiadas:

- Edad:  $p = 0,730$ .
- N° de stent:  $p = 0,98$ .
- Fracción de eyección:  $p = 0,56$ .
- Tiempo de clampaje:  $p = 0,689$ .
- Tiempo de CEC:  $p = 0,181$ .
- Estancia en REA:  $p = 0,68$ .
- Estancia postoperatoria:  $p = 0,603$ .
- Creatinina:  $p = 0,72$ .
- Colesterol:  $p = 0,484$ .
- Triglicéridos:  $p = 0,417$ .
- Troponina I:  $p = 0,268$ .
- Número de bypass:  $p = 0,973$ .
- Tiempo sin antiagregación:  $p = 0,025$ .
- Euroscore:  $p = 0,045$ .

### 5.2.3. VARIABLE INDEPENDIENTE: TIPO DE STENT (FARMACOACTIVO vs NO FARMACOACTIVO).

Se realiza un estudio estadístico para valorar la relación entre el tipo de stent implantado previamente a la cirugía y las variables estudiadas, tanto las variables preoperatorias como las postoperatorias. La razón de estudiar la relación con las variables preoperatorias es conocer si ambos grupos son comparables estadísticamente y la justificación de estudiar las postoperatorias es conocer las implicaciones en el pronóstico de los pacientes intervenidos.

Tabla 25. Características preoperatorias de los pacientes clasificados en función del tipo de stent. Variables cualitativas.

	STENT CONVENCIONAL	STENT FARMACOACTIVO	VALOR DE <i>p</i>
<b>Angina</b>			
<b>Estable</b>	30,2%	31,9%	0,714
<b>Inestable</b>	41,5%	46,8%	
<b>No</b>	28,3%	21,3%	
<b>Antibióterapia</b>	17%	14,9%	0,776
<b>Arteriopatía periférica</b>	7,5%	21,3%	<b>0,048</b>
<b>Carácter Cirugía</b>			
<b>Electiva</b>	73,6%	70,2%	0,733
<b>Urgente</b>	21,6%	27,7%	
<b>Emergente</b>	3,8%	2,1%	
<b>Dislipemia</b>	60,4%	72,3%	0,208
<b>Diabetes</b>			
<b>No</b>	66,7%	54,3%	<b>0,046</b>
<b>ADO</b>	39,5%	30,4%	
<b>Insulina</b>	1,9%	15,2%	
<b>HTA</b>	71,7%	68%	0,694
<b>Estatinas preop</b>	71,7%	83%	0,181
<b>FA preop.</b>	18,9%	17%	0,810
<b>Lesión DA</b>	56%	53,2%	0,732
<b>Lesión TCI</b>	24,5%	38,3%	0,137
<b>Lecho Distal</b>			
<b>Malo</b>	11,3%	12,8%	0,824
<b>Bueno</b>	88,7%	87,2%	
<b>Obesidad</b>	16%	17,8%	0,594
<b>Permeabilidad Actual del Stent</b>			
<b>Permeable</b>	55,6%	52,2%	0,486
<b>Estenótico</b>	33,3%	28,3%	
<b>Ocluído</b>	11,1%	19,5%	
<b>Reoperación</b>	11,3%	0%	0,059
<b>Sexo</b>			
<b>Hombre</b>	84%	78%	0,688
<b>Mujer</b>	16%	22%	
<b>Tabaquismo</b>			
<b>No</b>	38%	30%	0,614
<b>Exfumador</b>	13%	11%	
<b>Activo</b>	3%	5%	

Tabla 25.

Tabla 26: Características preoperatorias de los pacientes clasificados en función del tipo de stent. Variables cuantitativas.

	STENT CONVENCIONAL	STENT FARMACOACTIVO	VALOR DE $p$
<b>Colesterol</b>	147,9 $\pm$ 35,9	153,2 $\pm$ 38,2	0,484
<b>Creatinina</b>	1,2 $\pm$ 1,1	1,19 $\pm$ 0,73	0,878
<b>Edad</b>	67,96 $\pm$ 7,8	67,5 $\pm$ 8,9	0,808
<b>Euroscore</b>	10,2 $\pm$ 9,7	11,2 $\pm$ 12,6	0,772
<b>FE</b>	55,96 $\pm$ 12,5	57,6 $\pm$ 10,27	0,481
<b>Nº Stent</b>	2,08 $\pm$ 1,3	2,53 $\pm$ 1,5	0,112
<b>Tº sin AG</b>	6 $\pm$ 3,16	6,11 $\pm$ 3,13	0,890
<b>Triglicéridos</b>	139,6 $\pm$ 74,4	118,5 $\pm$ 52,3	0,123

Tabla 26.

Tabla 27. Características postoperatorias de los pacientes clasificados en función del tipo de stent. Variables cuantitativas.

	STENT CONVENCIONAL	STENT FARMACOACTIVO	VALOR DE $p$
<b>Días de REA</b>	7,09 ±15,05	4,19 ±4,13	0,170
<b>Días postoperatorio</b>	13,5 ±14,7	9,19 ±6,7	0,056
<b>N° Bypass</b>	1,5 ±1,2	1,83 ±1,16	0,126
<b>T° CEC</b>	105,1 ±38,9	107,4 ±47,9	0,808
<b>T° Clampaje</b>	65,5 ±32,5	65,5 ±32,6	0,992
<b>Troponina I</b>	29,27 ±151,4	10,47 ±19,03	0,763

Tabla 27.

Tabla 28. Características postoperatorias de los pacientes en función del tipo de stent.

Variables cuantitativas.

	STENT CONVENCIONAL	STENT FARMACOACTIVO	VALOR DE $p$
ACV postop.	1,9%	2,1%	0,932
Bajo gasto	17%	29,8%	0,129
BIACP	5,7%	8,6%	0,834
Extubación precoz	13,2%	19,1%	0,202
FA postop.	24,5%	17%	0,358
Fiebre postop.	9,4%	8,5%	0,933
IAM postop.	9,3%	6,5%	0,615
Infección	13,2%	10,6%	0,211
I Renal postop.	9,4%	14,9%	0,402
I Respiratoria	22,6%	21,3%	0,869
Muerte	13,2%	29,8%	<b>0,042</b>
Neumotórax	1,9%	0%	0,344
Reop por Sangrado	7,5%	2,1%	0,215
Transfusión	88,7%	80,9%	0,274
Traqueostomía	3,8%	6,4%	0,550

Tabla 28.

- Sexo: en cuanto al género un 55% de los hombres portan stent no farmacológico frente a un 45% que si es farmacológico. En el caso de las mujeres los porcentajes son del 50% para cada tipo de stent. Analizado por tipo de stent, en el caso de los no farmacoactivos, el 84% son hombres y el 16% son mujeres. En el caso de los farmacoactivos, el 78% son hombres frente a un 22% de mujeres. Las diferencias no son estadísticamente significativas (el valor de  $p$  es de 0,688).
- Tabaquismo: como hemos dicho en análisis anteriores, los pacientes se clasifican para esta variable en no fumadores, exfumadores y fumadores

activos. Los porcentajes son similares: 38, 13 y 3% respectivamente para el grupo de no farmacoactivos y 30, 11, 5% para el grupo de farmacoactivos. Las diferencias no son estadísticamente significativas ( $p$  0,614).

- Diabetes: en el caso de la diabetes, tal y como describimos en el capítulo de material y métodos, clasificamos a los pacientes según estos sean diabéticos o no, en cuatro grupos: no diabéticos, diabéticos a tratamiento con dieta, a tratamiento con ADO y a tratamiento con Insulina. Dentro del grupo de stent convencionales, los respectivos porcentajes son: 66,7%, 0%, 31,5% y 1,9%, mientras que los porcentajes en el grupo de los pacientes con stent farmacoactivos son 54,3%, 0%, 30,4% y 15,2%. El valor de  $p$  es de 0,046, por lo cual existe una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de stent y la diabetes y sus tipos, de modo que los pacientes con diabetes más severa se acumulan en el grupo de stent farmacoactivos. De los pacientes tratados con Insulina el 12,5% portan stent convencionales, mientras el restante 87,5% portan stent farmacoactivos, es decir, que a la mayoría de los pacientes con la forma más severa de diabetes se les ha implantado un stent farmacoactivo.
- Dislipemia: la distribución es similar entre un tipo de stent y otro, siendo el valor de  $p$  de 0,208.
- Obesidad: la distribución por grupos es similar, con lo que el valor de  $p$  no alcanza el grado de significación, y obtiene un valor de 0,594.
- Hipertensión: similar distribución de porcentajes entre ambos tipos de stent. Valor de  $p$  0,694.

- Angina: tampoco existen diferencias entre los dos tipos de stent en relación con el tipo de angina, obteniéndose un valor de  $p$  de 0,714.
- Permeabilidad actual de stent: en cuanto al stent convencional, un 55,6% estaban permeables, un 33,3% estenóticos y un 11,1% ocluidos. En el grupo de los stent farmacoactivos, los porcentajes correspondientes a las respectivas situaciones eran 52,2%, 28,3% y 19,5%. El valor de  $p$  es de 0,486.
- IAM postoperatorio: en el grupo de los stent convencionales un 9,3% presentó IAM postoperatorio. En el grupo de los stent farmacoactivos, el 6,5% presentó IAM postoperatorio. Aunque el porcentaje de IAM era menor en el grupo de stent farmacoactivos, el valor de  $p$  es de 0,615.

Respecto al resto de variables cualitativas, no hay relación entre el tipo de stent y la presentación de FA postoperatoria ( $p$  0,358), Bajo Gasto Postoperatorio ( $p$  0,129), BIACP ( $p$  0,834), Neumotórax ( $p$  0,344), ACV postoperatorio ( $p$  0,932), Reoperación por sangrado ( $p$  0,215), Insuficiencia renal postoperatoria ( $p$  0,402), Traqueostomía ( $p$  0,550), Fiebre postoperatoria ( $p$  0,933), Insuficiencia respiratoria postoperatoria ( $p$  0,869), Infección postoperatoria ( $p$  0,211), Antibioterapia postoperatoria ( $p$  0,776) o Transfusión ( $p$  0,274). Sin embargo sí existen diferencias significativas entre ambos tipos de stent respecto a la mortalidad (29,8% vs 13,2%), siendo significativamente mayor en el grupo de pacientes portadores de stent farmacoactivo con un valor de  $p$  de 0,042.

Respecto al resto de variables cuantitativas, no hay asociación estadísticamente significativa entre el tipo de stent y: Edad ( $p$  0,808), Días de REA ( $p$  0,170), Días de postoperatorio ( $p$  0,056), Creatinina ( $p$  0,878), Colesterol ( $p$  0,484), Triglicéridos ( $p$  0,123), Troponina ( $p$  0,763), T° sin antiagregación ( $p$  0,890), Euroscore ( $p$  0,772), n° de stent ( $p$  0,112), Fracción de eyección ( $p$  0,481), Tiempo de Clampaje ( $p$  0,992), Tiempo de CEC ( $p$  0,808) o N° de bypass ( $p$  0,126).

Resumen de diferencias estadísticamente significativas:

Los pacientes portadores de stent farmacoactivos presentan formas de diabetes más severa ( $p$  0,046) y mayor tasa de arteriopatía periférica ( $p$  0,048).

A nivel postoperatorio sólo se diferencian en que los DES presentan mayor tasa de mortalidad ( $p$  0,042).

5.2.4. VARIABLE INDEPENDIENTE: GRUPO (STENT VS NO STENT) EN SUBGRUPO DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA OPCABG.

Tabla 29. Variables cuantitativas preoperatorias y postoperatorias de los pacientes sometidos a cirugía OPCABG y clasificados en función de ser portadores de stent o no.

	No stent	Stent	Valor de <i>p</i>
<b>Colesterol</b>	160,89±52,8	181,5±38,7	0,379
<b>Creatinina</b>	1,9±2,6	1,06±0,28	0,377
<b>Dias REA</b>	2,45±1,6	3,25±2,8	0,452
<b>Dias postop.</b>	8,55±3,1	7,38±1,4	0,346
<b>Edad</b>	67,36	67±3,29	0,930
<b>Euroscore</b>	11,7±24,8	6,6±9,7	0,596
<b>FE</b>	52,6±16,1	59,3±12,08	0,335
<b>Nº de stent</b>	0	3,38±1,7	
<b>Nº de bypass</b>	1,27±0,4	1,13±0,6	0,148
<b>Tº sin AG</b>	0	7,43±2,29	

Tabla 29.

Tabla 30.

	No stent	Stent	Valor de <i>p</i>
<b>Angina</b>			
<b>Estable</b>	36,4%	50%	0,336
<b>Inestable</b>	63,6%	37,5%	
<b>No</b>	0	12,5%	
<b>Diabetes</b>			
<b>No</b>	45,5%	62,5%	
<b>Dieta</b>	27,3%	0	0,351
<b>ADO</b>	9,1%	25%	
<b>Insulina</b>	18,2%	12,5%	
<b>Dislipemia</b>	90,9%	75%	0,348
<b>Estatinas</b>	54,5%	62,5%	0,729
<b>FA preop.</b>	18,2%	12,5%	0,737
<b>HTA</b>	72,7%	50%	0,311
<b>Lecho distal</b>			
<b>Malo</b>	9,1%	0	0,381
<b>Bueno</b>	90,9%	100%	
<b>Les. TCI</b>	18,2%	12,5%	0,737
<b>MP</b>	9,15	0	0,381
<b>Obesidad</b>	36,4%	12,5%	0,438
<b>Reop.</b>	11,1%	12,5%	0,929
<b>Sexo</b>			
<b>Hombre</b>	100%	75%	0,08
<b>Mujer</b>	0	25%	
<b>Tabaq.</b>	18,2%	12,5%	0,103

Tabla 31.

	No stent	Stent	Valor de <i>p</i>
<b>ACV</b>	0	12,5%	0,228
<b>Antibioterapia</b>	9,1%	0	0,381
<b>Bajo gasto</b>	0	0	
<b>BIACP</b>	0	0	
<b>Extubación precoz</b>	81,85	37,5%	0,116
<b>FA postop.</b>	9,1%	12,5%	0,811
<b>Fiebre</b>	0	0	
<b>IAM postop.</b>	0	12,5%	0,228
<b>I. Renal</b>	9,1%	0	0,381
<b>I. respiratoria</b>	9,1%	12,5%	0,811
<b>Infección</b>	9,1%	0	0,381
<b>Muerte</b>	0	12,5%	0,228
<b>Reop. Por Sangrado</b>	0	0	
<b>Transfusión</b>	18,2%	50%	0,141
<b>Traqueostomía</b>	9,1%	12,55	0,811

Tabla 30. Variables cualitativas preoperatorias de los pacientes intervenidos OPCABG clasificados en función de ser portadores de stent o no.

Tabla 31. Variables cualitativas postoperatorias de los pacientes intervenidos OPCABG clasificados en función de ser portadores de stent o no.

No existe relación estadísticamente significativa entre el hecho de ser portador o no de stent coronario con ninguna de las variables preoperatorias ni postoperatorias estudiadas para el subgrupo de pacientes de nuestra muestra sometidos a cirugía OPCABG.

## 5.3. ANÁLISIS MULTIVARIADO.

### 5.3.1. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARAMÉTRICO:

Se realiza con el fin de estudiar la implicación en la mortalidad de dos factores: el hecho de ser portador de uno o varios stent, y en segundo lugar el hecho de que ese stent haya sido implantado en los últimos 3 meses. Ello ajustando al riesgo según el coeficiente Euroscore y el tipo de stent. Se incluyen en el análisis los 200 pacientes en el primer supuesto y los 100 pacientes con stent en el segundo. Los resultados son:

- Análisis de mortalidad según grupo (stent vs no stent) ajustado a riesgo por Euroscore: incremento de la mortalidad en el grupo con stent: OR 7,61 (2,08-27,7; IC 95%),  $p$  0,002.
- Análisis de la mortalidad según tiempo del stent inferior a 3 meses, ajustado a riesgo según Euroscore y tipo de stent: incremento de la mortalidad respecto al resto de los pacientes con stent OR 3,97 (1,26-12,5; IC 95%),  $p$  0,018.

