

REVISTA ARGENTINA DE CARDIOANGIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Setiembre - Noviembre 2012 | Año 3 | Número 3

Editor en Jefe

Alfredo E. Rodríguez

Editores Asociados

Liliana Grinfeld
Rubén Piraino
Antonio Pocoví
Gastón Rodríguez-Granillo
Gregg Stone

Consejo de Redacción

José Alonso
Rosana Ceratto
Alejandro Cherro
Santiago Coroleu
Javier Courtis
Jesús Damsky Barbosa
Alejandro Delacasa
Ariel Durán
Arturo Fernández Murga
Carlos Fernández Pereira
Alejandro Goldsmit

Marcelo Halac
Carlos Miranda
Alejandro Peirone
Sergio Sierre
Pablo Stutzbach
León Valdivieso
Héctor Vetulli
José Vicario
Jorge Wisner

Secretaría Científica

Carla Agatiello
Amalia Descalzo
Juan Mieres

Asesores Nacionales

José Amadeo G. Álvarez
Carlos Álvarez Iorio
Jorge Belardi
Hernán Cohen Arazi
Luis De la Fuente
Horacio Faella

Jorge Leguizamón
Hugo Londero
Pedro Lylyk
Esteban Mendaro
Oscar Mendiz
Alejandro Palacios
Juan Parodi
Alfredo E. Rodríguez
Omar Santaera
Carlos Szejffman
Alberto Tamashiro
David Vetcher

Asesores Internacionales

John Ambrose
David Antonucci
Antonio Colombo
Costantini Costantino
Giuseppe De Luca
Carlo Di Mario
Fausto Feres

Eulogio García
Joan Gómez
Eberhard Grube
Luis Guzmán
Ziyad Hijazi
Mark Hlatky
Adnan Kastrati
Kem Morton
Pedro Lemos
Carlos Macaya
Roxana Mehran
Marie Morice
César Moris
Igor Palacios
Seung Park
Flavio Ribichini
Sharma Samir
Antonio Serra
Patrick Serruys
Marco Valgimigli

Traductor

Alejandro Fernández

Representante CACI

Ernesto M. Torresani

Representante Carrera

UBA-CACI

Guillermo Migliaro

Relaciones

Institucionales CACI

Lic. Carolina Pallavicini

Secretaría de Edición

Anabel Chesini
Claudia Masclef

Administración y Finanzas

CACI

CPN Claudio Losada

COMISIÓN DIRECTIVA CACI 2012-2013

Presidente

Ernesto M. Torresani

Vicepresidente

Arturo Fernández Murga

Secretario

Juan José Fernández

Prosecretario

Marcelo Halac

Tesorero

Alejandro Cherro

Protesorero

Anibal Damonte

Secretario Científico

José Amadeo G. Álvarez

Secretario Gremial

Alfredo Bravo

Vocales Titulares

Mario Fernández

León Valdivieso

Miguel Miceli

Dionisio Chambre

Vocales Suplentes

María Celia Bayón

Federico Giachello

Amalia Descalzo

Guillermo Marchetti

Comisión de Pediatría

Presidente

Miguel A. Granja

Vocales

José Luis Alonso

Jesús Damsky Barbosa

Comisión Fiscalizadora

Titular

Carlos Gadda

Suplente

Alejandro Palacios

Delegados Regionales

Buenos Aires

Diego Grinfeld

CABA

Daniel Mauro

Centro

Martín Cisneros Soria

Cuyo

Juan Carlos Alico

Litoral

Christian Hanna

Nordeste

José Gómez Moreno

Noroeste

Jorge Limpias

Sur

Pablo Ferrari

CACI



COLEGIO ARGENTINO
DE CARDIOANGIOLOGOS
INTERVENCIONISTAS

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2010

Publicación trimestral. © CACI

ISSN: 2250-7531

Registro de la Propiedad Intelectual en trámite. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones y otros sistemas de información presentes o futuros sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

Propietario: Colegio Argentino de Cardiología Intervencionistas (CACI) | Viamonte 2146 piso 6º Piso | C1056ABH CABA - Argentina

Tel/fax: 54 11 4952-2117 | E-mail: revista@caci.org.ar | www.revistacaci.org.ar

PUBLICACIONES
LATINOAMERICANAS S.R.L.



