Estado actual del tratamiento de revascularización de la arteria carótida interna extracraneana. Rol de la angioplastia carotídea a la luz de los estudios randomizados

Antonio A. Pocoví

EPIDEMIOLOGÍA

El accidente cerebrovascular (ACV) es la tercera causa de mortalidad (150.000/año) y la primera de discapacidad. En los EE.UU. se producen 800.000 ACV por año (uno cada 45 segundos), con 150.000 muertes y más de tres millones de sobrevivientes lo cual genera un gasto de 58,8 billones de dólares por año para su atención **(Figura 1).** La etiología isquémica es la más frecuente (85%) y dentro de ésta, la enfermedad aterosclerótica de la arteria carótida interna extra craneana (ACI) es responsable del 25% de los casos. Aproximadamente entre un 15 y 20% de todos los ACV están precedidos por un accidente isquémico transitorio (AIT). El riesgo de ACV luego de haber padecido un AIT es del 3 al 17%, y si está relacionado con una estenosis carotídea aumenta al 20% (la mayor incidencia se da en los primeros 15 días). Estos datos claramente advierten sobre la magnitud del problema.[1]

ESTUDIOS RANDOMIZADOS QUE COMPARARON TRATAMIENTO MÉDICO CON ENDARTERECTOMÍA CAROTÍDEA

Históricamente, tanto el tratamiento médico (TM) como la endarterectomía carotídea (EC) fueron los recursos terapéuticos utilizados para la prevención del ACV isquémico en pacientes con enfermedad aterosclerótica de la ACI.

Estenosis carotídea asintomática

De los tres estudios randomizados que compararon TM con EC en pacientes con estenosis carotídea asintomática, tanto en el *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS, 1995)[4] como en el Asymptomatic *Carotid Surgery Trial* (ACST, 2004)[5], las tasas de ACV y muerte a 5 años mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la EC (ACAS: TM 11,0 *vs*. EC 5,1%, p=0,004; y ACST: TM 11,8 *vs*. EC 6,4%, p<0,0001) **(Tabla 1).**

El estudio restante fue el *Veteran Administration Carotid Study* (VACS, 1993)[6], que con una muestra muy pequeña no pudo mostrar diferencias estadísticamente significativas a 4 años entre el TM (9,4%) y la EC (4,7%), p=0,06 **(Tabla 1).**

En relación con los resultados de los tres estudios previamente analizados, hay que tener presente que desde la época en que estos se realizaron hasta la actualidad, el tratamiento médico incorporó un arsenal terapéutico muy importante, entre otros las estatinas, IECA, ARA II, nuevos antiplaquetarios (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) que se sumaron a la aspirina, etc, y tuvieron un fuerte impacto en la prevención del ACV isquémico. En ese sentido, en el año 2009 la doctora Anne Abbott publicó en *Stroke* un análisis y revisión sistemática de la literatura donde afirma que el tratamiento médico es la mejor intervención para la prevención del ACV en pacientes con estenosis carotídea asintomática.[7] En dicha publicación se analizaron los datos de 11 estudios (desde 1985 hasta 2007) de Europa, Estados Unidos, Canadá y Australia, que enrolaron en total 3.724 pacientes asintomáticos con estenosis carotídea, observándose en los últimos 25 años un descenso significativo de las tasas anuales de ACV ipsilateral y de cualquier ACV con la sola utilización del tratamiento médico actual. Dichos valores son incluso inferiores a los reportados en el estudio ACAS para la rama de EC. Así se observan cifras cercanas el 1% de ACV ipsilateral y 2% cuando se considera ACV o AIT ipsilateral **(Figura 2).** Además, los resultados muestran la pérdida de significancia estadística del tratamiento quirúrgico en la prevención del ACV ipsilateral desde 1980, del ACV ipsilateral/AIT desde comienzos de 1990 y de cualquier ACV/AIT desde el año 2001. Sumado a esto, el tratamiento médico es mucho más costo-efectivo que la cirugía dado que es de 3 a 8 veces más barato para prevenir el ACV, sin olvidar que también se está previniendo al mismo tiempo el infarto de miocardio y la vasculopatía periférica de miembros inferiores. No obstante lo dicho, también debemos mencionar que hay un grupo de pacientes asintomáticos con un riesgo de stroke superior a la media (múltiples factores de riesgo y socioeconómicos, intolerancia a la medicación antiplaquetaria, etc.), que podrían beneficiarse con EC o AC, además del tratamiento médico. Y además, tener en cuenta que en el "mundo real" la adherencia al tratamiento médico no es un tema facil de resolver. Serán necesarios entonces nuevos estudios aleatorizados que analicen a esta población en particular.