### 5.3.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA NO PARAMÉTRICO:

Se usa este tipo de análisis porque la variable tiempo desde el implante del stent medido en días no sigue una distribución lineal.

- Análisis de mortalidad según días post-implante de stent. Se trata entonces de calcular el grado de significación y la OR del tiempo desde implante de último stent medido en días con relación a la mortalidad ajustado a riesgo según Euroscore y tipo de stent.

Se encuentra una relación estadísticamente significativa entre los días post-implante de stent y la mortalidad ajustada a riesgo según Euroscore y tipo de stent con un valor global de  $p$  de 0,039. Se representa en el gráfico 31 la OR en función del tiempo post-implante del stent coronario.

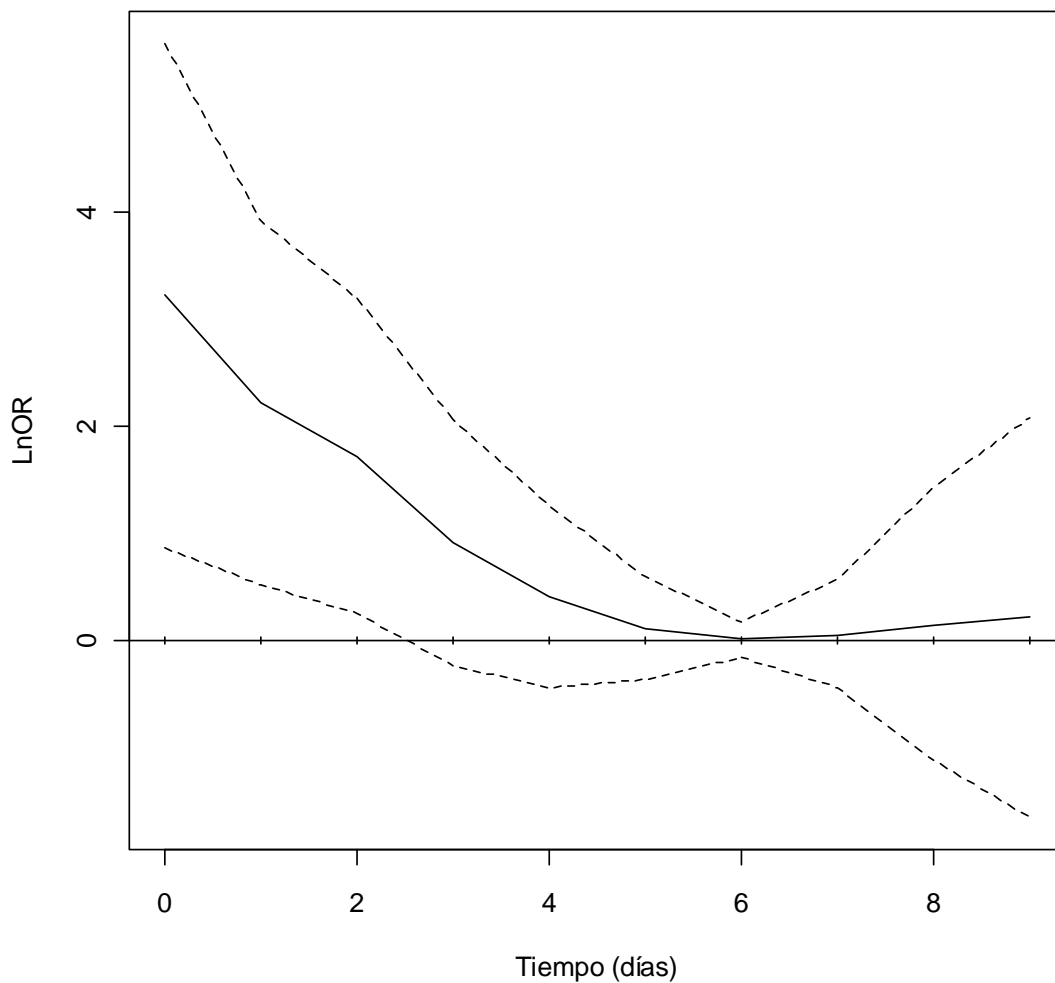


Gráfico n° 31. Relación entre la OR de mortalidad y el tiempo post-implante de stent, expresadas en escala logarítmica. La variable tiempo expresada en la coordenada X corresponde a la expresión:  $\text{Log}(\text{días de stent} + 1)$ .

En este gráfico observamos como tomando como referencia el tiempo de stent de un año, adjudicándole el valor de OR de 1 (pues es el punto de inflexión de la curva, y representa el momento en el cual el descenso de riesgo se estabiliza), y ajustando a su vez el riesgo según Euroscore y tipo de stent, obtenemos que el riesgo de un paciente sometido a una cirugía el mismo día del ICP es 25,28 veces superior al de un paciente que tiene un stent de un año (OR 25,28; IC 95%: 2,38-268,13). Este riesgo se reduce

a 9,29 veces superior al de los pacientes con un stent de un año, si esperamos hasta las 24 horas (OR 9,29; IC 95%: 1,68-51,21). A los 7 días, el riesgo se reduce de 9,29 a 5,60 veces (OR 5,60; IC 95%: 1,7-24,57) con respecto al de los pacientes con stent de un año. Si esperamos a las 3 semanas, el riesgo es de 2,49 veces (OR 2,49; IC 95%: 0,78-7,95). A los 54 días el riesgo es de 1,5 veces superior (OR 1,5; IC95% 0,64-3,5), y finalmente a los 160 días, el riesgo es 1,11 veces superior al de los pacientes con un año de stent (OR 1,11; IC 95% 0,69-1,82). No obstante, a partir del año sigue disminuyendo el riesgo, pero los mayores descensos de riesgo se producen en las primeras semanas.

- Análisis de mortalidad según tipo de stent (farmacoactivo vs no farmacoactivo). Se realiza un análisis de regresión logística binaria no paramétrico de mortalidad según tipo de stent ajustado a riesgo según Euroscore y tiempo post-implante de stent en días. Se aprecia un incremento de la mortalidad de los stent farmacoactivos con una OR de 3,17 (IC 95%: 0,939-10,729;  $p$  0,06). La relación entre mortalidad y tipo de stent no es por tanto estadísticamente significativa tras un análisis ajustado aunque se aprecia una clara tendencia estadística al aumento de mortalidad de los pacientes portadores de stent farmacoactivos.

## **VI. DISCUSIÓN**

## VI. DISCUSIÓN.

El presente estudio, nació con la finalidad de observar la repercusión del ICP con stent sobre todos aquellos pacientes sometidos a cirugía cardíaca con posterioridad.

Esta idea surge de la observación del incremento exponencial del número de pacientes que precisan cirugía y que han sido sometidos previamente a uno o varios ICP. Simultáneamente con este incremento, en la práctica clínica, se aprecia un aumento de las complicaciones postquirúrgicas en estos pacientes. Y no sólo en aquellos sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, sino también en los que son intervenidos por patología valvular, que en el momento de esta cirugía portaban stent permeables, y que en el postoperatorio desarrollan complicaciones propias de la patología coronaria.

El ICP como tratamiento de la enfermedad coronaria está cada vez más extendido. Se calcula que entre un 15 y un 30% de los pacientes sometidos a ICP van a precisar cirugía de revascularización miocárdica (Mercado N *et al.*, 2005; Hannan EL *et al.*, 2005), de modo que el número de pacientes que requieren cirugía y son portadores de stent va a incrementarse de un modo paralelo. Esta evolución del número de pacientes que llegan al quirófano de cirugía cardíaca con uno o varios stent ha evolucionado desde 2004 en que suponía un 7,8% de los pacientes, 2005 un 21,5%, 2006 un 23,4%, 2007 un 25,3% y en 2008 un 22%. El valor de  $p$  es de 0,001 (Mehta GS *et al.*, 2011).

Uno de los trabajos más destacados en la literatura sobre este tema es el de Matías Thielmann (2006). Este autor publica un artículo donde trata de evaluar si el hecho de ser portador de uno o varios stent supone un factor de riesgo independiente para la evolución de aquellos pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.

El propósito de nuestro trabajo es ir un paso más allá e intentar valorar la implicación pronóstica del ICP previo, no sólo en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica sino también en aquellos sometidos a otro tipo de cirugía cardíaca.

Thielmann (2006), en su trabajo, refiere unos criterios de exclusión que son: la cirugía emergente, el IAM reciente de menos de 4 semanas, las reoperaciones y la cirugía mixta. Todas ellas son variables que nosotros sí contemplamos. Sin embargo, sí excluimos de nuestro estudio el parámetro número de bypass, al tener una población de pacientes sin revascularización miocárdica pues se intervienen de patología no coronaria.

En lo que se refiere a criterios de exclusión, por ejemplo Hassan (2005) excluye a aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización miocárdica en el mismo ingreso del ICP.

Creemos que al incluir pacientes con reoperaciones y otros tipos de cirugía diferente a la revascularización miocárdica, conseguimos un grupo de estudio más acorde con lo que es la actividad del día a día en cualquier equipo quirúrgico que realiza cirugía cardíaca. Pensamos que es en ese tipo de pacientes con un riesgo más elevado donde es aún más importante ajustar las decisiones y valorar los riesgos en la medida más real posible. Podría alegarse que el hecho de incluir estos pacientes de más riesgo enmascara y exagera los peores resultados, adjudicados al stent. La presencia de estos factores ya está contemplada en el análisis estadístico, donde se comparan ambos grupos en función de estas variables independientemente y se realiza un análisis de regresión logística ajustado a riesgo según Euroscore, el cual tiene en cuenta a su vez, y entre otros, dichos factores de peor pronóstico.

En lo que respecta la Euroscore, nuestro trabajo es el único de la literatura en que los pacientes del grupo con stent tienen un score significativamente más alto, dato que no se observa en otros trabajos como el de Tran (2009), Thielmann (2006) o Bonaros (2009). Los pacientes de ambos grupos son totalmente comparables en cuanto a edad, sexo, creatinina preoperatoria, arteriopatía periférica, grupo de fracción de eyección..., e incluso por tipo de angina tendrían menor Euroscore los pacientes del grupo con stent. La diferencia que justifica que el Euroscore sea significativamente diferente es el tipo de cirugía diferente a coronaria aislada, pues en el grupo sin stent, la cirugía coronaria aislada supone el 92% de los pacientes y en el grupo con stent el 60%. No obstante, los análisis estadísticos multivariados se realizan teniendo en cuenta esta variable y ajustando al riesgo según este parámetro y otras variables significativas según el análisis univariado como es el tipo de stent.

La diabetes es una de las variables preoperatorias significativamente diferentes en ambos grupos (stent vs no stent). Johnson (1995) observó en su estudio que el número de lesiones coronarias en el grupo de pacientes con stent era superior, así como la incidencia de diabetes. En nuestro estudio también hay más diabéticos con formas de enfermedad más severa en el grupo de pacientes con stent (4% en el grupo sin stent frente a un 8% en el grupo con stent,  $p$  0,0001). Estamos por tanto de acuerdo en que la estrategia de revascularización inicial debe ser seriamente considerada en función de los marcadores de riesgo de una enfermedad coronaria más severa, la cual iría a favor de realizar una terapia revascularizadora quirúrgica en vez de un ICP inicialmente. Esta tesis la apoyan cuatro ensayos clínicos (The SoS I, 2002; Serruys PW *et al.*, 2005; Rodríguez AE *et al.*, 2005; Hoffmann SN *et al.*, 2003) y cuatro registros multicéntricos (Brener SJ *et al.*, 2004; Hannan EL *et al.*, 2005; Malenka DJ *et al.*, 2005; Opie LH *et al.*, 2006) que comparan el ICP frente a la cirugía como terapia revascularizadora en los pacientes diabéticos, obteniendo como resultando un beneficio

de la cirugía frente al ICP. Dicho beneficio se obtiene en términos de supervivencia y reducción de re-revascularización, particularmente en enfermedad de TCI o tres vasos y diabetes (Opie LH *et al.*, 2006; Tarantini G *et al.*, 2009). No tiene interés para nosotros el número de lesiones coronarias preoperatorias dado que no todos los pacientes se someten a cirugía coronaria. Estos mismos resultados coinciden con otros estudios como el de Chocron (2008) y de Ahmes A. Alssadique (2009). En estos estudios se incide en la superioridad de la cirugía frente al ICP para el tratamiento de la cardiopatía isquémica en diabéticos. Se ha demostrado que la diabetes tipo 2 es un factor de riesgo para la reestenosis intra-stent. Ello se correlaciona con el incremento sérico de lipoproteína de baja densidad malondialdehído-modificada. Este incremento se debe a anormalidades metabólicas causadas por la diabetes. Se cree que actúa como un factor de crecimiento neo-intimal en el stent implantado (Alssadique *et al.*, 2009). Por ello la cirugía debe considerarse como primera opción terapéutica en los pacientes diabéticos (Shigematsu *et al.*, 2007). Sin embargo Duk-Woo (2010) concluye que el pronóstico del ICP con stent farmacoactivos es igual al de la cirugía medido en términos de supervivencia, aunque presentan mayor recurrencia de angina.

Otra de las diferencias preoperatorias entre ambos grupos es el tratamiento previo con estatinas. La mayoría de los pacientes con stent estaban tratados con estatinas (77% vs 44%;  $p$  0,0001). En la literatura están descritos los efectos beneficiosos de las estatinas en el pronóstico de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC (Martínez Comendador *et al.*, 2009). Está demostrada una reducción significativa de los niveles postoperatorios de troponina I ( $p$  0,03) y CPK-MB ( $p$  0,02). Sin embargo, en nuestro estudio no podemos confirmar esa reducción de niveles postoperatorios de troponina I en función de la toma previa de estatinas ( $p$  0,628). Asimismo el beneficioso efecto antiinflamatorio de las estatinas (Martínez-Comendador *et al.*, 2009) no es capaz de contrarrestar el peor curso evolutivo observado en el grupo de

pacientes portadores de stent. La toma de estatinas tampoco provoca que existan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a los niveles previos de colesterol entre ambos grupos ( $p$  0,147), al contrario de lo que ocurre con los pacientes extraídos del estudio IMAGINE que realiza Chocron (2008). Sin embargo nuestros resultados coinciden con los del estudio IMAGINE en que en el grupo de pacientes con stent había más enfermos tratados con estatinas

Respecto a la fracción de eyección preoperatoria encontramos diferencias entre ambos grupos (con stent vs sin stent),  $p$  0,011, siendo inferior en los pacientes portadores de stent, aspecto en el que coincidimos con la mayoría de autores (Thielmann *et al.* 2006, 2007; Massoudy P *et al.*, 2009). No obstante el valor medio de fracción de eyección del grupo de pacientes con stent es del 56,73%, con lo cual se clasifica con el mismo grado a efectos de cálculo de Euroscore que en el caso de los pacientes sin stent, en los que la media es de 60,95%. La diferencia de media de fracción de eyección, aunque es estadísticamente diferente, no es clínicamente relevante. No obstante este hecho sí concuerda con la explicación fisiopatológica que realizaremos en las siguientes páginas.

Otra de las variables preoperatorias diferentes entre ambos grupos es el tipo de angina en el momento de la cirugía. El porcentaje de pacientes sin angina es del 25% en el caso de los pacientes con stent y de tan sólo un 4% de los pacientes del grupo sin stent. El valor de  $p$  es de 0,0001. Aspecto en el que una vez más coincidimos con la mayoría de los autores referidos (Thielmann *et al.* 2006, 2007; Massoudy *et al.*, 2009). No obstante no coincidimos con Eifert (2010), cuya muestra de pacientes con stent presenta más antecedentes de IAM preoperatorio y angina inestable. Creemos que el hecho que observamos en nuestra muestra se debe a que la angina se eliminó con el implante del stent en su momento.