Producción editorial y gráfica

PUBLICACIONES LATINOAMERICANAS S.R.L.

Piedras 1333 2º C | (C1240ABC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires | Argentina
Tel/fax (5411) 4362-1600

E-mail: info@publat.com.ar | http://www.publat.com.ar

Estuvimos,
estamos...
y estaremos siempre



TEMISLOSTALO

Excelencia farmacéutica

*Más de 40 años ininterrumpidos
junto al Médico Radiólogo*

Zepita 3178 – C1285ABF
Cdad. De Buenos Aires – Argentina
TEL.: 4837-4800
www.temislostalo.com.ar



TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica

Summary

Sumario

EDITORIALS / EDITORIALES

131

Why in English?

Rodríguez AE

132

¿Por qué en inglés?

Rodríguez AE

133

The importance of publishing

Grinfeld L

134

La importancia de publicar

Grinfeld L

ORIGINAL ARTICLE / ARTÍCULO ORIGINAL

135

Comparative effectiveness at five years of drug-eluting stents, bare metal stents, and coronary bypass surgery: the ERACI III study

Boothroyd DM, Mieres JJ, Grinfeld L, Fernández-Pereira C, Rodríguez-Granillo AM, Berrocal D, Palacios IP, O'Neill W, Hlatky M, Rodríguez AE

143

Comparación de la efectividad a cinco años de seguimiento de los pacientes tratados con stents farmacológicos, stents convencionales y cirugía de revascularización miocárdica: resultado final del estudio ERACI III

Boothroyd DM, Mieres JJ, Grinfeld L, Fernández-Pereira C, Rodríguez-Granillo AM, Berrocal D, Palacios IP, O'Neill W, Hlatky M, Rodríguez AE

REVIEW ARTICLES / ARTÍCULOS DE REVISIÓN

147

State of the art for the revascularization treatment of the extra cranial internal carotid artery. Carotid angioplasty role in light of randomized trials

Pocoví AA

156

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

Pocoví AA

161

Virtual reality simulators in endovascular interventions

Torresani EM

169

Simuladores de la realidad virtual en intervenciones endovasculares

Torresani EM

AsisT s.r.l.

SIEMPRE JUNTO AL CACI

TTE. JUAN DOMINGO PERÓN 2140/42
(1822) VALENTIN ALSINA BUENOS AIRES – ARGENTINA
TEL./FAX:(54-11) 4208-3962 / 4209-4264
e-mail: info@asistsrl.com.ar
DISTRIBUIDOR OFICIAL DE BOSTON SCIENTIFIC



23 | 25 Noviembre

CACI2012

XXII Congreso del Colegio Argentino
de Cardioangiólogos Intervencionistas

Mendoza



XXII Congreso Nacional CACI - Mendoza

23 al 25 de noviembre de 2012

Hotel Intercontinental

Why in English?

¿Por qué en inglés?

This special issue of our RACI Journal is not only shorter than usual, but also features all articles in English.

In spite of our Editorial policies –under which all manuscripts submitted to us can be published in Spanish and/or English– we routinely publish them in Spanish, but we agreed with the Associate Editors, that only in the particular case of authors native from English speaking countries, the manuscripts could be submitted in English.

But because this special issue is being released to coincide with a joint session between TCT and our College, CACI –in which CACI has had the privilege of being involved in the largest Interventional Cardiology Meeting in the world being held this year in Miami– is that we chose to publish all manuscripts in English.

As an example of that, in the first 2012 issues, articles from California and Boston (USA) were featured in English, and in the following months we received original manuscripts from Italy and USA, and we hope that articles from foreign and well-known authors will usually be seen in RACI.

We hope that these new policies will enhance interest and popularity of the Journal with our readers.

This issue is being simultaneously released in Argentina, although there, all articles will be published in Spanish, as usual.