Veamos que nos dicen las guías al respecto. El TM es considerado en la actualidad de primera elección en los pacientes asintomáticos con obstrucciones carotídeas <80%. En los pacientes asintomáticos, con estenosis entre 70 y 99%, tanto las guías americanas (AHA)[2] como europeas (ECS),[3] ubican a la EC en ***clase IIa, nivel de evidencia A*** **(Tabla 2)** y establecen que la morbimortalidad del procedimiento en los pacientes asintomáticos debe ser inferior al 3%.

Estenosis carotídea sintomática

Se realizaron dos importantes estudios randomizados que compararon TM con EC: el *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET, 1998)[8] y el *European Carotid Surgery Trial* (ECST, 1998).[9] En ambos se demostró un claro beneficio de la EC sobre el TM en cuanto a la reducción significativa de la tasa de ACV mayor ipsilateral (NASCET: TM 26 *vs.* EC 9%, p<0,001; y ECST: TM 20,6 *vs*. EC 6,8%, p=0,0001) **(Tabla 3).** Tanto las guías americanas[2] como europeas[3] aconsejan el uso de la EC en pacientes sintomáticos con estenosis entre 70 y 99%: ***clase I, nivel de evidencia A*** **(Tabla 2).** En cuanto a la indicación de EC en los pacientes sintomáticos con estenosis entre 50 y 69%, hay discrepancia: para la AHA[2] es ***clase I, nivel de evidencia B,*** y para la ESC[3] es ***clase IIa, nivel de evidencia A*** **(Tabla 2).** En todos los casos establecen que la morbimortalidad del procedimiento en los pacientes sintomáticos debe ser inferior al 6%.

De la evidencia de los estudios analizados surge claramente que el beneficio de la EC sobre el TM en relación con la tasa de ACV mayor es mucho más contundente en los pacientes con estenosis carotídea sintomática **(Figura 3)**.

ESTUDIOS RANDOMIZADOS Y METAANÁLISIS QUE COMPARARON ENDARTERECTOMÍA CON ANGIOPLASTIA CAROTÍDEA

La angioplastia carotídea (AC) comenzó a utilizarse hace 15 años como una nueva opción terapéutica para la prevención del ACV isquémico. Existen numerosas publicaciones de estudios no randomizados y registros de centros importantes y autores de reconocida experiencia a nivel nacional e internacional así como también varios estudios randomizados que compararon EC y AC.

El *Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study* (CAVATAS),[10] fue el primer estudio multicéntrico (22 centros de Europa, Australia, y Canadá) que incluyó 504 pacientes (p) con enfermedad carotídea sintomática y los randomizó a EC (251 p) y a AC (251 p). No mostró diferencias significativas entre ambos tratamientos en el punto final combinado de muerte o ACV a 30 días (10%) y a 3 años (14%) **(Figura 4, Tabla 4).** En el grupo quirúrgico se registró una mayor tasa de parálisis de los nervios craneales (EC 8,7 *vs*. AC 0%; p<0,0001) así como de hematoma en el sitio de abordaje (inguinal o cervical) que requirió cirugía o internación extendida (EC 7 *vs*. AC 1%; p<0,0015). La reestenosis al año evaluada por ultrasonido fue mayor en el grupo AC que en el EC (18 *vs.* 5%, re3spectivamente; p<0,001). Cabe destacar que no se empleó sistema de protección cerebral y la tasa de utilización de stent fue solo del 26% **(Tabla 4)**