Al contrario que Massoudy (2009) y Thielmann (2007), en nuestra muestra ambos grupos no son diferentes en cuanto a edad ( $p$  0,791), sexo ( $p$  0,259), tabaquismo ( $p$  0,340), dislipemia ( $p$  0,762), obesidad ( $p$  0,537), hipertensión ( $p$  0,753), ni en cuanto a la presencia de insuficiencia renal preoperatoria ( $p$  0,833).

Si nos referimos a la distribución de las lesiones, no hay diferencias en cuanto a la enfermedad de TCI ( $p$  0,651), en contra de lo que ocurre con la muestra de pacientes extraídos del estudio IMAGINE por Chocron (2008). Los pacientes sin stent de nuestro estudio presentan con mayor frecuencia lesión de DA (74% vs 55%;  $p$  0,005) y los pacientes con stent más lesiones de IVP (7% vs 0%;  $p$  0,007).

En el estudio de Thielmann (2006) se concluye que el ICP previo supone un factor de riesgo aislado e incrementa la mortalidad intrahospitalaria con una OR de 2,24 (1,52-2,31; IC 95%;  $p$ <0,001) y la incidencia de MACEs con una OR de 2,28 (1,38-3,59; IC 95%;  $p$ <0,001). Nuestros resultados siguen la misma línea y marcan una mayor diferencia, pues tras un análisis de regresión logística determinamos que el ICP previo supone un incremento de riesgo de forma independiente, de tal modo que la mortalidad ajustada a riesgo según Euroscore, se incrementa con una OR de 7,62 (2,08-27,7; IC 95%;  $p$  0,002). De este modo se confirma la hipótesis de incremento de riesgo del paciente portador de stent para todo tipo de cirugía cardíaca, y no solo para cirugía de revascularización miocárdica. La principal causa de mortalidad es el bajo gasto postoperatorio ( $p$  0,0001).

Al analizar los resultados, se observa que el efecto perjudicial de los stents en el postoperatorio de cirugía cardíaca, no solo se expresa en términos de mortalidad absoluta, sino también en términos de morbilidad y en nuestro estudio, al igual que lo referido por Thielmann (2006) (observa un incremento de sangrado mayor con un valor de  $p$  de 0,001) y Mehta (2011), hemos observado un incremento significativo de

necesidad de transfusión postoperatoria en los pacientes con stent previo a la cirugía, hechos que según refieren Fichett (2009) y Barash (2010) guardan relación con la mayor necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario que precisan estos pacientes y que no siempre es aconsejable suprimir con antelación a la cirugía. Sin embargo y al contrario que estos autores (Thielmann *et al.*, 2006; Mehta *et al.*, 2011) hemos observado una mayor incidencia de reoperación por sangrado, que si bien no alcanza la significación estadística ( $p$  0,097), sí existe una tendencia a la necesidad de reoperación en el grupo con stent (5% vs 1%). Asimismo hemos observado un mayor tiempo de ventilación mecánica en el grupo con stent ( $p$  0,001) al igual que lo referido por Thielmann (2006, 2007), Massoudy (2009) o Mehta (2011). No encontramos mayor incidencia de otras complicaciones como pueden ser la insuficiencia respiratoria ( $p$  0,279), ACV ( $p$  0,561), infección ( $p$  0,940) o IAM postoperatorio ( $p$  0,121), si bien el valor pico de troponina I sí es diferente entre ambos grupos ( $p$  0,005) al igual que lo referido por Thielmann (2006).

Analizados nuestros resultados, en la medida de lo posible y con nuestro tamaño muestral, podemos contradecir las afirmaciones de Ravinay Bhindi (2008, 2009). Este autor publica un artículo en el que cuestiona los resultados obtenidos por Thielmann (2007). Ambos autores estudian a una población diferente a la nuestra, pues evalúan a aquellos pacientes con diabetes mellitus y enfermedad de tres vasos sometidos previamente a ICP. Thielmann (2007) concluye que los pacientes sometidos a ICP, que posteriormente precisan de CABG, siendo diabéticos y con enfermedad de tres vasos, presentan peor pronóstico en términos de mortalidad intrahospitalaria y MACEs. Ravinay Bhindi (2008, 2009) cuestiona estos artículos por la comparabilidad de ambos grupos (con ICP y sin ICP) por la presencia de insuficiencia renal e IAM previo en el grupo con ICP, y un riesgo incrementado de los pacientes portadores de stent, concretamente variables de riesgo en las que nosotros no observamos diferencias. Por

todo ello pone en duda la veracidad de los resultados. En nuestro caso la comparabilidad queda demostrada, porque si bien es cierto que los pacientes portadores de stent presentan un riesgo preoperatorio medido en términos de Euroscore del doble (el valor medio de Euroscore de los pacientes sin stent es de  $5,54 \pm 9,52$ , y de  $10,52 \pm 11,10$  para los pacientes con stent ( $p < 0,001$ )), nuestro análisis estadístico ya contempla el riesgo ajustado al Euroscore. Aparte, en el capítulo de resultados, podemos observar como muchas de las variables preoperatorias estudiadas son estadísticamente diferentes entre ambos grupos (como son la angina inestable y la fracción de eyección), lo cual, también justifica el mayor índice de Euroscore, pues dichas variables forman parte del cálculo del indicador. No obstante, existen otras variables que no están contempladas por el Euroscore, como por ejemplo la enfermedad de TCI, y en la que nosotros no observamos diferencias.

Es precisamente en esas variables, y en otras como la edad, en las que Yap (2009) incide, argumentando que son diferentes los grupos y por tanto no comparables. Ello contrapondría la tesis de que el stent conlleva una mayor morbi-mortalidad. Nosotros no observamos diferencias en cuanto a la edad, y ésta es incluso más elevada en los pacientes sin stent. Además afirma específicamente que los resultados son iguales en términos de morbi-mortalidad tanto tras un análisis no ajustado como ajustado.

Otros autores que niegan que el ICP previo suponga un factor de peor pronóstico para los pacientes sometidos a CABG son Gaszewska y Zurek (2009). En este caso siguen la evolución de los pacientes a 3 años, concluyendo que si bien es más frecuente la recurrencia de la angina en los pacientes sometidos a ICP previo con una  $p$  de 0,04, la evolución global de los pacientes no es significativamente peor.

En la misma línea de nuestros resultados, Roy (2009) publica que los pacientes sometidos a cirugía emergente tras ICP presentan un mayor ratio de mortalidad

intrahospitalaria (7,8% vs 0,7%;  $p < 0,01$ ). El número de pacientes incluido en este estudio es muy elevado, hasta un total de 21957.

Nikolaos Bonaros (2009) publica un estudio menos extenso (758 pacientes), mostrando resultados similares a los nuestros. Estos resultados se resumen en mayor mortalidad y mayor necesidad de transfusión de los pacientes con stent. No obstante, encuentra diferencias en el sangrado postoperatorio y la insuficiencia renal postoperatoria, que nosotros no encontramos entre los dos grupos: stent vs no stent.

Lazar (2009) presenta unos resultados contrarios a los de Tran (2009), Thielmann (2006; 2007) y Bonaros (2009). Lazar, incide en la explicación fisiopatológica de los hallazgos de los autores, y es que según él, los pacientes que precisan de las dos técnicas de revascularización suponen formas más avanzadas de enfermedad aterosclerótica. Alega, asimismo, que los pacientes con stent previos precisan de la administración de fármacos antiplaquetarios, lo cual supondría que llegan a la cirugía con menor capacidad hemostática. Y ello supone mayor pérdida hemática durante el postoperatorio y en consecuencia más transfusiones, con todo lo que ello supone a nivel pulmonar, renal e inflamatorio, y en su conjunto en el curso postoperatorio del paciente. En nuestro estudio no se ha contabilizado el volumen total de sangrado recogido en los drenajes, pero sí la necesidad de reoperación por sangrado y la necesidad de transfusión. Ambas son mediciones fiables acerca de la repercusión que suponen los antiagregantes, y es por ello que se recoge la variable de tiempo sin antiagregación. Existen diferencias entre ambos grupos de modo que los pacientes sin stent tienen 5,08 días más sin antiagregación que los pacientes con stent,  $p < 0,0001$ . En consecuencia, en lo que respecta a la reoperación por sangrado, casi se alcanza la significación estadística, pues tan sólo un 1% de los pacientes sin stent presentó esta complicación frente a un 5% en el grupo con stent, con un valor de  $p$  de 0,097. Se

podría decir con estas cifras, que sin llegar a alcanzar la significación estadística, sí existe una tendencia hacia un mayor sangrado en los pacientes portadores de stent.

Chocron (2008) publica un artículo basándose en los pacientes incluidos en el estudio IMAGINE. Este estudio cuenta con un total de 2489 pacientes, de los cuales 430 habían sido tratados con ICP previo. Este autor evidencia unos resultados aún más concretos: aquellos pacientes con FE >40% y que habían sido sometidos a ICP previo a CABG presentan un pronóstico significativamente peor medido en términos mortalidad y morbilidad a largo plazo.

En el estudio de Eifert (2010) se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos estudiados (ICP vs no ICP) con referencia a IAM preoperatorio, distribución de la enfermedad coronaria y angina inestable. También encuentra diferencias en el número de bypass realizados, resultando ser significativamente superior en el grupo de pacientes con ICP previo. Sin embargo nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la presencia de IAM previo. En lo que se refiere a la forma de angina, sí existen diferencias entre ambos grupos: la angina es inestable con mayor prevalencia en el grupo sin stent, mientras la ausencia de angina es más característica del grupo con stent ( $p$  0,0001). La ausencia de angina inestable sería explicada por el hecho de que el intervencionismo coronario se llevó a cabo en el momento agudo del cuadro clínico con la consecuente desaparición de la angina.

En lo que se refiere a otros resultados, coincidimos con Eifert (2010) en encontrar diferencias estadísticamente significativas en el valor pico de troponina I, o mortalidad.

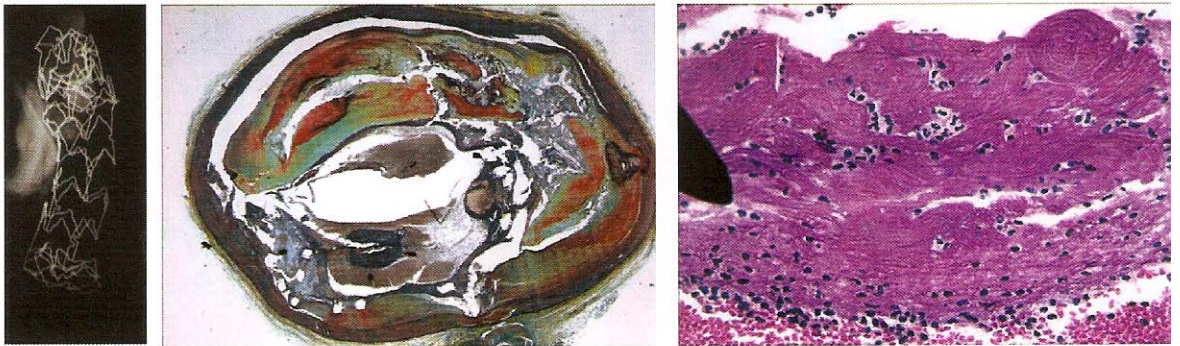
Ninguna de las escalas de riesgo preoperatorio actuales incluye el hecho de ser portador de stent como variable de riesgo, con lo cual según nuestros resultados y lo referido por los autores anteriormente citados (Thielmann *et al*, 2007; Parwis

Massoudy *et al*, 2007; Eifert S *et al*, 2010; Mack M., 2009; Hassan A *et al*, 2005; Chocron S *et al*, 2008; Taggart DP, 2008; Johnson RG *et al*, 1995; Hossein Almassi *et al*, 2008; Arjomand H *et al*, 2005; Tran Ha *et al*; Bonaros N *et al*, 2009), se está infravalorando el riesgo de gran proporción de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Por ello creemos que teniendo en cuenta el porcentaje en aumento de estos pacientes a riesgo, se deberían reconsiderar los scores actuales.

Evaluados los resultados, nos planteamos el siguiente interrogante: ¿cuál es el mecanismo fisiopatológico que ensombrece el pronóstico de estos enfermos? En nuestro grupo, hemos tenido la posibilidad de realizar el estudio anatomopatológico de un stent implantado en la arteria coronaria derecha en un paciente que falleció en el postoperatorio inmediato tras intervención bajo CEC (figura 1). En dicho estudio anatomopatológico se demostró que el stent había sufrido un proceso de trombosis aguda postoperatoria. Este hallazgo anatomopatológico concuerda con la evolución clínica del paciente, que presentó un IAM de VD en el postoperatorio inmediato, con consecuente dilatación de cavidades derechas, lo cual motivó la rotura de la sutura de la cardioplejia retrógrada. Las causas de este evento agudo se vislumbran en muchos de los artículos citados (Tsagalou E *et al*, 2005; Horma SH *et al*, 2006; Herrmann J *et al*, 2005; Toutouzas K *et al*, 2004; Alfonso F *et al*, 2000; Spertus JA *et al*, 2005).

## CAP 1507

Multilink Vision stent in proximal RCA: luminal fibrin and platelet-rich thrombus with neutrophilic infiltrate. Note severe calcification of arterial wall



Arthos Pico stents in proximal RCA with non-occlusive fibrin and platelet rich thrombus in lumen. At right note calcified nodule in arterial wall (\*).



Figura 1. Imagen anatomopatológica de stent trombosado.

La pared vascular sometida a un ICP presenta disfunción y deterioro del endotelio coronario, lo cual a su vez motiva la activación de citocinas proinflamatorias y toda la cascada celular subsiguiente. Una vez se activa la respuesta inflamatoria, a nivel local se produce una activación de plaquetas y neutrófilos causando la obstrucción trombótica microvascular y/o microembolización distal debida a microagregados plaquetarios (Herrmann J *et al.*, 2005; Toutouzas K *et al.*, 2004; Kamiya H *et al.*, 2004).

Ese proceso fisiopatológico explicaría la disfunción de los stent a corto y medio plazo, per se, sin necesidad de ser precisamente pacientes sometidos a cirugía cardíaca (Hoffma SH *et al.*, 2006; Totouzas K *et al.*, 2004).

Por otro lado, la realización de cirugía con CEC, favorece modificaciones constantes en la situación hematológica del paciente con frecuentes cambios en el grado de anticoagulación así como una reversión final de la heparina con protamina, lo que origina un cambio brusco de anticoagulación total a una situación de coagulabilidad, lo cual podría favorecer la trombosis del stent.

El proceso inflamatorio en cirugía cardíaca con CEC está acelerado y esta afirmación es ya universalmente aceptada y contrastada en multitud de estudios. Uno de los más conocidos, fue realizado en nuestro centro (Martínez-Comendador JM *et al.*, 2009; Levy JH *et al.*, 2003).

Podemos suponer que el evento local se acelera en parte como consecuencia del proceso sistémico. Uno de los trabajos que más apoya esta hipótesis es el publicado por Fukui T (2010). En este artículo se comparan pacientes intervenidos de cirugía coronaria sin bomba con y sin stent. Se concluye que no existen diferencias significativas en términos de mortalidad ni de morbilidad. Ello nos dice que tal vez por evitar el efecto inflamatorio sistémico acelerado por el bypass cardiopulmonar, se pueden evitar estas complicaciones, que sí se observan en los trabajos publicados por la mayoría de autores que comparan con la cirugía coronaria con bomba (Thielmann *et al.*, 2006, 2007; Parwis Massoudy *et al.*, 2007; Eifert S *et al.*, 2010; Mehta GS *et al.*, 2011; Mack M., 2009; Hassan A *et al.*, 2005; Chocron *et al.*, 2008; Taggart DP, 2008; Jonson RG *et al.*, 1995; Hossein Almassi *et al.*, 2008; Arjomand H *et al.*, 2005; Tran Ha *et al.*; Bonaros *et al.*, 2009). No obstante en la cirugía coronaria sin bomba también hay inflamación sistémica (en muchas ocasiones se manipula la aorta y hay manipulación cardíaca) y hay cambios en la coagulación del paciente (heparina-protamina). En nuestro estudio se realiza un subanálisis de pacientes sometidos a cirugía cardíaca sin CEC, que son en total 19 pacientes, sin observarse incremento de

complicaciones postoperatorias ni de mortalidad ( $p$  0,228), al igual que los resultados de Fukui T (2010).