In this number two revision and one original articles can be seen, one of them: 5 year follow up of the ERACI III Registry, is being published simultaneously with Revista Argentina de Cardiología, after an agreement was made between Editors of the note and from both Journals. This multicenter and multinational study which has been featured several times before (JACC, EHJ, Heart, Eurointervention), had never before been printed in an Argentina journal.

Finally, on behalf of all Associate Editors and CACI Executive Committee, we thank TCT 2012 organizers for giving us this unique opportunity to share our Journal with the Latin-American cardiology community.

Alfredo E Rodríguez MD, PhD, FACC, FSCAI
Editor in Chief - Revista RACI

¿Por qué en inglés?

En este número presentamos una edición especial de nuestra Revista, más corta que las ediciones regulares y con todos los artículos escritos en inglés.

A pesar de que nuestra política editorial permite que los manuscritos enviados a la Revista puedan estar escritos en castellano y/o inglés, de forma rutinaria son publicados en castellano, permitiendo solo en aquellos casos en donde los autores son originarios de un país anglosajón su presentación en el idioma nativo, inglés.

Cuando nosotros, los editores asociados y yo, tomamos la responsabilidad de tener a cargo esta Revista, estuvimos de acuerdo en que los autores de habla inglesa tendrían permitido publicar sus artículos en su idioma nativo.

Como ejemplo, en los primeros números del 2012, los artículos de California y Boston (EE.UU.) fueron publicados en inglés y para los próximos meses ya tenemos manuscritos originales de Italia y Estados Unidos, y esperamos poder contar con un artículo de autores extranjeros reconocidos de forma usual en la Revista RACI.

Esta edición especial será publicada durante la sesión conjunta entre el CACI y el TCT, y donde nuestro Colegio (CACI), tiene el privilegio de participar en el meeting de Cardiología Intervencionista más importante del mundo, que este año 2012 se realizará en Miami, Estados Unidos. Esta es la razón por la cual este número de la Revista es publicado en inglés.

Tenemos la expectativa de que todas estas nuevas políticas aumenten el interés de nuestros lectores y la popularidad de la Revista

Este número será editado de forma simultánea en la Argentina con todos sus artículos en el idioma castellano, como usualmente se realiza.

En este número publicamos dos revisiones y un artículo original; "5 años de seguimiento del Registro ERACI III", publicado en forma simultánea con la Revista Argentina de Cardiología luego de un acuerdo entre los editores de ambas Revistas. Este trabajo, publicado muchas veces antes (JACC, EHJ, Heart, Eurointervention), nunca se publicó en una Revista Argentina.

Finalmente, queremos agradecer en nombre de los Editores Asociados y del Comité Ejecutivo del CACI a los organizadores del TCT 2012 por darnos la oportunidad única de compartir nuestra Revista con la comunidad cardiológica latinoamericana.

Dr. Alfredo E Rodriguez, PhD, FACC, FSCAI
Editor en Jefe Revista RACI

The importance of publishing

La importancia de publicar

Universal scientific knowledge nourishes from the intercommunication between basic and clinical research authors and the practicing physicians who apply new methods onto their patients.

The use of the strict scientific method that follows all pre-clinical and clinical research phases must be communicated in publications, where editors and consultants will evaluate methodology and originality as well as adequate and precise diction, to assure that the results are clear and understandable to those the article is meant for.

A scientific journal, no matter which kind of science it focuses on, should generate regional, national and ideally international interest, this way the conclusions will be compared by a greater intellectual mass, who will in turn expand and duplicate the obtained results.

Generally in medicine a single publication is not enough for a new drug or procedure to become widely used. A second -or more- clinical research indicating which has been the focus of the investigation is needed for such drug or practice to be accepted for massive use in humans.

Publishing, therefore, has a high impact on the professional population, and the wider and more diverse the spectrum of readers is, the faster the general population will benefit from those new findings.

All investigations should be published, even those with negative results or those which don't seem to matter enough for a complex treatment. Many discoveries were based on starting point data that seemed insignificant. Take penicillin, for instance, where a matter of daily observation that had not been regarded as important before, gave way to the birth of antibiotics.

The RACI journal published its first issue on 2009, and has since then grown into a publication with all the necessary attributes to become the most important Argentinean publication on Cardiovascular Interventionalism.