El *Stenting and Angioplasty with Protection in Patiens at High Risk for Endarterectomy* (SAPPHIRE)[11] fue el segundo estudio multicéntrico (29 centros de EE.UU.) que incluyó 334 p sintomáticos con obstrucciones ≥50% y asintomáticos con obstrucciones ≥80% (por angiografía), con criterios de alto riesgo quirúrgico **(Figura 5)** Fueron asignados aleatoriamente a AC o EC. Hay que destacar que la mayoría de los pacientes en este estudio fueron asintomáticos (AC 70,1% y EC 72,3%)**,** y que tanto los cirujanos como los intervencionistas debieron cumplir con estándares mínimos exigidos por un comité multidisciplinario del estudio. El punto final primario de muerte, ACV o infarto (IAM) a 30 días más ACV ipsilateral o muerte de causa neurológica entre los 31 días y 1 año ocurrió en el 12,2% en el grupo AC y en el 20,1% en el grupo EC (p=0,004 para no inferioridad y p=0,05 para superioridad) **(Figura 6, Tabla 5)**. También en el período periprocedimiento (dentro de los 30 días), la incidencia acumulativa de muerte, ACV o IAM fue menor en el grupo AC (4,4 *vs*. 9,9%; p=0,06) **(Tabla 5)**. No obstante, las tasas de ACV y muerte fueron similares en ambos grupos, tanto a 30 días (3,6 *vs*. 3,1%) como a 1 y 3 años **(Figura7),** y la diferencia estuvo dada por un exceso de infarto en el grupo EC (6,6 *vs*. 1,9%; p=0,04) **(Tabla 5).**

A un año, la tasa de parálisis de los nervios craneales fue mayor en el grupo EC (5,3 *vs*. 0%; p=0,003) **(Tabla 5).**

Los resultados a 3 años del estudio SAPPHIRE se publicaron en 2008 con datos del 78% de los pacientes. El punto final mayor secundario preespecificado (punto final primario más muerte o ACV ipsilateral entre 1 y 3 años) no demostró diferencias estadísticamente significativas (AC 24,6 *vs*. EC 26,9%; p=0,71) [12] En base al estudio SAPPHIRE, la FDA aprobó la utilización de la AC en pacientes sintomáticos con estenosis de la arteria carótida interna >70% y alto riesgo quirúrgico.

Dos grandes estudios multicéntricos, randomizados y de no inferioridad, que compararon AC *vs*. EC se publicaron en el año 2006. El *Stent-Protected Angioplasty vs Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients* (SPACE)[13] y el studio francés *Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic severe Carotid Stenosis* (EVA 3S)[14]. El primero se llevó a cabo en 35 centros de Alemania, Austria y Suiza, y enroló 1.200 pacientes sintomáticos, asignados a AC (605

p) *vs*. EC (595 p). Solo el 27% de los pacientes del grupo AC recibió protección cerebral. El punto final primario fue ACV ipsilateral (isquémico o sangrado intracerebral, o ambos) o muerte de cualquier causa, desde la randomización hasta los 30 días posteriores al procedimiento, y ocurrió en 41 p en el grupo AC (6,84%) y en 37 p en el grupo EC (6,34%) **(Figuras 8 y 9).** La diferencia absoluta entre ambos tratamientos fue 0,51% (p=0,09 para no inferioridad). No obstante, tanto la incidencia de muerte, ACV global, ACV isquémico ipsilateral no fatal, ACV discapacitante y sangrado intracerebral ipsilateral no fatal, no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. En un análisis de subgrupos no se observaron diferencias significativas entre AC y EC en el punto final primario en los subgrupos de pacientes de sexo masculino y en los menores de 75 años (diferencia absoluta de riesgo 0,04% y 0,02%, respectivamente). En cambio, hubo un riesgo mayor en el grupo AC entre los pacientes más añosos (3,5%) y en mujeres (1,7%). Finalmente hay que remarcar que si bien el estudio SPACE no pudo probar la no inferioridad de la AC comparada con la EC en relación con el punto final primario, la diferencia entre ambos tratamientos fue de solo cuatro eventos en casi 600 pacientes tratados por grupo**.**