La respuesta inflamatoria local, desencadenada por el daño endotelial que provoca el stent, no sólo justificaría el evento trombótico agudo que se vería acentuado por la circulación extracorpórea. Entonces la solución pasaría por no someter a CEC a todos aquellos pacientes portadores de stent que pudiesen ser revascularizados sin el empleo de bomba de circulación extracorpórea (OPCABG). Dicho efecto inflamatorio local tiene consecuencias en el lecho distal al stent, favoreciendo la hiperplasia intimal y neointimal, reduciendo así el calibre coronario. Esto comprometería el flujo del potencial injerto (Hoffma SH *et al.*, 2006; Herrmann J *et al.*, 2005; Toutouzas K *et al.*, 2004, Gomes WJ, *et al.*, 2003). Dado el efecto perjudicial sobre el lecho distal, también dificultaría la realización de una exitosa cirugía OPCABG. De hecho el lecho distal de nuestros pacientes es significativamente peor en los portadores de stent con una  $p$  de 0,037.

Dicho fenómeno lo hemos comprobado en algunos de los pacientes sometidos a múltiples ICP, pues hemos observado como se reducía el calibre del lecho distal en el corto transcurso de tiempo de 2-4 años. Hecho no atribuible a la mayor edad del paciente. Ello podría ser de gran importancia, puesto que a este hecho hemos de sumar que la re-revascularización con múltiples sesiones de ICP, se incrementa paralelamente al desarrollo de esta terapia. La presencia de múltiples stent coronarios compromete la localización de la anastomosis distal a la hora de realizar un bypass coronario (especialmente en los casos en que se practica la técnica "full metal jacket"), por lo que en muchas ocasiones ha de realizarse la anastomosis más distalmente, lo cual es otro de los factores que contribuiría a un peor flujo del injerto (Tsagalou E, 2005).

Otro de los mecanismos fisiopatológicos que marcaría el peor pronóstico de los pacientes sometidos a ICP previo es la oclusión de colaterales arteriales, aumentando así el miocardio isquémico y favoreciendo la depresión sistólica (Alfonso F, 2000; Mack M, 2009). De hecho, podemos observar como la FE de los pacientes portadores de stent es significativamente inferior. Selvanayagam (2006) afirma tras un ICP se produce un daño miocárdico irreversible, medido por resonancia magnética nuclear y que es directamente proporcional a la elevación de troponina I post-procedimiento. Esta extensión del miocardio irreversiblemente dañado es de un 5% por cada procedimiento.

La consecuencia es siempre la misma: localización más distal, peor flujo del injerto, y en consecuencia peor revascularización miocárdica (Mack M, 2009). Todo ello justificaría la mayor incidencia de complicaciones del postoperatorio de estos pacientes como es el bajo gasto cardíaco ( $p$  0,0001). Complicación que en nuestro estudio está entre las más frecuentes en los pacientes con stent previo y en lo que coincidimos con lo reseñado por Thielmann (2006) y que a su vez motiva, en la mayoría de los casos, una más elevada mortalidad observada en ese grupo de pacientes (21% vs 3%;  $p$  0,0001).

Con relación a la importancia de la inflamación (Tsagalou E *et al*, 2005; Hoffma SH *et al*, 2006; Herrmann J *et al*, 2005; Toutouzas K *et al*, 2004; Alfonso F *et al*, 2000; Mack M, 2009; Martínez-Comendador JM *et al*, 2009; Levy JH *et al*, 2003) surgen dos ideas: la importancia de los inmunosupresores locales, y el tiempo que lleva el stent implantado en la arteria coronaria. Es por ello que otro de los objetivos de nuestro estudio era identificar aquellos pacientes portadores de stent farmacoactivos frente a los convencionales y analizar el curso clínico en función del tiempo que lleva implantado el stent.

En primer lugar tratamos de averiguar si existen diferencias en el pronóstico de los pacientes según sean portadores de un stent farmacoactivo o convencional. Varios autores publicaron sus experiencias comparando los dos tipos de stent (Morice MC *et al.*, 2005; Ong AT *et al.*, 2005; Kereiakes DJ *et al.*, 2003; Daemen J *et al.*, 2006; Serruys PW *et al.*, 2005, Moses JW *et al.*, 2003; Windecker S *et al.*, 2005; Unverdorben M *et al.*, 2003; Kastrati A *et al.*, 2000, 2007; Papafklis M *et al.*, 2006; Spaulding C *et al.*, 2007; Lagerqvist *et al.*, 2007). La mayoría defienden los efectos beneficiosos de los stent farmacoactivos, pero otros inciden en sus efectos perjudiciales, sobre todo en el daño endotelial (Obata JE *et al.*, 2007; Fuke S *et al.*, 2007; Stahli BE *et al.*, 2006; Finn AV *et al.*, 2007, De la Torre Hernández JM *et al.*, 2008) y la trombosis tardía a pesar de la doble terapia antiagregante. Por ello, trabajamos con la hipótesis de que los diferentes tipos de stent deberían tener implicaciones diferentes en el postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Nuestros resultados son concluyentes en este sentido. Los pacientes portadores de stent farmacoactivos sólo se diferencian en que presentan formas de diabetes más severa ( $p$  0,046) y de arteriopatía periférica ( $p$  0,048). No existen diferencias entre ambos grupos en lo que se refiere al resto de variables preoperatorias. El hecho de que en el grupo de pacientes con stent farmacológico se acumulen más pacientes con formas más avanzadas de diabetes podría ser de gran relevancia clínica, pues significa que no se tienen en cuenta los factores de riesgo de mal pronóstico cardiovascular a la hora de decidir la técnica revascularizadora óptima. Thielmann (2007) publica un artículo donde estudia el pronóstico de los pacientes diagnosticados de diabetes y enfermedad de tres vasos, comparando los sometidos a ICP previo contra los no sometidos, hallando los mismo desfavorables resultados que para los no diabéticos: mayor tasa de muerte hospitalaria ( $p$  0,02), MACEs ( $p$  0,005), bajo gasto ( $p$  0,006) e IAM perioperatorio ( $p$  0,02).

No se observan diferencias en la morbilidad postoperatoria entre ambos tipos de stent, e incluso existe alguna variable a favor de los stent farmacoactivos como es la estancia hospitalaria. Ésta es menor en el grupo de pacientes portadores de stent farmacoactivos, pero sin llegar al grado de significación, con un valor de  $p$  de 0,056.

El resultado más concluyente y relevante es un aumento global de la mortalidad de los pacientes portadores de stent farmacoactivo, con un valor de  $p$  de 0,042 observado en el análisis univariado. Sin embargo, al realizar un análisis multivariado ajustando al riesgo según Euroscore y el tiempo transcurrido desde el implante del stent, observamos que los pacientes portadores de un stent farmacoactivo presentan un incremento de riesgo de 3,17 veces (OR 3,17; IC 95%: 0,939-10,72) con un valor de  $p$  de 0,06. Probablemente con un tamaño muestral mayor podría alcanzarse la significación dada la observada tendencia estadística.

Asimismo, y aunque no se encuentra una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias en el grupo de stent farmacoactivos, sí que se observa una tendencia estadística con alguna de las variables como es el caso del bajo gasto cardíaco, incrementado en el grupo de stent farmacoactivos (29,8% vs 17%;  $p$  0,056).

En la bibliografía no hemos visto referidos estudios que comparasen los resultados tras cirugía cardíaca en función del tipo de stent, con lo cual no podemos enfrentar nuestros resultados a una discusión más abierta.

Dado que el factor inflamatorio juega un papel importante en el proceso fisiopatológico degenerativo del stent (Herrmann J *et al.*, 2005; Toutouzas K *et al.*, 2004; Kamiya H *et al.*, 2004; Hoffma SH *et al.*, 2006), también debería influir en el curso clínico el tiempo de stent. Entonces, así será de agudo, subagudo o crónico el daño endotelial, al igual que la endotelización del stent y la proliferación neointimal en función del tiempo que lleve implantado el stent. La proliferación neointimal se correlacionará de modo

inversamente proporcional con la trombosis tardía y directamente proporcional con la reestenosis intrastent.

La variable que desde nuestro punto de vista guarda más relación con la aparición de complicaciones, a parte de ser o no portador de stent, es el tiempo transcurrido entre la implantación de dicho stent y la realización de la cirugía.

El primer autor que publica un artículo teniendo en cuenta el tiempo que lleva el stent implantado a la hora de evaluar las consecuencias de un ICP previo a la cirugía, es Stevens (2010). Este autor fija en 14 días el punto de inflexión para determinar la importancia pronóstica del ICP medido en términos de mortalidad a 30 días, morbilidad hospitalaria y supervivencia. De este modo concluye que si el ICP se realizó más allá de los 14 días pre-cirugía, el riesgo de presentar complicaciones post-quirúrgicas en los pacientes sometidos a CABG se iguala al de los pacientes que no fueron sometidos a ICP previo.

Harold H. Lazar (2009) justifica que los pacientes con stent previo se compliquen más y evolucionen peor porque suponen formas de aterosclerosis más avanzada. Si esto es así, cabría esperar que los pacientes portadores de stent más antiguo previamente a la cirugía deberían evolucionar peor, pues su enfermedad aterosclerótica estaría más avanzada. Según nuestros resultados ello no es así, pues tal como nos muestra el gráfico 31, el riesgo disminuye de forma estadísticamente significativa a medida que el tiempo entre el ICP y la cirugía es mayor, con un valor global de  $p$  de 0,039. La reducción del riesgo no es lineal, de modo que las mayores reducciones están en las primeras semanas, sobre todo en los 3 primeros meses, y se estabiliza la reducción de riesgo al año.

Surge entonces la necesidad de evaluar si el tiempo que lleva implantado el stent tiene la misma importancia pronóstica en aquellos pacientes sometidos a cualquier tipo de

cirugía cardíaca y no se limita únicamente a los intervenidos de revascularización miocárdica. Y no solo eso, sino también conocer cuál es la fecha a partir de la que el stent deja de ser un factor de riesgo independiente, una vez que ya hemos contrastado y afirmado que lo es.

La importancia es no sólo poder predecir el pronóstico en función del tiempo de stent (así como determinar el tiempo de inflexión de riesgo) sino poder adoptar una actitud terapéutica óptima en función de las necesidades del paciente, es decir optar por una medida terapéutica u otra en función de un período ventana de riesgo. Lo ideal sería poder definir cual es esa ventana para cualquier tipo de intervención quirúrgica, no solo de cirugía cardíaca, y evitar asimismo las complicaciones isquémicas que podrían ensombrecer el pronóstico de intervenciones, a priori, de bajo riesgo (Barash P *et al.*, 2010).

Para valorar la implicación pronóstica del tiempo de stent, se creó una variable cuantitativa en días, y se correlaciona con las variables preoperatorias y postoperatorias. Los resultados obtenidos fueron que no hay relación estadísticamente significativa entre los días post-implante de stent y el sexo, la edad, diabetes, dislipemia, hipertensión, tabaquismo, marcapasos preoperatorio, estatinas preoperatorias, tipo de angina, localización del stent, estado del stent precirugía, bypass a zona del stent, lesión de TCI, reoperación, FA preoperatoria o postoperatoria, neumotórax, ACV, reoperación por sangrado, traqueostomía, ventilación mecánica, insuficiencia respiratoria, fiebre, infección postoperatoria, antibioterapia postoperatoria, transfusión de hemoderivados, edad, nº de stent, fracción de eyección, tiempo de clampaje, tiempo de CEC, estancia en REA, estancia postoperatoria, creatinina, colesterol, triglicéridos, troponina I o número de bypass.

No obstante, sí existe una relación estadísticamente significativa entre los días de stent y el infarto de miocardio postoperatorio con una  $p$  de 0,002. A más días post-implante de stent, menos infarto postoperatorio. Asimismo existe una relación estadísticamente significativa entre días de stent y balón de contrapulsación intraaórtico, bajo gasto cardíaco, mortalidad, insuficiencia renal, tipo de stent, extubación precoz o carácter electivo de la cirugía. También existe relación estadísticamente significativa entre los días de stent y el tiempo sin antiagregación y el Euroscore. La relación es invertida, de modo que cuantos menos días hayan transcurrido entre el implante de stent hasta la cirugía, aumentan las complicaciones postoperatorias mencionadas, así como es menor el tiempo sin antiagregación y mayor el Euroscore.

No hemos visto reflejado en la bibliografía estudios que relacionasen el tiempo de implante de stent con las variables que acabamos de citar, y dado que no hay ningún autor que analice estas variables en la literatura, no podemos enfrentar nuestros resultados a una discusión más abierta.

Con estos datos podemos afirmar que el tiempo de stent es un marcador de riesgo, de modo que cuanto menor es el tiempo desde el implante del stent, mayor son el número de las complicaciones señaladas.

Lo siguiente es determinar la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de este indicador de riesgo, así como determinar cuál es el punto de inflexión en el cual el pronóstico cambia. Este punto de inflexión es la fecha de 1 año, pues a partir de entonces el riesgo casi no se reduce más. Como decía con anterioridad, Stevens LM (2010) lo fijaba en 14 días. Nosotros hemos realizado una curva ROC, con el fin de determinar el punto de tiempo con mayor poder predictivo, el que mejor pueda discriminar la posibilidad de muerte sin esperar al año, el cual es de 88 días

(sensibilidad del 86% y especificidad del 53%). A nivel práctico podríamos establecer este punto de corte en tres meses, por su mejor aplicabilidad clínica.

Es entonces cuando queremos comprobar si realmente existen diferencias entre los pacientes portadores de un stent de menos de tres meses y los portadores de un stent de más de tres meses. Para ello dicotomizamos la variable tiempo desde stent y realizamos los estudios estadísticos presentados en nuestros resultados.

En lo que se refiere a las características preoperatorias existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, respecto a las variables edad, sexo, estatinas preoperatorias y tipo de angina preoperatorio (los de menos de 3 meses, presentan más angina inestable). En lo que respecta a las demás variables preoperatorias, los dos grupos son totalmente comparables.

Las grandes diferencias se aprecian en el aumento de las complicaciones postoperatorias de los pacientes con stent de menos de tres meses, de modo que existe un aumento estadísticamente significativo de IAM postoperatorio, pico de troponina I, bajo gasto cardíaco, necesidad de BIACP, insuficiencia renal postoperatoria, traqueostomía, ventilación mecánica, insuficiencia respiratoria, fiebre, infección postoperatoria, antibioterapia postoperatoria y muerte. Además los pacientes de menos de tres meses, presentan menos tiempo libre de antiagregación preoperatorio y mayor Euroscore.

Para conocer si la peor evolución de los pacientes con stent de menos de tres meses se debe a las características clínicas basales, o al hecho de ser portadores de stent per se, fue necesario realizar un análisis de regresión logística de la mortalidad ajustada a riesgo. Se analiza en primer lugar la mortalidad ajustada a riesgo según el Euroscore. El resultado fue un incremento de la mortalidad de los pacientes portadores de stent con una OR de 7,61 (2,08-27,7; IC 95%), con un valor de  $p$  0,002.

Realizamos el mismo tipo de análisis comparando los grupos mayor y menor de 3 meses, ajustando la mortalidad al riesgo según el Euroscore y tipo de stent, y el resultado fue un incremento de la mortalidad del grupo de menos de 3 meses con una OR de 3,97 (1,26-12,5; IC 95%),  $p$  0,018.

Es decir, podemos afirmar que ser portador de un stent incrementa el riesgo de mortalidad independientemente del riesgo previsto según el Euroscore, y si este stent tiene menos de 3 meses postimplantación, el riesgo se incrementa aún más, de modo estadísticamente significativo independientemente del score basal del paciente y del tipo de stent.