Presently, the journal is in charge of Dr. Alfredo Rodriguez as Chief Editor, and Associate Editors as myself back him up in his arduous task, as we, along with the Editorial team, the scientific secretariat, national and international advisors and the rest of the staff, search for ways to broaden our horizons into Latin America and Spain, and from there reach as many countries as possible.

The importance of scientific publications is the importance of being able to apply the best known medicine to benefit all patients.

Liliana Grinfeld MD, PhD, FACC
Associate editor

La importancia de publicar

El conocimiento científico universal se nutre de la intercomunicación entre autores de investigaciones básicas y clínicas y los médicos asistenciales que aplicarán el nuevo método en los pacientes que consideren apropiado.

La utilización del riguroso método científico siguiendo sus etapas preclínicas y clínicas debe ser comunicada a través de publicaciones donde editores y asesores evaluarán la metodología, originalidad y adecuada dicción que muestre los resultados de forma clara y comprensible para quienes está dirigido.

Una revista científica, cualquiera sea la ciencia que enfoque, debe generar interés nacional, regional e idealmente internacional, para que de esta forma las conclusiones sean comparadas por una gran masa intelectual que podrá expandir y duplicar los resultados obtenidos.

En general, en medicina, una sola publicación no es suficiente para que una nueva droga o procedimiento sea aplicado masivamente. Se requieren una segunda o más comunicaciones que señalen cuál ha sido el foco de la investigación, para que dicha droga o práctica sea aceptada para el uso masivo en humanos. Nuevamente entonces, comunicar en publicaciones que tienen un alto impacto en la población profesional es de gran importancia, y cuanto más amplio y variado sea el espectro de los lectores, más rápida será la posibilidad de beneficiar a la población general.

No existe investigación que no deba ser comunicada, aún siendo los resultados negativos o las conclusiones parezcan intrascendentes para un tratamiento complejo. Más de un gran descubrimiento se realizó con punto de partida de algo que parecía insignificante, como con la penicilina, que de algo de observación cotidiana que no había sido valorado como posible medicación antiinfecciosa anteriormente, nacen los antibióticos.

Esta revista es el órgano oficial del Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas, y ha comenzado su publicación hace 3 años, con todos los atributos necesarios para convertirse en la más importante publicación argentina sobre intervencionismo cardiovascular. La edición está a cargo del Dr. Alfredo Rodríguez, mientras que nosotros, los editores asociados, lo secundamos en su rigurosa tarea.

El consejo de redacción, la secretaría científica, los asesores nacionales e internacionales y todo el cuerpo estable están ampliando el horizonte hacia Latinoamérica y España, y desde allí intentarán llegar a la mayor cantidad de países posibles.

La importancia de las publicaciones científicas es la importancia de poder aplicar la mejor medicina conocida para beneficiar a nuestros pacientes.

Liliana Grinfeld MD, PhD, FACC
Editora Asociada

Comparative effectiveness at five years of drug-eluting stents, bare metal stents, and coronary bypass surgery: the ERACI III study

Comparación de la efectividad a cinco años de seguimiento de los pacientes tratados con stents farmacológicos, stents convencionales y cirugía de revascularización miocárdica: resultado final del estudio ERACI III

Boothroyd DM¹, Mieres JJ², Grinfeld L³, Fernández-Pereira C², Rodríguez-Granillo AM⁴, Berrocal D³, Palacios IP⁵, O'Neill W⁶, Hlatky M², Rodríguez AE^{2,3}

Se publica simultáneamente en la *Revista Argentina de Cardiología*, órgano oficial de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC)

Abstract

Background. Drug-eluting stents (DES) reduce the rate of repeat revascularization compared with bare metal stents (BMS), however the effect of DES on long-term clinical outcomes is not well documented.