El estudio francés EVA 3S también comparó AC *vs*. EC en pacientes sintomáticos. Se utilizó protección cerebral en el 92% de los pacientes del grupo AC**.** El punto final primario fue la incidencia de cualquier ACV o muerte dentro de los 30 días luego del tratamiento. Debía enrolar 872 p, para tener el 80% de poder estadístico necesario para determinar si la AC era no inferior a la EC y fue detenido prematuramente luego de la inclusión de 527 p por razones de seguridad. La tasa de ACV o muerte fue del 9,6% en el grupo AC y del 3,9% en el grupo EC (p=0,01) **(Figura 10).** No hubo diferencias significativas a 30 días en muerte (AC 0,8 *vs*. EC 1,2%), ACV mayor (AC 2,7 *vs*. EC 0,4%), ACV menor (AC 6,1 *vs*. 2 EC 3%) y ACV no discapacitante o muerte (AC 3,4 *vs*. EC 1,5%). Se observó diferencia significativa a favor de AC en la incidencia de parálisis de los nervios craneales (AC 0,1 *vs*. EC 7,7%; p<0,001). La principal crítica a este estudio fue la escasa exigencia en cuanto a los requisitos para la selección de los intervencionistas: 12 AC o al menos 35 procedimientos con *stents* de los troncos supraaórticos, de los cuales al menos 5 debían ser AC. Hubo centros con sus intervencionistas supervisados hasta que cumplieron el entrenamiento necesario. En contraposición, los requisitos exigidos para los cirujanos vasculares fueron más estrictos: al menos 25 endarterectomías carotídeas en el año previo al enrolamiento de los pacientes. Es lícito pensar que siendo la AC un procedimiento muy dependiente del operador, la falta de un entrenamiento adecuado haya condicionado negativamente los resultados del estudio en el grupo AC**.** Reforzando este análisis, si comparamos algunos datos de la rama AC en estos dos últimos estudios (SPACE y EVA 3S), publicados ambos en el año 2006, vemos que la tasa de utilización de protección cerebral en el primero fue solo del 27%, mientras en el segundo llegó al 92%, y sin embargo las tasas de ACV global o muerte a 30 días fueron de 7,68% en el SPACE y de 9,6% en el EVA 3S. (La más alta desde el estudio CAVATAS publicado en el año 2001) **(Figura 11)**. En octubre de 2008 se publicó en *The Lancet Neurology* el seguimiento del estudio EVA 3S a 4 años.[15] Los resultados estuvieron influenciados por la alta tasa de eventos periprocedimiento que tuvo el estudio, ya que el punto final a 4 años incluyó los eventos producidos en los primeros 30 días. La tasa de ACV o muerte dentro de los 30 días luego del tratamiento más el ACV ipsilateral no relacionado con el procedimiento a 4 años fue 11,1% para la AC *vs*. 6,2% para la EC, HR=1,97; p=0,03 **(Figura 12).**

En el año 2010 se publicaron los dos últimos grandes estudios multicéntricos y randomizados de AC *vs*. EC. El *International Carotid Stenting Study* (ICSS)[16] y el *Stenting vs. Endarterectomy for Treatment of Carotid Artery Stenosis* (CREST).[17]

EL estudio ICSS se realizó en 50 centros de Europa, Australia, Nueva Zelandia y Canadá, y enroló 1.713 p con estenosis carotídea sintomática. Se utilizó protección cerebral en el 72% de los pacientes del grupo AC. Un análisis provisional de seguridad a 120 días compuesto por la tasa de muerte, ACV o IAM a 120 días favoreció a la EC 5,2 *vs*. AC 8,5%; (p=0,006) (Fígura 13) Sin embargo, no se observaron diferencias significativas cuando se consideró la tasa de muerte o ACV discapacitante: EC 27 eventos (3,2%), AC 34 eventos (4,0%) p=0,34, y el número de ACV discapacitantes fue idéntico. Claramente el efecto observado en el análisis combinado de seguridad a 120 días, con un aumento del 3% del riesgo en el grupo AC, fue debido principalmente al mayor número de ACV no discapacitantes en este grupo. La tasa de parálisis de los nervios craneales fue muy superior en el grupo EC (5,28 *vs.* 0,12%; p<0,0001) y hubo pocos casos de IAM en ambos grupos (EC 3 *vs.* AC 4). Finalmente, el análisis de subgrupos en este estudio no mostró diferencias de riesgo entre ambos tratamientos, tanto en los pacientes de sexo femenino como en los menores de 70 años.