Asimismo, se ha realizado un estudio estadístico multivariado en donde correlacionamos los días de stent y la mortalidad postoperatoria ajustada al riesgo y al tipo de stent con relación al riesgo a un año. En el gráfico 31 se muestra la relación entre el riesgo de mortalidad y los días de stent. La relación es estadísticamente significativa con una  $p$  global de 0,039.

Confirmamos según lo mostrado en el gráfico 31 que el riesgo sigue siendo elevado aún después de pasados los primeros meses, en contra de los que afirma Stevens LM (2010) de que el riesgo desaparece a partir de los 14 días. En nuestro estudio, los resultados arrojados por este complejo análisis estadístico, evidencian que este riesgo no desaparece ni mucho menos después de los 14 días, sino que sigue disminuyendo a medida que pasa el tiempo tal como podemos observar en el gráfico 31. Este gráfico nos muestra que los descensos son más acusados entre el primer día y la primera semana, así como entre la primera y la tercera semana, reduciéndose respectivamente de 9,29 a 5,6 y de 5,6 a 2,49 veces el riesgo de un año. A su vez insistimos en que este riesgo ya está ajustado al Euroscore y tipo de stent, pues en caso contrario los resultados serían incluso más llamativos. Es evidente que un enfermo que se interviene

en la fecha más próxima a la colocación del stent, va a tener un Euroscore muy elevado puesto que se trata de una cirugía emergente, la angina será inestable, la situación preoperatoria puede que sea crítica, etc. No cabe duda, por tanto, que una vez más podemos afirmar que los resultados son concluyentes en este sentido.

Parte de las variables en las que no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre grupos, con y sin ICP, sí las encontramos si dicotomizamos la variable tiempo desde stent, y ubicamos el punto de inflexión pronóstico en 90 días. Creamos una variable cualitativa bivariada. En función de esto, sí encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para las variables BIACP ( $p$  0,0001) e insuficiencia renal postoperatoria ( $p$  0,001).

La gran mayoría de los autores evalúa al stent como un factor de riesgo independiente a la hora de ser sometidos a CABG. En nuestra experiencia hemos comprobado como dicha afirmación se convierte en realidad en la práctica cotidiana.

Así como no hemos encontrado artículos que no hablen de cirugía que no sea coronaria, tampoco los hemos encontrado en lo que se refiere a la cirugía sin bomba, a excepción de uno, el de Fukui (2010). Se evaluaron 545 pacientes intervenidos OPCABG de los cuales 99 eran portadores de stent. Concluyeron que el número de bypass realizados era significativamente inferior en los pacientes sin stent que con stent ( $p$  0,006). No encontraron diferencias significativas en los resultados de mortalidad ni morbilidad ( $p$  0,1995). Asimismo, no existen diferencias estadísticamente significativas en las tasas de permeabilidad de los injertos ( $p$  0,496). Nuestros resultados coinciden con estos, pues no se observa un incremento significativo de ninguna de las complicaciones postoperatorias estudiadas por nosotros, como lo es la mortalidad ( $p$  0,228).

Estos resultados podrían tener interés clínico, puesto que si evidenciamos que los pacientes que no son intervenidos bajo CEC y a pesar de ser portadores de un stent, presentan menos complicaciones, pues podría indicarse especialmente en estos pacientes la cirugía sin bomba, es decir, establecer una indicación específica de cirugía sin bomba para aquellos pacientes portadores de un stent previo.

Estas ventajas que podría conllevar la cirugía *off-pump* deben ser confirmadas con estudios más amplios.

## **VII. CONCLUSIONES**

## VII. CONCLUSIONES.

- 1- El hecho de ser portador de un stent coronario supone un factor de riesgo independiente para todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.
- 2- El ser portador de stent coronario incrementa la mortalidad temprana tras cirugía cardíaca.
- 3- El incremento de mortalidad observado es inversamente proporcional al tiempo transcurrido desde el implante del stent hasta la cirugía.
- 4- El punto de inflexión pronóstico es 1 año, a partir del cual el riesgo se estabiliza.
- 5- El punto de tiempo que mejor discrimina la predicción de mortalidad es 3 meses.
- 6- El stent farmacoactivo tiende a un incremento de riesgo de mortalidad con respecto al stent convencional.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

## VIII. BIBLIOGRAFÍA.

Abbott JD, Voss MR, Nakamura M, *et al.* Unrestricted use of drug-eluting stents compared with bare-metal stents in routine clinical practice: findings from the national heart, lung and blood institute dynamic registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2029-2036.

Acar C, Jebara VA, Portoghese M, *et al.* Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1992;54:652-659.

Al Suwaidi J, Velianou JL, Berger PB, *et al.* Primary percutaneous coronary interventions in patients with acute myocardial infarction and prior coronary artery bypass rafting. *Am Heart J.* 2001 Sep;142(3):452-7.

Alfonso F, Hernandez C, Perez-Vizcayno MJ *et al.* Fate of stent-related side branches after coronary intervention in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1449-56.

Allaire E & Clowes AW. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the intimal hyperplastic response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:582-591.

Ambrose JA, Winters SL, Arora RL *et al.* Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:472-478.

Ambrose JA, Winters SL, Stern A, *et al.* Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:619-616.

Anselmino M, Delcrê S, Moretti C, *et al.* Analysis of recurrent revascularization events following percutaneous coronary intervention of diabetic patients. *Minerva cardioangiol.* 2009 Apr;57(2):151-7.

Antman EM, Hand M, Armstrong PW, *et al.* 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patient with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/AHA task Force on practice guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review new evidence and update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction. Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:296-329.

Antonucci D, Valenti R, Santoro GM, *et al.* Systematic direct angioplasty and stent supported direct angioplasty for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;31:294-300.

Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, *et al.* (2005) Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD 34: the HEALING-FIM registry. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1574-1579.

Arjomand H, Willerson JT, Holmes DR, *et al.* Outcome of patients with prior percutaneous revascularization undergoing repeat coronary intervention (from the PRESTO trial). *Am J Cardiol.* 2005 Sep 15;96(6):741-6.

Ashrith G, Lee W, Elayda MA, *et al.* Short and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multivessel coronary artery

disease in patients with chronic kidney disease. *Am J cardiol.* 2010 Aug 1;106(3):348-53.

Athappan G, Vinodhkumaradithyaa A, Srinivasan M, *et al.* Meta-analysis of 5-year outcomes of CABG vs PCI with stenting in patients with multivessel disease. *Minerva Cardioangiol.* 2008 Oct;56(5):453-60.

Aviram M & Brook JG. Platelet activation by plasma lipoproteins. *Prog cardiovasc dis* 1987;30:61-72.

Babapulle MN, Joseph L, Beliste P, *et al.* A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trial of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-91.

Bair TL, Muhestein JB, May HT, *et al.* Surgical revascularization is associated with improved long-term outcomes compared with improved long-term outcomes compared with percutaneous stenting in most subgroups of patients with multivessel coronary artery disease: results from the Intermountain Heart Registry. *Circulation* . 2007 Sep 11;116(11 Suppl):I226-31.

Banning AP, Westaby S, Morice MC, *et al.* Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2009; 56:261-9

Banning AP, Westaby S, Morice MC, *et al.* Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or three vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J AM Coll Cardiol.* 2010 Mar 16;55(11):1067-75.

- Barash P, Akhtar S. Coronary stents: factors contributing to perioperative major adverse cardiovascular events. *Br J Anaesth*. 2010 Dec;105 Suppl 1:13-15.
- BARI Investigators. The final 0-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1600-1606.
- Baskett RJ, Cafferty FH, Powell SJ, *et al*. Total arterial revascularization is safe: multicenter ten-year analysis of 71 470 coronary procedures. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1243-1248.
- Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, *et al*. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319-1325.
- Becker RC, Gore JM, Lambrew C, *et al*. A composite view of cardiac rupture in the United States National registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1321-1326.
- Beijk MA, Neumann F, Wiemer M, *et al*. Two year results of a durable polymer everolimus-eluting stent in de novo coronary artery stenosis (the SPIRIT FIRST trial) *Eurointervention* 2007;3: 206-212.
- Benedetto U, Melina G, Angeloni E, *et al*. Coronary artery bypass grafting vs drug-eluting stents in multivessel coronary disease. A meta-analysis on 24,268 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Oct;36(4):611-5.
- Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, *et al*. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of dru-eluting stents. *JAMA* 2007;297:1992-2000.

Berenson GS, Webber LS, Srinivasan SR, *et al.* Black-white contrasts as determinants of cardiovascular risk in childhood: precursors of coronary artery and primary hipertensive diseases. *Am Heart J* 1984;108:672-683.

Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-629.

Bhindhi R, *et al.* The link between previous percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft risk. *The Journal of thoracic and cardiovascular Surgery.* 2009;138:790

Bhindhi R, Van Gaal W, Testa L. Perspectives on patients with diabetes mellitus and triple-vessel disease undergoing coronary artery bypass grafting after previous percutaneous coronary intervention. *The Journal of thoracic and cardiovascular Surgery.* 2008;135:1400.

Biryukova E, Williams FM, Valencia O, *et al.* Comparison of mid-term outcome in patients with three-vessel and/or left main disease undergoing percutaneous coronary intervention and CABG. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Apr;37(4):905-11.

Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, *et al.* (1987) Beneficial effects of combined colestipolnicotin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257:3233-3240.

Bobryshev YV & Lord RS. Vascular-associated lymphoid tissue (VALT) involvement in aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2001;154:15-21.

Boerboom LE, Olinger GE, & Tie-Zhu L, *et al.* Histologic, morphometric and biochemical evolution of vein bypass grafts in on nonhuman primate model. III. Long-term changes and their modification by platelet inhibition with aspirin and dipyridamole. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:426-432.

Bonaros N, Hennerbichler D, Friedrich G, *et al.* Increased mortality and perioperative complications in patients with previous elective percutaneous coronary interventions undergoing coronary artery bypass surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular Surgery*. 2009;137:846-52.

Bourassa MG, Detre KM, Johnston JM, *et al.* Effect of prior revascularization on outcome following percutaneous coronary intervention; NHLBI Dynamic Registry. *Eur heart J*. 2002 Oct;23(19):1546-55.

Bourassa MG, Fisher LD, Campeau L, *et al.* Long-term fate of bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) and Montreal Heart Institute experiences. *Circulation* 1985;72:V-71-78.

Bourassa MG. Fate of venous grafts: the past, the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 1991;5: 1081-1083

Bravata DM, Mc Donald KM, Gienger AL, *et al.* Comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass grafting for coronary artery disease.

- Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, et al. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation*. 2004;109:2290-5.
- Briguori C, Colombo A, Airoldi F, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *Am Heart J*. 2005 Oct;150(4):807-13.
- Brody JI, Pickering NJ, & Fink JB. Immunocytochemical features of obstructed saphenous vein coronary artery bypass grafts. *J Clin Pathol* 1989;42:477-482.
- Buche M, Schoevaerdt JC, Louagie Y, et al. Use of the inferior epigastric artery for coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:665-670.
- Bukley BH & Hutchins GM. Accelerated "atherosclerosis". A morphologic study of 97 saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Circulation* 1977;55:163-169.
- Burfeind WR Jr, Glower DD, Wechsler AS, et al. Single versus multiple internal mammary artery grafting for coronary artery bypass: 15-year follow-up of a clinical practice trial. *Circulation* 2004;110:11-27-35.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in man with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276-1282.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 1999;281:921-926

- Burke AP, Kolodgie FD, Farb, *et al.* Intraplaque haemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316-2325.
- Burke AP, Weber DK, Kolodgie Fd, *et al.* Patophysiology of calcium deposition in coronary arteries. *Heart* 2001;26: 239-244.
- Buszman P, Wiernek S, Szymanski R, *et al.* Percutaneous vs surgical revascularization for multivessel coronary artery disease: a single center 10 year follow-up of SOS trial patients. *Catheter cardioasc Interv.* 2009 Sep 1;74(3):420-6.
- Buxton BF, Ruengsakulrach P, Fuller J, *et al.* The right internal thoracic artery graft-benefits of grafting the left coronary system and native vessels with a high grade stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18: 225-261.
- Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, *et al.* Bilateral internal thoracic artery grafting may improve outcome of coronary artery surgery. Risk-adjusted survival. *Circulation* 1998;98: 11-1-6.
- Bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients wuth multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217-225.
- Calafiore AM & DiGianmarco G. Complete revascularization with three or more arterial conduits. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996;8:15-23.
- Calafiore AM, Contini M, Vitolla G, *et al.* Bilateral internal thoracic artery grafting: long-term clinical and angiohgraphic results of in situ vs Y grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:990-996.

Calafiore AM, DiMauro M, D`Alessandro S, *et al.* Revascularization of the lateral wall: long-term angiographic and clinical results of radial artery vs right internal thoracic artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:225-231.

Cameron A, Kemp HP Jr, & Green GE. Reoperation for coronary artery disease: 10 years of clinical follow-up. *Circulation* 1988;78:1-158-162.

Cameron AA, Davis KB, & Rogers WJ. Recurrence of angina after coronary artery bypass surgery: predictors and prognosis (CASS Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995;4:895-899.

Cannon CP. Revascularization for everyone? *Eur Heart J* 2004;25:1471-1472.

Caños DA, Mintz GS, Berzinger CO, *et al.* Clinical, angiographic, and intravascular ultrasound characteristics of early saphenous vein graft failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:53-56.

Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, *et al.* For the TRANSFER AMI trial investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-2718.

Carpentier A, Guermonprez JL, Deloche A, *et al.* The aorto-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg* 1973;16:111-121.

Catarino PA, Black E, & Taggart DP. Why do UK cardiac surgeons not perform their first choice operation for coronary artery bypass graft? *Heart* 2002;88:643-644.

- Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, *et al.* Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2379-2393.
- Chevalier B, Serruys PW, Silber S, *et al.* Randomised comparison of Nobori, biolimus A-9 drug-eluting stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the Nobori I trial. *Eurointervention* 2007;2: 426-434.
- Chocron S, Baillot R, Rouleau JL, *et al.* Impact of previous percutaneous transluminal coronary angioplasty and/or stenting revascularization on outcomes after surgical revascularization : insights from the imagine study. *Eur Heart J.* 2008;29(5):673-9.
- Clark RE, Apostolou S, & Kardos JL. Mismatch of mechanical properties as a cause of arterial prosthesis thrombosis. *Surg Forum* 1976;27:208-210.
- Colombo A, Hall P, Nakamura S, *et al.* Intracoronary stent without accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-1688.
- Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, *et al.* Randomized study to asses the effectiveness of slow and moderate release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-794.
- CoM, Tay E, Lee CH, *at al.* Use of endothelial progenitor cell capture stent (Genous Bio-engineered R stent) during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: intermediate-to long-term clinical follow-up. *Am Heart J* 2008;155:128-132.

Cook JM, Cook CD, Marlar R, *et al.* Thrombomodulin activity on human saphenous vein grafts prepared for coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 1991;14: 147-151.

Coronary angioplasty vs coronary artery bypass surgery: the randomized intervention treatment of angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341:573-580.

Cox JL, Chiasson DA, & Gotlieb AI. Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between veins and arteries. *Prog Cardiovasc Dis* 1991;34:45-68.

Daemen J & Serruys PW (2007) Drug-eluting stent update (2007): Part I: a survey of current and future generation drug-eluting stents: meaningful advances or more of the same? *Circulation* 2007;116:316-328.

Daemen J, Boersma E, Flather M, *et al.* Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year Patient Level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II and SoS trials. *Circulation* 2008;118:1146-1154.

Daemen J, Boersma E, Flather M, *et al.* Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI II, MASS II, and SoS trials. *Circulation* 2008;118:1146-1154.

Daemen J, Ong AT, Stefanin GG, *et al.* Three-year clinical follow-up of the unrestricted use of sirolimus-eluting stent as pat of the Rapamycin-eluting stent evaluated at

Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry: *Am J Cardiol* 2006;98:895-901.

Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, *et al.* Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-678

Damgaard S, Lund JT, Lilleor NB, *et al.* Comparable three months outcome of total arterial revascularization vs conventional coronary surgery: Copenhagen Arterial Revascularization Randomized Patency an Outcome trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:1069-1075.

Darwazah AK, Islim I, Hanbali B, *et al.* Emergency coronary artery bypass surgery after failed percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Surg.* 2009 Dec; 50(6):795-800.

Dauermann HL. Overview: drug-eluting stents. *Coron Artery Dis* 2006;17:657-659.

De Boer MJ, Ottvanger JP, Van` t Hof AW, *et al.* Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction : a randomized comparison of primary angioplasty and trpmbolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1732.

De la Torre Hernandez JM, Alfonso F, Hernandez F, *et al.* Drug-eluting stent trombosis: results from the multicenter spanish registry ESTROFA ( estudio español sobre trombosis de stent farmacoactivos). *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 986-990.

De la Torre Hernandez JM, Garcia-Camarero T, Burgos Palacios V, *et al.* Impact of drug eluting stents on the clinical practice of rvascularisation of coronary artery disease. *Eurointervention.* 2009 Sep;5(4):460-4.

Desai ND & Fremes SE. Radial artery conduit for coronary revascularization: as good as an internal thoracic artery? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:534-540.

Desai ND, Naylor CD, Kiss A, *et al.* Radial artery patency study investigators. Impact of patient and target-vessel characteristics on arterial and venous bypass graft patency: insight from a randomized trial. *Circulation* 2007;115:684-691.

Detre KM, Guo P, Holubkov R, *et al.* Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999;99:633-640.

Diderholm E, Andren B, Frostfel G, *et al.* The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC-II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J* 2002;143:760-767

Dion R, Glineur D, Derouck D, *et al.* Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J CardioThorac Surg* 2000;17:407-414.

Duckers HJ, Silber S, Winter RD *et al.* Circulating endothelial progenitor cells predict angiographic and intravascular ultrasound outcome following percutaneous coronary interventions in the HEALING-II trial: evaluation of an endothelial progenitor cell capturing stent. *Eurointervention* 2007;3: 67-75.

Duckers HJ, Soullié T, Heijer PD, *et al.* Accelerated vascular repair following percutaneous coronary intervention by capture of endothelial progenitor cells

promotes regression of neointimal growth at long-term follow-up: final results of the Healing II trial using an endothelial progenitor cell capturing stent (Genous R stent). *Eurointervention* 2007;3:350-358.

Duk Woo Park, MD, Young-Hak Kim, MD, Hae-Geun Song, MD, et al. Long-term comparison of Drug-eluting stents and coronary artery bypass grafting for multivessel coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1366-75.

Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC ;AHA. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the ACC/AHA Task Force on practice guidelines (Committee to Update the 1999 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation* 2004 ;110:e340-437.

Eggen DA & Solberg LA. Variation of atherosclerosis with age. *Lab invest* 1968;18:571-579.

Eifert S, Mair H, Boulesteix AL, et al. Mid-term outcomes of patients with PCI prior to CABG in comparison to patients with primary CABG. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Aug 9;6:495-501.

Ellis S, Alderman EL, Cain K, et al. Morphology of left anterior descending coronary territory lesions as a predictor of anterior myocardial infarction: a CASS Registry Study. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1481-1491

Elming H & Kober L. Spontaneous coronary artery dissection. Case report and literature review. *Scand Cardiovas J* 1999;33: 175-179

Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, *et al.* Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2001;104:2164-2170.

England JF. Herbicides and coronary artery ectasia. *M J Aust* 1981;68:260.

Erbel R, DiMario C, Bartunek J, *et al.* Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non randomized, multicentre trial. *Lancet* 2007;369: 1869-1875.

Ernst E. The role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Atherosclerosis* 1993;100:1-12.

Esaki J, Koshiji T, Okamoto M, *et al.* Gastroepiploic artery grafting does not improve the late outcome in patient with bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1024-1029.

Fajadet J, Wijns w, laarman G-J *et al.* Randomized, double blind, multicenter study of the endeavor zotarolimus eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographical results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;114:798-806.

Farb A, Tang AL, Burke AP, *et al.* Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-1363.

Farb A, Tang AL, Burke AP, *et al.* Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions and myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1701-1709.

- Farkouth ME, Dangas G, Leon MB, *et al.* Design of the future Revascularization Evaluation in patients with diabetes mellitus: optimal management of multivessel disease (FREEDOM) trial. *Am Heart J* 2008;155:215-223.
- Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334-339.
- Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement on severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334-339.
- Favarato D, Hueb H, Gersh BJ, *et al.* Relative cost comparison of treatments for coronary artery disease: the first year follow-up of MASS-II study. *Circulation* 2003;108 (suppl 1): I121-23.
- Figueiras A., Cadarso Suárez C. Application of non-parametric for calculation of odds ratio and their confidence intervals for continuous exposures. *Am J Epidemiol* 2001; 154:264-75.
- Finn AV, Joner M, Nakazawa G, *et al.* Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis : strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007;115:2435-2441.
- Finn AV, Nakazawa G, Joner M, *et al.* Vascular responses to drug-eluting stents : importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1500-1510.
- First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty vs Bypass Revascularization investigation). CABRI trial participants. *Lancet* 1995;346:1179-1184.

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.

Fishbein MC & Siegel RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation* 1996; 94: 2662-2666

Fitchett D, Eikelboom J, Fremes S, *et al.* Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the canadian cardiovascular society. *Can J Cardiol.* 2009;25:683-9.

Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, *et al.* Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5065 grafts related to survival and reoperation in 1388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:616-626.

Formica F, Ferro O, Greco P, *et al.* Long-term follow-up of total arterial myocardial revascularization using exclusively pedicle bilateral internal thoracic artery and right gastroepiploic artery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1141-1148.

Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, *et al.* 5-year outcome of an interventional strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Lancet* 2005;366:914-920.

From AM, Al Bandarin FJ, Cha SS, *et al.* Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents vs coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of data from the ARTS II; CARDia; ERACI III; and

SYNTAX studies and systematic review of observational data. *Eurointervention* 2010 Jun;6(2):269-76.

Fuke S, Maekawa K, Kawamoto K, *et al.* Impaired endothelial vasomotor function after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J* 2007;71:220-225.

Fukui S, Fukuda H, Toda k, *et al.* Remodeling of the radial artery anastomosed to the internal thoracic artery as a composite straight graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1136-1142.

Fuster V, Badimon L, Cohen M, *et al.* Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77:1213-1220.

Fuster V, Frye RL, Kennedy MA, *et al.* The role of collateral circulation in the various coronary syndromes. *Circulation* 1979;59:1137-1144

G. Hossein Almassi. Impact of Previous Percutaneous Coronary Intervention in Coronary Artery Bypass Grafting Outcome in Diabetic Patients.

Gaszewska-Zurek E, Zurek P, Kazmierski M, *et al.* Coronary artery bypass grafting in patients with relatively recent previous stent implantation: three year follow-up results. *Cardiol J.* 2009;16(4):312-6.

Gershlick AH, Stephens Lloyd A, Hughes S, *et al.* Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758-2768.

Gibson CM, Ryan KA, Murphy SA, *et al.* Impaired coronary blood flow in non-culprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. The TIMI study group. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:974-982.

Giraud-Sauveur Y. TITAN 2 bio-active stent (BAS) with titanium-NO. *Eurointervention* 2007;3:526-528.

Girerd X, London G, Boutouryrie P, *et al.* Remodeling of the radial artery in response to a chronic increase in shear stress. *Hypertension* 1996;27: 799-803.

Glasgow S, Weisenberg E, Zarins CK, *et al.* Compensatory enlargement of Human Atherosclerotic Coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316: 1371-1375.

Glodman S, Copeland J, Moritz T, *et al.* Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988;77: 1324-1332.

Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, *et al.* Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: incidence and mortality from a community-wide perspective:1975-1988. *N Engl J Med* 1991;325:1117-1122.

Goldstein RA, Kirkeeide RL, Demer LL, *et al.* Relation between geometric dimensions of coronary artery stenoses and myocardial perfusion reserve in man. *J Clin Invest* 1987;79:1473-1478.

Gomes WJ, Gianotti Filho O, Páez RP, *et al.* Coronary artery and myocardial inflammatory reaction induced by intracoronary stent. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1528-32.

Grandjean JG, Boonstra PW, den Heyer P, *et al.* Arterial revascularization with the right gastroepiploic artery and internal mammary arteries in 300 patients. *J thorac Cardiovasc Surg* 1994;107: 1309-1315.

Grandjean JG, Voors AA, Boonstra PW, *et al.* Exclusive use of arterial grafts in coronary artery bypass operations for three vessel disease: use of both thoracic arteries and the gastroepiploic artery in 256 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:935-942.

Greason KL, Schaff HV. Coronary artery bypass graft surgery for patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: identifying patients who would benefit with CABG and understanding the potential mechanisms involved. *Coron Artery Dis.* 2010 Aug 11;32:431-8

Gregorini L, Marco J, Kozakova M, *et al.* Alphaadrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary setting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:482-490.

Gregory A, Nutta MD, Michael J, *et al.* Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology.* 2008;109:588-95.

Grines C. Senior PAMI: a prospective randomized trial of primary angioplasty and thrombolytic patients with acute myocardial infarction (presented at TCT Washington, DC, October 19:2005).

Grondin CM, Campeau L, Lesperance J, *et al.* Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation* 1984;70:1-208-212.

Grondin CM, Lepage G, Castonguay YR, *et al.* Aortocoronary bypass graft: initial blood flow through the graft, and early postoperative patency. *Circulation* 1971;44:815-819

Grüntzig A, Senning A & Siegenthaler W. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-68.

Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263

Guidelines on myocardial revascularization. The task force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur heart J.* 2010 Aug ;17:223-30

Gürbüz AT, Sasmazei A, Cui H, *et al.* Previous percutaneous coronary intervention may increase symptom recurrence and adverse cardiac events following surgical revascularization. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2006 Jun;6(2):148-52.

Guru V, Fremes SE, & Tu JV. How many arterial grafts are enough? A population-based study of midterm outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1021-1028.

Haan CK, O'Brien S, Edwards FH, *et al.* Trend in emergency coronary artery bypass grafting after percutaneous coronary intervention, 1994-2003. *Ann Thorac Surg.* 2006 May;81(5):1658-65.

Haase J, Storger H, Hoffmann M. Comparison of stainless steel stents coated with turbostratic carbon and uncoated stents for percutaneous coronary interventions. *J Invasive Cardiol* 2003;15:562-565.

- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-2729.
- Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, *et al.* A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German angioplasty bypass surgery investigation (GABI) *N Engl J Med* 1994;331:1037-1043.
- Hannan EL, Racz MJ, Walford G, *et al.* Long-term outcomes of coronary artery bypass grafting vs stent implantation. *N Engl J Med* 2005;352:2174-2183.
- Hannan EL, Wu C, Walford G, *et al.* Drug eluting stents vs coronary artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331-341.
- Hao H, Ropraz P, Verin V, *et al.* Heterogeneity of smooth muscle cell populations cultured from pig coronary artery. *Arterioscler Thromb vasc Biol* 2002;22:1093-1099.
- Hassan A, Buth KJ; basket R, *et al.* The association between prior percutaneous coronary intervention and short-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2005 Nov;150(5):1026-31.
- He LQ, Ma CS, Nie SP, *et al.* Impact of drug-eluting stents on transferring treatment with coronary surgical revascularization among patients initially admitted to department of Internal Medicine. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007 Jun 12;87(22):1518-22.
- Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J.* 2005;26:2493-2519.

- Hibbard MD, Holmes DR, Baily KR, *et al.* Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:639-646.
- Himbert D, Juliard JM, Steg PG, *et al.* Limits of reperfusion therapy for immediate cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;74:492-494.
- 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 randomised trials. *Lancet*. 2009 Apr 4;373(9670):1190-7.
- Hochmann JS, Sleeper LA, Webb JG, *et al.* Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-634.
- Hoening MR, Doust JA, Aroney CM, *et al.* Early invasive vs conservative strategy for unstable angina & non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane database Syst Rev* 2006;3:CD 004815.
- Hoffmann SN, TenBrook JA, Wolf MP, *et al.* A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one to eight year outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1293-304.
- Hofma SH, van der Giesen WJ, van Dalen BM, *et al.* Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:166-170.

Holmes DR, Bates ER, Kleiman NS, *et al.* Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the Gusto-I trial experience. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:668-674.

Hoye A, Lemos PA, Arampatzis CA, *et al.* Effectiveness of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with a prior history of coronary artery bypass graft surgery. *Coron Artery Dis.* 2004 May;15(3):171-5.

Htlaky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, *et al.* Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2004;110:1960-1966.

Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, *et al.* Ten-year follow up survival of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS II). A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010 Aug 23;91:534-9

Hueb 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.

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.

- Imanishi T, Kobayashi K, Kuki S. Sirolimus accelerates senescence of endothelial progenitor cells through telomerase inactivation. *Atherosclerosis* 2006;189:288-296.
- Ishikawa S, Kawasaki A, Neya K, *et al.* Initial impact of drug-luting stents on coronary artery bypass grafting. *Int heart J.* 2007 Jul;48(4):455-61.
- Javaid A, Steinberg DH, Buch AN, *et al.* Outcomes of coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;116:1200-206.
- Jeffrey J, Rade MD, Charles W, *et al.* Noncardiac surgery for patients with coronary artery stents. *Anesthesiology.* 2008,109:573-5.
- Jennifer A, Rabbits M, Gregory A, *et al.* Cardiac Risk of Noncardiac surgery after Percutaneous Coronary Intervention with Drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008;109:596-604.
- Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A, *et al.* Stent thrombosis myocardial infarction, and death alter drug-eluting and bare metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:463-470.
- Johnson RG, Sirois C, Watkins JF, *et al.* CABG after successful PTCA: a case control study. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1391-6.
- Joner M, Finn AV, Farb A, *et al.* Pathology of drug eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.

- Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1288-1294
- Kamath ML, Matysik LS, Schmidt DH, et al. Sequential internal mammary artery grafts. Expanded utilization of an ideal conduit. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1985;89:163-169.
- Kamiya H, Ushijima T, Mukai K, et al. Late patency of the left internal thoracic artery graft in patients with and without previous successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Interact Cardiovas Thorac Surg*. 2004;3:110-3.
- Kanemitsu S, Tanaka K, Tanaka J, et al. Initial clinical impact of drug eluting stents on coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007 Oct;6(5):632-5.
- Kang SH, Park KH, Choi DJ, et al. Coronary artery bypass grafting vs drug-eluting stent implantation for left main coronary artery disease (from a two-center registry). *Am J Cardiol*. 2010 Feb 1;105(3):343-51.
- Kappetein AP, Dawkins KD, Mohr FW, et al. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:486-491.
- 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 Feb 2;55(5):432-40.

Kapur A, Malik IS, Bagger JP, *et al*. The coronary artery revascularization in diabetes (CARDia) trial: background, aims, and design. *Am Heart J* 2005;149:13-19.

Kapur A. Coronary artery revascularisation in diabetes. The CARDia trial. Munich: European Society of Cardiology Congress 2008

Karayannacos PE, Hostetler JR, Bond MG, *et al*. Late failure in vein grafts: mediating factors in subendothelial fibromuscular hyperplasia. *Ann Surg* 1978;187:183-188.

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, *et al*. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) Trial. *Circulation* 2001;103:2816-2821.

Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, *et al*. Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:2478-2483.

Kastrati A, Mehilli J, Pache J, *et al*. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with BMS. *N Engl J Med* 2007;356:1030-1039.

Katsuragawa M, Fujiwara H, Miyamae M, *et al*. Histologic correlates studies in percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total occlusion: comparison of tapering and abrupt types of occlusion and short and long occluded segments. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:604-611.