Methods and results. We compared the five-year outcomes of 225 patients who received a DES with patients randomized in an earlier trial to BMS or coronary artery bypass graft surgery (CABG). We applied multivariable adjustment and propensity score matching to control for differences between patient groups. Compared with patients who received a BMS, patients who received a DES had similar major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE), with a DES:BMS hazard ratio (HR) of 0.75 (95% confidence interval (CI) 0.51 to 1.12), but had higher mortality (HR=1.84, CI: 0.92-3.68) and fewer repeat revascularizations (HR=0.52, CI: 0.31-0.85). Patients receiving DES did not differ significantly from patients receiving CABG with respect to MACCE (HR=1.03, CI: 0.67-1.60) or mortality (HR=1.33 (CI: 0.70-2.55), but had more repeat revascularizations (HR=2.11, CI: 1.05-4.24). Differences remained after propensity score DES: BMS hazard ratios in the propensity score matched patients were generally higher than the point estimates in the entire population albeit with wider confidence intervals due to the smaller sample size MACCE 1.20, CI: 0.75-1.90, p=0.45; for death 2.53, CI: 1.10-5.83, p=0.03; death, MI and stroke 3.31, CI: 1.62-6.76, p=0.001.

Conclusions. Use of first generation DES may be associated with a higher risk of cardiac events in routine clinical practice when the time use of clopidogrel is less than the recommended by guidelines.

Palabras clave: DES, CABG, BMS, stent thrombosis, clopidogrel, restenosis.

1. Stanford University Medical Center, Division of Cardiovascular Medicine, Stanford, United States of America.
2. Sanatorio Otamendi, Buenos Aires, Argentina.
3. Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.
4. Centro de Estudios en Cardiología Intervencionista (CECI), Buenos Aires, Argentina.
5. Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, USA.
6. University of Miami School of Medicine, Miami, Florida, USA.

✉ Correspondencia: arodriguez@centroceci.com.ar

Recibido: 28-3-2012 | Aceptado: 29-6-2012

Abbreviations	
BMS	bare metal stent
CABG	coronary artery bypass graft surgery
CI	confidence interval
DES	drug-eluting stent
ERACI	Estudio Randomizado argentino Angioplastia coronaria y Cirugía de <i>bypass</i> coronario en la enfermedad de múltiples vasos
MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular events
MI	myocardial infarction