El estudio CREST se llevó a cabo en 108 centros de EE.UU. y 9 de Canadá con una cohorte de 2.502 pacientes con estenosis carotídea severa y un 47% de los mismos asintomáticos. Se utilizó protección cerebral en el 96,1% de los pacientes del grupo AC**.** La mediana de seguimiento fue de 2,5 años y no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas estimadas a cuatro años del punto final primario: ACV global, IAM o muerte en el período peripro-

cedimiento, o ACV ipsilateral dentro de los 4 años desde la randomización (grupo AC 7,2 *vs.* 6,8% EC; p=0,51) **(Figuras 14 y 15).** Al igual que en los estudios previos, la incidencia de ACV global periprocedimiento fue significativamente mayor en el grupo AC (4,1 *vs.* 2,3%; p=0,01), a expensas fundamentalmente de un exceso de ACV menor ipsilateral, mientras que la incidencia de IAM fue significativamente menor en el grupo AC (1,1 *vs.* 2,3%; p=0,03). También se observó, como en el ICSS y en el SPACE, un incremento de riesgo con la AC en los pacientes más añosos. Por otra parte, el estudio CREST mostró los mejores resultados de evolución periprocedimiento de todos los estudios randomizados publicados hasta la fecha, tanto en ATP como en EC **(Tabla 6).**

Finalmente, en el año 2010 se publicó un metaanálisis que incluyó 11 estudios randomizados y controlados (4.792 ptes) que compararon EC con AC **(Tabla7).**[18] Este estudio arrojó que el riesgo de muerte y ACV periprocedimiento fue significativamente más bajo en el grupo EC (5,4 *vs.* 7,3%; p=0,025) a expensas de un menor riesgo de ACV (EC 4,2 *vs.* AC 5,7%; p=0,049) **(Tabla 8).** Sin embargo, el riesgo de muerte (EC 1,4 *vs.* AC 1,2%; p=0,727) y la combinación de muerte y ACV incapacitante (EC 2,9 *vs.* AC 3,8%; p=0,088) no difirió significativamente entre los grupos. Por otro lado, el riesgo de infarto periprocedimiento y de lesión de pares craneales fue significativamente mayor en el grupo EC (2,6 *vs.* 0,9%, p=0,036; y 7,5 *vs.* 0,45%, p<0,001, respectivamente) **(Tabla 4).** El seguimiento a mediano plazo (1-4 años), no mostró diferencias estadísticamente significativas en ACV o muerte (p=0,314).**(Figura 16).** Los autores concluyen que la EC se mostró superior a la AC a corto plazo, pero que la significancia estadística desapareció en el seguimiento y que esta diferencia se observó a expensas del ACV no discapacitante o menor. Asimismo remarcan el exceso de infarto periprocedimiento y lesión de nervios craneales en el grupo EC.

ESTUDIOS NO RANDOMIZADOS, REGISTROS Y ESTUDIOS DE POSMARKETING

Existe en la literatura una gran cantidad de publicaciones sobre AC que, si bien no son estudios randomizados ni metaanálisis, aportan datos interesantes del "mundo real". Son trabajos de un solo centro o registros multicéntricos y estudios *post-market*.

En 1998, Mathur A, Roubin G y cols. publicaron en *Circulation* un importante trabajo sobre predictores de *stroke* en AC. El *Predictors of Stroke Complicating Carotid Artery Stenting*[19] incluyó 231 pacientes de muy alto riesgo (71% coronariopatía severa, 39% enfermedad carotídea bilateral, 12% oclusión carotídea contralateral, 22% endarterectomía previa, 24% placas ulceradas y 32% lesiones calcificadas). Solo el 14% de los pacientes tratados tuvo criterios de elegibilidad para el estudio NASCET y el riesgo de *stroke* periprocedimiento fue del 2,7%. La tasa de complicaciones a 30 días fue: *stroke* mayor 0,7%, *stroke* menor 6,2%. Los predictores independientes de Stroke fueron: 1) edad avanzada (p=0,006) y 2) lesiones múltiples y largas (p=0,006).