- Kereiakes DJ, Cox DA, Hermiller JB, *et al.* Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy. *Am J Cardiol* 2003;92:463-466.
- Killip T III & Kimbal JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-467.
- Kim KB, Cho KR, Chan WI, *et al.* Bilateral skeletonized internal thoracic artery graftings in off-pump coronary artery bypass: early result of Y vs in situ grafts. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1371-1376.
- King SB 3<sup>rd</sup>, Lembo NJ, Weintraub WS, *et al.* A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory angioplasty vs Surgery trial (EAST) *N Engl J Med* 1994;331:1044-1050.
- King SB, Marshall JJ, Tummala PE. Revascularization for coronary artery disease: stents vs bypass surgery. *Annu Rev Med.* 2010;61:199-213.
- Kip KE, Faxon DP, Detre KM, *et al.* Coronary angioplasty in diabetic patients. The national Heart, lung and blood institute. Percutaneous transluminal coronary angioplasty registry. *Circulation* 1996;94:1818-1825.
- Kiran U, Makhija N. Patient with recent coronary artery stent requiring major non cardiac surgery. *Indian J Anaesth.* 2009 Oct;53(5):582-91.
- Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as a method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:535-544.
- Kolettis G, Weisenberg E, Zarins CK, *et al.* Differential enlargement of artery segment in response to enlarging atherosclerotic plaques. *J Vasc Surg* 1988;7:386-394.

Kollum M, Farb A, Schreiber R, *et al.* Particle debris from a nanoporous stent coating obscures potential antiproliferative effects of tacrolimus-eluting stents in a porcine model of restenosis. *Catheter Cardiovas Interv* 2005;64:85-90.

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 Cardiol* 2001;16:285-292.

Kolodgie FD, Gold HK, Burk AP, *et al.* Intraplaque haemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316-2325.

Kragel AH, Gertz SD, & Roberts WC. Morphologic Comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:801-808.

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.

Kuijpers TW, Biezeveld M, Achterhuis A, *et al.* Longstanding obliterative panarteritis in Kawasaki's disease: lack of cyclosporin A effect. *Pediatrics* 2003;112:986-992.

Kukreja N, Otsuka K, Van Mieghem C. Biodegradable drug-eluting stents: invasive and non invasive imaging. *Eurointervention* 2006;2:403.

Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, *et al.* Paclitaxel-eluting vs uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;335:1105-1113.

Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, *et al.* 5-year outcomes in the FRISC-II randomized trial on an invasive vs a non invasive strategy in non-ST segment elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998-1004.

Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, *et al.* A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1902-1914.

Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, *et al.* Long-term outcomes with drug-eluting stents vs BMS in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-1019.

Lamblin N, Bauters C, Hermant X, *et al.* Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:43-48.

Larson RM, Hagen P-O, & Fuchs JCA. Lipid biosynthesis in arteries, veins, and venous grafts. *Circulation* 1974;50:III-139.

Lazar HL, *et al.* Detrimental effects of coronary stenting on subsequent coronary artery bypass surgery: Is there another flag on the field? *The Journal of thoracic and cardiovascular Surgery.* 2009;138:276-7.

Leaman DM, Brower RW, Meester GT, *et al.* Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* 1981;63:285-299.

- Lee L, Bates ER, Pitt B *et al.* Percutaneous coronary angioplasty improves survival in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 1988;78:1345-1351.
- Lee MS, Yang T, Dhoot J, *et al.* Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents in patients with unprotected left main coronary artery narrowings. *Am J cardiol.* 2010 Apr 15;105(8):1070-5.
- Lee MS, Yang T, Dhoot J, *et al.* Meta-analysis of studies comparing CABG with DES in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. *Am J cardiol.* 2010 Jun 1;105(8):1540-4.
- Lefkowitz J, Holmes DR, Califf RM, *et al.* Predictors and sequelae of distal embolization during saphenous vein graft intervention from the CAVEAT-II trial: Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial. *Circulation* 1995;92:734-740.
- Légaré JF, Hassan A, Buth KJ, *et al.* The effect of total arterial grafting on medium-term outcomes following coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg* 2007;2:44.
- Legrand VM, Serruys PW, Unger F, *et al.* Three-year outcome after coronary stenting vs bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004;109:1114-1120.
- Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, *et al.* Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex

- patients: an evaluation from the Rapamycin-elutin stent evaluated at Rötterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 2004;109:1366-1370.
- Levin DC & Fallon JT. Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenoses: histopathologic correlations. *Circulation* 1982; 66: 316-320.
- Lev-ran O, Braunstein R, Sharony R, *et al.* No-touch aorta off-pump coronary surgery. The effect on stroke. *J Thorac Cardiovas Surg* 2005;129:307-313.
- Lev-Ran O, Mohr R, Uretzky G, *et al.* Graft of choice to right coronary system in left-sided bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;75: 88-92
- Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S715-20.
- LoGerfo FW, Soncraent T, & Tell T. Boundary layer separation in models of side-to-end arterial anastomoses. *Arch Surg* 1979;114:1369-1373.
- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, *et al.* Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6.
- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, *et al.* Reoperation for coronary atherosclerosis: changing practice in 2509 consecutive patients. *Ann Surg* 1990;212:378-386.
- Loscalzo J. Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:672-679.
- Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, *et al.* Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:855-858.

- Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, *et al.* The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. *Ann Thorac Surg* 2004;78:2005-2012.
- Mack M. Does percutaneous coronary intervention compromise the outcome of subsequent coronary artery bypass grafting? *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009; 2(8): 765-6.
- Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, *et al.* Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in Northern New England. *Circulation* . 2005;112(suppl I):I371-6.
- Manabe S & Sunamori M. Radial artery graft for coronary artery bypass surgery:biological characteristics and clinical outcome. *J Card Surg* 2006;21:102-114.
- Manapat AE, McCarty PM, Lytle BW, *et al.* Gastroepiploic and inferior epigastric arteries for coronary artery bypass. Early results and evolving applications. *Circulation* 1994;90:11-144-147.
- Manginas A & Cokkinos Dv. Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *Eur Heart J* 2006;27:1026-1031.
- Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, *et al.* A comparison of bare metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med* 2008; 358:342-352.
- Martinez Comendador JM, Alvarez JR, Mosquera I, *et al.* Preoperative statin treatment reduces systemic inflammatory response and myocardial damage in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009 Dec; 36(6):998-1005.

- Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G, *et al.* Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents: two-year results of the REAL multicenter registry. *Circulation* 2007;115:3181-3188.
- Massoudy P, Thielmann M, Lehmann N, *et al.* Impact of prior percutaneous coronary intervention on the outcome of coronary artery bypass surgery: A multicenter analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009 Apr;137:840-45.
- Matsuura K, Kobayashi J, Tagusari O, *et al.* Off-pump coronary artery bypass grafting using only arterial grafts in elderly patients. *Ann Thorac Surg*. 2001;80:144148.
- Mauri L, Hsich W-h, Massaro JM. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356:1020-1029.
- Mcfadden EP, Stabile E, Regar E, *et al.* Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-1521.
- Meade TW, North WR, Chakrabarti R, *et al.* Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980;1:1050-1054.
- Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, *et al.* Randomised trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent vs a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation* 2006;113:273-279.
- Mehya RH, Lopes RD, Ballotta A, *et al.* Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease?. *Am Heart J*. 2010 jan;159(1):141-7.

- Mercado N, Wijns W, Serruys PW, *et al.* One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease. A meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovas Surg* 2005;130:512-519.
- Metha SR, Cannon CP, Fox KA, *et al.* Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes, a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-2917.
- Michael S, Lee MD, Tae Yang, *et al.* Meta-analysis of clinical studies comparing CABG with percutaneous coronary intervention and DES in patients with unprotected left main coronary artery narrowings. *Am J Cardiol* 2010;105:1070-75.
- Miller GJ. Hemostasis and cardiovascular risk. The British and European experience. *Arch pathol Lab Med* 1992;116:1318-1321.
- Minari K, Horie H, Takahashi M, *et al.* Long-term outcome of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for low-risk-acute myocardial infarction in patients older than 80 years old: a single-center open randomized trial. *Am Heart J* 2002;143:497.
- Moosvi AR, Khaja F, Villanueva L, *et al.* Early revascularization improves survival in cardiogenic shock complication acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:907-914.
- Moreno PR, Purushothamann KR, Fuster V, *et al.* Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerosis lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004;110:2032-2038.

Morice M-C, Bestehorn H-P, Carrie D, *et al.* Direct stenting of de novo coronary stenoses with tacrolimus-eluting vs carbon-coated carbostents. The randomized Jupiter II trial. *Eurointervention* 2006;2:45-52.

Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, *et al.* A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Eng J Med* 2002;346:1773-1780.

Morrison DA, Setti G, Sacks J, *et al.* Percutaneous coronary intervention vs repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1951-1954.

Moscucci M, O`DonnellM, Share D, *et al.* Frequency and prognosis of emergency coronary artery bypass grafting after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003 Oct 15;92(8):967-9.

Moses JW, Leon MB, Popma JJ, *et al.* Sirolimus-eluting stents vs standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323.

Motwani JC & Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998;97:916-931.

Muldowney JA, 3<sup>rd</sup>, Stringham JR, Levy SE, *et al.* Antiproliferative agents after vascular plasminogen activator inhibitor-1 expression: a potential prothrombotic mechanism of drug-eluting stents. *Arteriscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:400-406.

Muneretto C, Bisleri G, Negri A, *et al.* Total arterial myocardial revascularization with composite grafts improves results of coronary surgery in elderly: a prospective randomized comparison with conventional coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2003;108: II -29-33.

Muneretto C, Negri A, Manfredi J, *et al.* Safety and usefulness of composite grafts for total arterial myocardial revascularization: a prospective randomized evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:826-835.

Mussa S, Choudhary BP, & Taggart DP. Radial artery conduits for coronary artery bypass grafting: current perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:250-253.

Nachman RL & Silverstein R. Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993;119: 819-827.

Nezik D, Knezevic A, Vukovic P. Does previous percutaneous coronary intervention increase the risk of graft failure in subsequent coronary surgery? *The Journal of thoracic and cardiovascular Surgery*. 2010;139:1668-9.

Niles NW, McGrath PD, Malenka D, *et al.* Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1008-1015.

Nishida H, Tomizawa Y, Endo M, *et al.* Coronary artery bypass with only in situ bilateral internal thoracic arteries and right gastroepiploic artery. *Circulation* 2001;104:1-76-80.

Nishida H, Tomizawa Y, Endo M, *et al.* Survival Benefit of exclusive use of in situ arterial conduits over combined use of arterial and vein grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005;112:1-299-303.

Obata JE, Kitta Y, Takano H, *et al.* Sirolimus-eluting stent implantation aggravates endothelial vasomotor dysfunction in the infarct-related coronary artery in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1305-1309.

Okabe T, Mintz GS, Buch AN, *et al.* Intravascular ultrasound parameters associated with stent thrombosis after drug-eluting stent deployment. *Am J Cardiol* 2007;100:615-620.

Ong AT, McFadden EP, Regar E. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2088-2092.

Ong AT, Serruys PW, Aoki J, *et al.* The unrestricted use of paclitaxel vs sirolimus – eluting stents for coronary artery disease in a unselected population: one-year results of the Taxus-stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1135-1141

Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, *et al.* The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006;151:1194-1204.

Opie LH, Commerford, Gersh BJ *et al.* Controversies in stable coronary artery disease. *Lancet.* 2006; 367:69-78.

Ormiston JA, Webster MW, & Armstrong G. First in human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic-acid everolimus-eluting coronary stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:128-31.

Ormiston, Serruys PW, Regar E, *et al.* A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008;371:899-907.

Pache JU, Kastrati A, Mehilli J, *et al.* Intracoronary stenting and angiographic results :strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1283-1288.

Papafklis M, Sianos G, Cost B, *et al.* Clinical and angiographic follow-up after overlapping implantation of polytetrafluoroethylene covered stents with drug-eluting stents. *Eurointervention* 2006;2:218:223.

Park D-W, Park S-W, Park K-H, *et al.* Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow up. *Am J Cardiol* 2006;98:352-356.

Perrault LP, Jeanmart H, Bilodeau L, *et al.* Early quantitative coronary angiography of saphenous vein grafts for coronary artery bypass grafting harvested by means of open versus endoscopic saphenectomy: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1402-1407.

- Perrault LP, Carrier M, Hebert Y, *et al.* Early experience with the inferior epigastric artery in coronary artery bypass grafting. A word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:928-930.
- Pevni D, Uretzky G, Yosef P, *et al.* Revascularization of the right coronary artery in bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2005;79:564-569.
- Peykar, Angiolillo DJ, Bass TA, *et al.* Saphenous vein graft disease. *Minerva Cardioangiol* 2004;52 :379-390.
- Pick AW, Orszulak TA, Anderson BJ, *et al.* Single versus bilateral internal mammary artery grafts: 10-year outcome analysis. *Ann Thorac Surg* 1997;64:599-605.
- Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, *et al.* Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-1189.
- Praz L, Cook S & Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe in 2005. *Eurointervention* 2008;3:442-446.
- Pym J, Brown PM, Charrette EJP, *et al.* Gastroepiploic coronary anastomosis: a viable alternative bypass graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:256-259.
- Rao C, *et al.* Does previous percutaneous coronary stenting compromise the long-term efficacy of subsequent coronary artery bypass surgery? A microsimulation study. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008;85(2):501-7.

Ratliff NB & Myles JL. Rapidly progressive atherosclerosis in aortocoronary saphenous vein grafts: possible immunemediated disease. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:772-776.

Ravinay Bhindhi *et al.* Perspectives on patients with diabetes mellitus and triple vessel disease undergoing coronary artery bypass grafting after previous percutaneous coronary intervention. *The Journal of thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;135 (vol 8):1400.

Ravinay Bhindhi *et al.* The link between previous percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft risk. *The Journal of Thoracic and Cardiovasc Surg*.

Rensing BJ, Vos J, Smits PC, *et al.* Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first european human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J* 2001;22:2125-2130.

Rizzoli G, Schiavon L, & Bellini P. Does the use of bilateral internal mammary artery (IMA) grafts provide incremental benefit relative to the use of a single IMA graft? A meta-analysis approach. *Eur J cardiothorac Surg* 2002; 22:781-786.

Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, *et al.* Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting vs coronary bypass surgery in patient with multivessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow up results. ERACI II investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:51-58.

Rodriguez A, Mele E, Peyregne E, *et al.* Three-year follow-up of the argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty vs coronary

artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1178-1184.

Rodriguez AE, Baldi J, Fernandez Pereira C, *et al.* Five-year follow-up of the argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting vs coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:582-588.

Rodriguez AE, Maree AO, Grinfeld L, *et al.* Revascularization strategies of coronary multiple vessel disease in the drug-eluting stent era: one-year follow-up results of the ERACI III trial. *Eurointervention* 2006;2:53-60.

Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo A, *et al.* Drug-eluting stents: an update meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2006;92:641-649.

Roques F, Nashef SA, Michel P, *et al.* Risk factors and outcome in European Cardiac Surgery: analysis of the Euroscore multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Jun;15(6):816-22; discussion 822-3.

Roy P, Buch AN, Javaid A, *et al.* Impact of off-label utilization of drug-eluting stents on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *The Am J Cardiol* 2008;101(3):pp.293-299.

Roy P, de Labriolle A, Hanna N, *et al.* Requirement for emergent coronary artery bypass surgery following percutaneous coronary intervention in the stent era. *Am J cardiol.* 2009 Apr 1;103(7):950-3.

- Sabik JF 3<sup>rd</sup>, Lytle BW, Blackstone EH, *et al.* Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg* 2005;79:544-551.
- Sauvage LR, Wu HD, Kowalsky TE, *et al.* Healing basis and surgical techniques for complete revascularization of the left ventricle using only the internal mammary arteries. *Ann Thorac Surg* 1986;42:449-465.
- Savage EB, Grab JD, O'Brien SM, *et al.* Use of both internal thoracic arteries in diabetic patients increases deep sternal wound infection. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1002-1006.
- Scanu AM. Lp(a) as a marker for coronary heart disease risk. *Clin Cardiol* 1991;14:135-39.
- Schampaert E, Cohen EA, Schlutter M, *et al.* The canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1110-1115.
- Schmidt SE, Jones JW, Thornby JI, *et al.* Improved survival with multiple left-sided bilateral internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1997;64:9-14.
- Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, *et al.* Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362(9390):1093-1099.