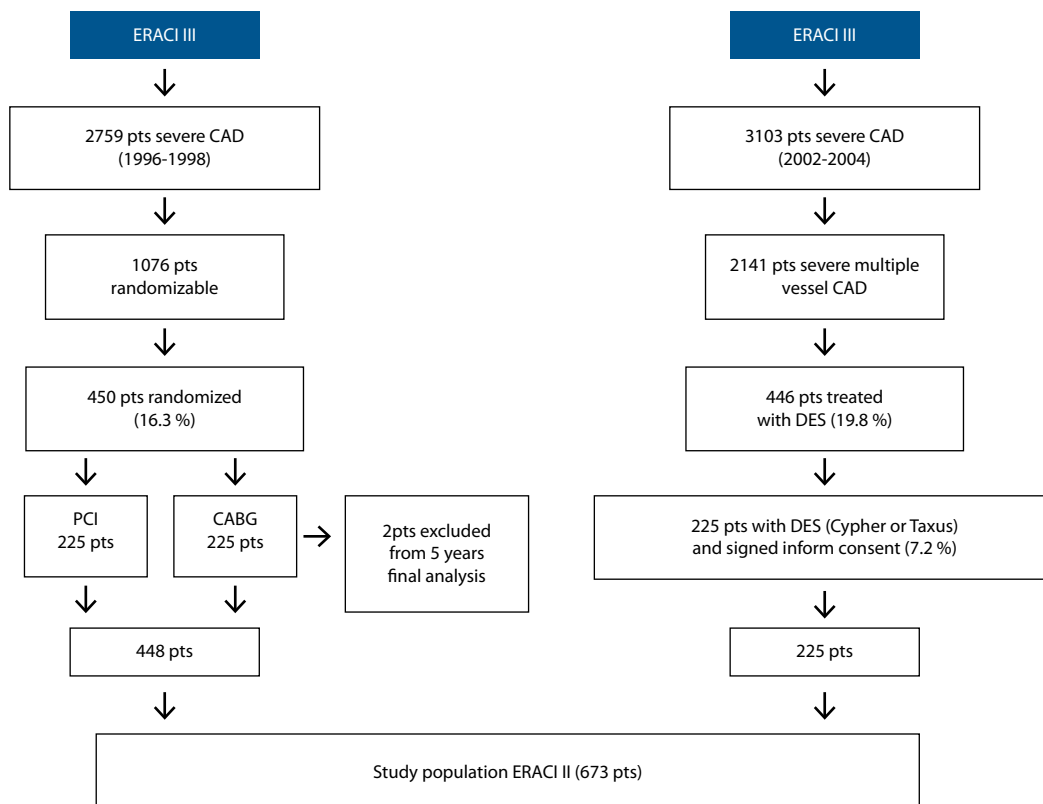


Figure 1. Flow chart of ERACI trials and study population of ERACI III. CAD: Coronary Artery Disease, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, CABG: Coronary Artery Bypass Graft, DES: Drug Eluted Stents. In CABG 2 patients assigned but not treated were excluded in the five years analysis.

INTRODUCTION

Drug-eluting stents (DES) have had lower rates of repeat coronary intervention than bare-metal stents (BMS) in head-to-head randomized clinical trials.^{1,2} The long-term effects of DES on hard cardiac events compared with BMS has been less clear,^{2,3} especially in routine clinical practice settings.⁴ The comparative efficacy of DES and coronary artery bypass graft surgery (CABG) is also uncertain, as randomized trials of DES and CABG have not yet completed long term follow-up.⁵⁻⁷ The purpose of the present study was to compare five-year clinical outcomes of patients undergoing DES implantation for multivessel coronary disease with the outcomes of similar patients who had undergone either BMS implantation or CABG.

METHODS

ERACI III was a multicenter, prospective, non-randomized registry of patients undergoing DES implantation for multivessel coronary disease in one of five centers in Argentina.^{8,9} The ERACI III registry was designed to permit comparisons with the previous ERACI II randomized trial,^{10,11} which compared BMS implan-

tation with CABG among patients with multivessel coronary disease. The same clinical centers participated in the ERACI III registry and the ERACI II trial, and they used the same patient inclusion and exclusion criteria and data collection methods in order to facilitate comparisons among the treatment groups (**Figure 1**). The design and early results of the ERACI III registry have been presented previously.^{8,9} In brief, patients were eligible if they had anginal symptoms that warranted coronary revascularization, and significant obstruction of two or more coronary arteries (including the left main) with a reference diameter of 2.5 mm or more that were amenable to complete functional revascularization by either percutaneous coronary intervention (PCI) or CABG. Patients were excluded if they had any of the following: single-vessel disease, prior PCI within the past year, prior CABG at any time, two or more total coronary occlusions, an ejection fraction less than 35%, a history of in-stent restenosis, unsuitability for long-term anti-platelet therapy, acute myocardial infarction (MI) within 48 hours, need for concomitant valvular, vascular, or general surgery, or limited life expectancy. After PCI in ERACI III, patients were prescribed 75 mg of clopidogrel daily for three months (after a sirolimus DES) or six months (after a paclitaxel DES) and 325 mg of aspirin indefi-

nately. After PCI in ERACI II, patients were prescribed ticlopidine for one month and aspirin indefinitely. The primary study endpoint was major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE), a composite consisting of death from any cause, MI, stroke, or repeat coronary revascularization with either CABG or PCI. The endpoint of MI included Q-wave MIs related to the initial revascularization procedure, and both Q wave and non-Q-wave MIs during follow-up; all MIs required a three-fold rise in CKMB. Confirmed and suspected stent thromboses were adjudicated as previously described.^{12,13} All clinical end points were adjudicated separately by an independent safety and clinical adverse events committee, a list of the study organization committee and participating centers were previously published.^{8,10}