En el año 2000 Wholey y cols. publicaron en el en el CCI el estudio *Global Experience in Cervical Carotid Artery Stent Placement,*[20] una importante encuesta multicéntrica que incluyó 36 centros de Europa, América del Norte y del Sur y Asia. Se reportaron 5.210 procedimientos en 4.757 pacientes, un éxito técnico del 98,4% y baja tasa de complicaciones a 30 días: muerte total 1,22%, AIT 2,8%, ACV mayor 1,5%, ACV menor 2,7% y muerte+ACV 6,3%. A seis meses la tasa de reestenosis por ultrasonido (más de 50% de estenosis residual) fue de 2,27%. Se utilizaron 5.327 *stents* y los más usados fueron el Wallstent (56%) y el Palmaz (34%). Este es un dato interesante ya que en la actualidad prácticamente se han dejado de usar los *stents* expandibles por balón en la AC.

Estos dos trabajos mencionados constituyen solo una pequeña muestra de la gran cantidad de estudios publicados, no randomizados, y que han hecho aportes importantes en el campo de la AC.

En cuanto a los estudios multicéntricos *post market*, hay que decir que se realizan en los EE.UU. y Europa con el apoyo de la industria, en una etapa muy temprana posterior a la comercialización de sus productos. No obstante, cuentan con un Comité Independiente de Adjudicación de Eventos Clínicos (CEAC - *Clinical Events Adjudication Committee*). Desde el año 2004, la aprobación por la FDA de los diferentes *stents* carotídeos y sistemas de protección cerebral se ha basado tanto en los datos de estudios randomizados como en los ensayos en fase de investigación de dispositivos (IDE - *Investigational Device Exemption*). Varios son los estudios realizados con esta metodología **(Figura 17).**

El *Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients* (ARCHeR) fue un estudio prospectivo, multicéntrico y de una sola rama, que evaluó el *stenting* carotídeo con protección cerebral en pacientes de alto riesgo quirúrgico, sintomáticos con >50% de obstrucción de la ACI y asintomáticos con >80%.[21] El punto final primario compuesto (muerte, ACV o IAM dentro de los 30 días del procedimiento más ACV ipsilateral a 1 año) fue 9,6% (menor que el 14,4% del comparador histórico de control de la EC) (p<0,001 para no inferioridad). Además, la tasa de muerte, ACV o IAM a 30 días fue 8,3%, mientras que la de muerte o ACV fue 6,9% (de 32 ACV, 23 fueron menores; y de estos, 12 tuvieron recuperación total según la escala NIH de *stroke*). La revascularización de la lesión culpable (TLR) a 12 y 24 meses fue 2,2% y 2,9% **(Figure 18).**

Finalmente, los estudios CAPTURE,[22] EXACT y CAPTURE 2, entre otros, son también estudios multicéntricos *post market* que aportaron datos muy buenos con respecto a las tasas de *stroke* en relación con va-

riables como la edad (> o < de 80 años) y el status clínico de los pacientes (sintomáticos o asintomáticos) **(Figuras 19, 20, 21, 22).**

CONCLUSIONES

Quisiera concluir remarcando los elementos que considero más impotantes a la hora de elegir la mejor estrategia para el manejo de la enfermedad de la arteria carótida interna.

1, En los pacientes con alto riesgo quirúrgico, la AC es el método de elección.
2. En los pacientes con enfermedad carotídea severa sintomática y riesgo quirúrgico convencional o bajo, hay que considerar los resultados y la experiencia del equipo médico. Se debe tener en cuenta que la AC ha demostrado tener igual tasa de ACV mayor que la EC pero más ACV menor no discapacitente, y la EC suma más infartos y lesiones de los pares craneales.
3. En los pacientes añosos (> 80 años), la EC tiene menos ACV que la EC.
4. La AC debe seguir disminuyendo la tasa de eventos periprocedimiento, fundamentalmente los AIT y ACV menores no discapacitantes. Para ello, debemos trabajar junto con la industria, transmitiéndole nuestra experiencia, a efectos de tener cada vez mejores materiales que nos ayuden a elevar la seguridad y eficacia de los procedimientos(catéteres, guías, *stents* y sistemas de protección, etc).

FE DE ERRATAS

En el Número 2 correspondiente a Junio-Agosto 2012 de la Revista, en el artículo *Indicaciones de angioplastia coronaria después del estudio SYNTAX*, de Alfredo E. Rodríguez, por un error de imprenta, en la Figura 2, los eventos que se refieren a DES (stent liberador de droga) corresponden a los de CRM (cirugía de revascularización miocárdica) y viceversa.