Schömig A, Mehilli J, Antonucci D, *et al.* Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset. *JAMA* 2005;293:2865-2872.

Schömig A, Neumann F-J, Kastrati A, *et al.* A randomized comparison of anti-platelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-1089

Schwartz SM, deBlois D & O'Brien ER. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995;77:445-465.

Sdringola S, Assali AR, Ghani M, *et al.* Risk assessment of slow or no-reflow phenomenon in aortocoronary vein graft percutaneous intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:318-324.

Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, *et al.* Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury. Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2005;111:1027-32.

Sergeant P, Blackstone E, & Meyns B. Is return of angina after coronary artery bypass grafting immutable, can it be delayed, and it is important? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:440-453.

Sergeant P, Blackstone E, & Meyns B. Validation and interdependence with patient-variables of the influence of procedural variables on early and late survival after CABG. K.U. Leuven Coronary Surgery Program. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:1-19.

- Sergeant PT, Blackstone EH, & Meyns BP. Does arterial revascularization decrease the risk of infarction after coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg* 1998;66:1-11.
- Serruys PW & Daemen J. The SCARR registry of the swedish yo-yo. *Eurointervention* 2007;3:297-300.
- Serruys PW, Daemen J, Morice M-C, *et al.* Three year follow-up of the ARTS II-sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease. *Eurointervention* 2007;3:450-459.
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, *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.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, *et al.* Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl j Med.* 2009 Mar 5; 360(10):961-72.
- Serruys PW, Ong AT, van Hesteren LA *et al.* Five-year outcomes after coronary stenting vs bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS ) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:575-581.
- Serruys PW, Ong ATL, Morice M-C, *et al.* Arterial revascularisation therapies study part-II-sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *Eurointervention* 2005;1:147-156

Serruys PW, Ong ATL, Pick JJ, *et al.* A randomised comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *Eurointervention* 2005;1:58-65.

Serruys PW, Onuma Y, Garg S, *et al.* Assessment of the SYNTAX score in the SYNTAX study. *Eurointervention* 2009;5:50-56.

Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, *et al.* A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *Eurointervention* 2006;2:286-294.

Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, *et al.* Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991;324:13-17.

Serruys PW, Unger F, Sousa JE, *et al.* Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-1124.

Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, *et al.* Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352(9129):673-681.

Shafi S, Palinski W, & Born GVR. Comparison of uptake and degradation of low density lipoproteins by arteries and veins of rabbits. *Atherosclerosis* 1987;66:131-138.

Shah PJ, Urairaj M, Gordon I, *et al.* Factors affecting patency of internal thoracic artery graft: clinical and angiographic study in 1434 symptomatic patients operated between 1982 and 2002. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:118-124.

- Shigematsu S, Takahashi N, Hara M, et al. Increased incidence of coronary in-stent restenosis in type 2 diabetic patients is related to elevated serum malondialdehyde-modified low-density lipoprotein. *Circ J* 2007;71: 1697-702.
- Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, et al. The Syntax score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention* 2005;1:219-227.
- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-706.
- Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task force for Percutaneous coronary intervention of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-847.
- Sim I, Gupta M, McDonald K, et al. A meta-analysis of randomized trials comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous transluminal coronary angioplasty in multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:1025-1029.
- Simionescu M, Simionescu N & Palade GE. Segmental differentiations of cell junctions in the vascular endothelium. Arteries and veins. *J Cell Biol* 1976;68:705-723.
- Smith SC Jr, Feldman TE, Hirschfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention-summary article: a report of the ACC/AHA Task Force on practice guidelines (ACC/AHA/SCAI writing Committee to update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006;113:156-175.

- Sorrel VL. Origins of coronary artery ectasia. *Lancet* 1996;20:136-137.
- SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery vs percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel disease (The Stent or Surgery trial) a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:965-970.
- 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.
- Spaulding C, Daemen J, Boersma E. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:989-997.
- Spaulding C, Henry P, Teiger E, *et al.* Sirolimus-eluting vs uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;335:1093-1104.
- Spencer FC, Yong NK, & Prachuabmoh K. Internal mammary-coronary artery anastomoses performed during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc surg (Torino)* 1964;5:292-297.
- Spertus JA, Nerelia R, Kettlekamp R, *et al.* Risk of restenosis and health status outcomes for patients undergoing percutaneous coronary interventions versus coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2005;111:768-73.
- Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM, *et al.* Histologic correlates of angiographic chronic total artery occlusions: influence of occlusion duration on neovascular channel pattern and intimal plaque composition. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:955-963.

Stahli BE, Camici GG, Steffel J, *et al.* Paclitaxel enhances thrombin-induced endothelial tissue factor expression via c-Jun terminal NH2 kinase activation. *Circ Res* 2006;99:149-155.

Stanley JC, Ernst CB, & Fry J. Fate of 100 aortorenal vein grafts: characteristics of late graft expansion, aneurysmal dilatation, and stenosis. *Surgery* 1973;74: 931-944.

Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, *et al.* A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular lesions of the Council on Atherosclerosis. American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1512-1531.

Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, *et al.* A definition of advanced types of atherosclerosis lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the council of Arteriosclerosis. American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-1374

Sary HC, Chandler AB, Glasgow S, *et al.* A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesion of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular lesion of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1994;14:840-856

Sary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;9:119-32

Sary HC. Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis* 1987;64:91-108

Stefanadis C & Toutouzas P. Percutaneous implantation of autologous vein graft stent for treatment of coronary artery disease. *Lancet* 1995;345:1509.

Stefanadis C, Toutouzas H, Tsiamis E. First in man study with bevacizumab-eluting stent. A new approach for the inhibition of atheromatic plaque neovascularisation. *Eurointervention* 2007;3:460-464.

Stefanadis C, Toutouzas K, Stefanadi E. First experimental application of bevacizumab-eluting PC coated stent for inhibition of vasa vasorum of atherosclerotic plaque: angiographic results in a rabbit atheromatic model. *Hellenic J Cardiol* 2006;47:7-10.

Steffel J, Latini RA, Akhmedov A, *et al.* Rapamycin but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation* 2005;112:2002-2011.

Stettler C, Wandel S, Allemann S, *et al.* Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9591):937-948.

Stevens LM, Khairy P, Agnihotri AK. Coronary artery bypass grafting after recent or remote percutaneous coronary intervention in the commonwealth of Massachusetts. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010 Aug;34:231-6

Stone GW, Ellis SG, Cannon L, *et al.* Comparison of a polymer-based-paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1215-1223.

Stone GW, Ellis SG, Cox DA, *et al.* A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-231.

Stone GW, Grines CL, Cox DA, *et al.* Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66

Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, *et al.* Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation* 2005;112:2364-2372.

Sueishi K, Yonemitsu Y, Nakagawa K, *et al.* Atherosclerosis and angiogenesis. Its pathophysiological significance in humans as well as in an animal model induced by the gene transfer of vascular endothelial growth factor. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 811:311-322.

Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J pathol* 2001;158:879-891.

Suma H, Fukumoto H, & Takeuchi A. Coronary artery bypass grafting by utilizing in situ right gastroepiploic artery: basic study and clinical application. *Ann Thorac Surg* 1987;44:394-397.

Suma H, Tanabe H, Takahashi A, *et al.* Twenty years experience with the gastroepiploic artery graft for CABG. *Circulation* 2007;116:I-188-191.

Sunagawa G, Komiya T, Tamura N, *et al.* Coronary artery bypass surgery is superior to percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with

- chronic renal failure on hemodialysis. *Ann Thorac surg.* 2010 Jun ;89(6).1896-900.
- Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, *et al.* Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 1983;67:134-138.
- Taggart DP, D'Amico R, & Altman DG. Effect of arterial revascularization on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 2001;358:870-875.
- Taggart DP. Bilateral internal mammary artery grafting: are BIMA better? *Heart* 2002;88:7-9.
- Taggart DP. Does prior PCI influence the clinical outcome of CABG? *Eurointervention.* 2009 May;5 Suppl D:D21-4.
- Tamai H, Igaki K, Kyo E, *et al.* Initial and 6 month results of biodegradable poly-1-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation.* 2000;102:399-404.
- Tarantini G, Ramondo A, Napodano M, *et al.* PCI versus CABG for multivessel coronary disease in diabetics. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Jan 1;73(1):50-8.
- Tarantini G, Ramondo A, Napodano M, *et al.* PCI vs CABG for multivessel coronary disease in diabetics. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Jan 1;73(1).50-8.
- Tatoulis J, Buxton BF, & Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004;77:93-101.

- Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA, *et al.* total arterial coronary revascularization: techniques and results in 3220 patients. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2093-2099
- Tavilla G, Kappetein AP, Braun J, *et al.* Long-term follow-up of coronary artery bypass grafting in three-vessel disease using exclusively pedicled bilateral internal thoracic and right gastroepiploic arteries. *Ann Thorac Surg* 2004;77: 794-799.
- Tector AJ, Amundsen S, Schmahl TM, *et al.* Total revascularization with T grafts. *Ann Thorac Surg* 1994;57:33-38.
- Tector AJ, Schmahl TM, Canino VR, *et al.* The role of the sequential internal mammary artery graft in coronary surgery. *Circulation* 1984;70:1-222-225.
- The SoS investigators. Coronary artery bypass surgery vs percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:965-70.
- Thielmann M, Leyh R, Massoudy P *et al.* Prognostic significance of multiple previous percutaneous coronary interventions in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006 Jul 4; 114(Supl I):I-441-7.
- Thielmann M, Massoudy P, Schmermund A, *et al.* Diagnostic discrimination between graft-related and non-graft-related perioperative myocardial infarction with cardiac troponin I after coronary artery bypass surgery. *Eur Heart J.* 2005;26.2440-2447.
- Thielmann M, Neuhäuser M, Knipp S *et al.* Prognostic impact of previous percutaneous coronary intervention in patients with diabetes melitus and triple-vessel disease

undergoing coronary artery bypass surgery. *J thorac cardiovasc Surg*. 2007 Aug;134(2):470-6.

Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, *et al*. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1045-1052.

Togni M, Windecker S, Cocchia R, *et al*. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:231-236.

Toshihiro Fukui, Susumu Manabe, Tomoki Shimokawa, *et al*. The influence of previous percutaneous coronary intervention in patients undergoin off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 16(2):99-104.

Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and reestenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2004;24:1679-1687.

Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2004;25:1679-1687.

Tran HA, Barnett SD, Hunt SL, *et al*. The impact of previous coronary stenting on short and intermediate-term outcomes following surgical revascularization in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:316-23.

Tsagalou E, Chieffo A, Iakovou I, *et al*. Multiple overlapping drug-eluting stents to treat diffuse disease of the left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1570-73.

- Tsuchida K, Piek JJ, Neumann F, *et al.* One year results of a durable polymer everolimus-eluting stent in de novo coronary narrowings (The SPIRIT FIRST Trial) *Eurointervention* 2005;1:266-272.
- Tu JV, Bowen J, Chiu M, *et al.* Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007;357:1393-1402.
- Unni KK, Kottke BA, Titus JL, *et al.* Pathologic changes in aortocoronary saphenous vein grafts. *Am J Cardiol* 1974;34:526-532.
- Unverdorben M, Sippel B, Degenhardt R, *et al.* Comparison of a silicon carbide-coated stents versus a noncoated stent in human beings: the Tenax vs Nir Stent study`s long-term outcome. *Am Heart J* 2003;145:E17.
- Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, *et al.* Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one year follow up of the e-cypher registry. *Circulation* 2006;113:1434-1441.
- Vagimigli M, Serruys PW, Tsuchida K, *et al.* Cyphering the complexity of coronary artery disease using the syntax score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007;99:1072-1081.
- Van Beusekom HM, Saia F, Zindler JD, *et al.* Drug-eluting stents show delayed healing: paclitaxel more pronounced than sirolimus. *Eur Heart J* 2007;28:974-979.
- Van der Wal AC. Coronary artery pathology. *Heart* 2007;93:1484-1489.

- Van der Werf F., Adissino D, Betriu A, *et al.* Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
- Varani E, Balducelli M, Vecchi G, *et al.* Comparison of multiple drug-eluting stent percutaneous coronary intervention and surgical revascularization in patients with multivessel coronary artery disease: one-year clinical results and total treatment costs. *J Invasive Cardiol* 2007;19:469-475.
- Veeger NJ, Panday GF, Voors AA, *et al.* Excellent long-term clinical outcome after coronary artery bypass surgery using three pedicled arterial grafts in patients with three vessel disease. *Ann Thorac Surg* 2008;85:508-512.
- Verhelst R, Etienne PY, El Khoury G, *et al.* Free internal mammary artery graft in myocardial revascularization. *Cardiovasc Surg* 1996;4:212-216.
- Verna E, Repetto S, Boscarini M, *et al.* Emergency coronary angioplasty in patients with severe left ventricular dysfunction or cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1989;10:958-966.
- Verrier ED & Boyle EM Jr. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 1996;62:915-922.
- Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, *et al.* Coronary artery stenting and non-cardiac surgery: a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96:686-693
- Virmani R, Burke AP, Farb A, *et al.* Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-18.

- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, *et al.* Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-1275
- Vom Dahl J, Haager PK, Grube E, *et al.* Effects of gold coating of coronary stents on neointimal proliferation following stent impalntation. *Am J Cardiol* 2002;89:801-805.
- Walter J. Increased perioperative mortality in elective coronary artery bypass grafting after previous percutaneous coronay intervention. *The Journal of Thoracic and cardiovasc Surg.* 2009;138(5):1253.
- Wan F, Chen Y, Chen S, *et al.* Coronary artery bypass grafting in patients following percutaneous coronary interventions. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2003 Dec 18;35(6):609-12.
- Webster MSI, Chesebro JH, Smoth HC, *et al.* Myocardial infarction and coronary artery occlusion: a prospective 5-year angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:218A
- Weintraub WS, Becker ER, Maulin PD, *et al.* Costs of revascularization over eight years in the randomized and eligible patients in the Emory angioplasty vs Surgery trial (EAST) *Am J Cardiol* 2000;86:747-752.
- Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, *et al.* Frequency of repeat coronary bypass or coronary angioplasty alter coronary artery bypass surgery using saphenous venous grafts. *Am J Cardiol* 1984;73:103-112.

- Welsch RC, Granger CB, Westerhout CM, *et al.* Prior coronary artery bypass graft patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010 Mar;3(3):343-51.
- Wendler O, Hennen B, Markwirth T, *et al.* Complete arterial revascularization in the diabetic patient-early postoperative results. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:5-9.
- Wessely R, Hausleiter J, Michaelis C, *et al.* Inhibition of neointima formation by a novel drug-eluting stent system that allows for dose-adjustable, multiple, and on-site stent coating. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:748-753.
- West NE, Ruygrok PN, Disco CM, *et al.* Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation* 2004;109:867-873.
- Williams DO, Abbott JD, Kip KE, for the DI. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stent: report of the DEScover registry. *Circulation* 2006;114:2154-2162.
- Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, *et al.* Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:234-240.
- Win H-K, Caldera AE, Maresh K, *et al.* Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007;297:2001-2009.

Windecker S, Simon R, Lins M , *et al.* Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TINOX trial. *Circulation* 2005;111:2617-2622.

Wong SC, Kent KM, Mintz GS, *et al.* Percutaneous transcatheter repair of a coronary aneurysm using a composite autologous cephalic vein-coated Palmaz-Schatz biliary stent. *Am J Cardiol* 1995;76:990-991.

Yap CH, Yan BP, Akowuah E, *et al.* Does prior percutaneous coronary intervention adversely affect early and mid-term survival after coronary artery surgery? *JACC Cardiovasc Interv.* 2009 Aug;2(8):758-64.

Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, *et al.* Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991;83:836-844.