Statistical analysis

Follow-up for clinical outcomes commenced with the date of revascularization and extended to five years. Event-free survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method. The primary comparisons were between the patients who received a DES in the ERACI III registry and (a) patients who were randomized to receive a BMS in the ERACI II trial, and (b) the patients who were randomized to receive a CABG in the ERACI II trial. Two patients randomized to CABG who did not undergo any revascularization were omitted, as they did not have a defined procedure date. Since these treatment comparisons were not randomized, we used multivariable statistical methods to adjust for possible confounding factors. We performed two analyses of each endpoint, including direct adjustment for baseline covariates in a Cox proportional hazards model among all patients, and an additional analysis in a propensity score matched subset of patients. The propensity score was constructed using a logistic model in which the outcome was receipt of a DES in the ERACI III registry. Patients randomized to BMS or CABG in the ERACI III trial were pooled in the propensity score model, since their baseline clinical characteristics were equivalent within the play of chance as a result of randomization. The logistic model included as independent predictors age, sex, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, smoking, prior MI, proximal left anterior descending disease, Euroscore, prior BMS implantation and unstable angina symptoms. We used a greedy matching algorithm to identify pairs of patients, one of whom received a DES and one of whom received a BMS, who had propensity scores within 0.05 units of one another. We used the same procedure to match patients who received a DES with patients who underwent CABG. The standard intention-to-treat analysis of the ERACI II trial data includes all patients in their originally assigned groups, whether or not they actually received their as-

Table 1. Demographic, clinical, and angiographic characteristics by treatment.

	DES (n=225)	BMS (n=225)	CABG (n=225)*	P value
Sex (male)	188 (84%)	174 (78%)	182 (82%)	0.23
Age (years)	65.4 +/- 10.6	60.5 +/- 10.2	60.7 +/-10.3	<0.0001
Previous MI	73 (32%)	64 (28%)	62 (28%)	0.51
Hyperlipidaemia	178 (79%)	141 (63%)	132 (59%)	<0.0001
Diabetes	47 (21%)	39 (17%)	39 (17%)	0.55
Smoking	148 (66%)	122 (54%)	109 (49%)	0.001
EuroSCORE				<0.0001
High risk	32 (14%)	23 (10%)	14 (6%)	
Medium risk	152 (68%)	133 (59%)	174 (78%)	
Low risk	41 (18%)	69 (31%)	35 (16%)	
Unstable angina	155 (69%)	208 (92%)	202 (91%)	<0.0001
Left main	13 (6%)	12 (5%)	9 (4%)	0.68
Three-vessel CAD	90 (40%)	123 (55%)	128 (57%)	0.0004
Prior BMS	51 (23%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.0001

BMS: bare metal stent. DES: drug-eluting stent. CABG: coronary artery bypass surgery. MI: myocardial infarction. CAD: coronary artery disease.

*Two patients randomized in ERACI II to CABG who did not undergo revascularization were excluded from all analyses.

signed treatment. In order to more closely match the analysis method applied to the ERACI III registry patients, we performed a secondary “actual treatment” analysis, in which 19 patients in ERACI II who crossed over were analyzed according to treatment received, rather than treatment assigned.

RESULTS

The study population consisted of 673 patients with multivessel coronary disease, 448 of whom were enrolled between 1996 and 1998 in the ERACI II trial and were randomized to receive either BMS (225 patients) or CABG (223 patients), and an additional 225 patients who were enrolled between 2002 and 2004 in the ERACI III registry and received a DES. At baseline, the DES group was significantly older, more likely to be hypertensive and to smoke, and less likely to have unstable angina and triple-vessel disease (**Table 1**).

One and three years outcome

One and three years results were previously reported.^{8,9} Briefly, one year incidence of MACCE⁸ was significantly lower in ERACI III-DES compared to ERACI II-BMS arm ($p=0.005$) and ERACI II-CABG ($p=0.038$). One year incidence of death, was similar in the ERACI III-DES (3.1%) and ERACI II-BMS (3.1%) arms, although death in ERACI II-CABG arm was significantly higher ($p=0.031$). The incidence of repeat revascularization was significantly lower in ERACI III-DES compared to ERACI II-BMS arm ($p=0.016$) and similar to the CABG arm of ERACI II (8.8% vs. 4.9%, respectively; $p=ns$).

At three years MACCE⁹ rate was still significantly lower in ERACI III-DES (22.7%) than in ERACI II-BMS (29.8%, $p=0.015$) reflecting less target vessel revascularization in DES group (14.2 vs. 24.4%; $p=0.009$). MACCE rates at 3 years were similar in

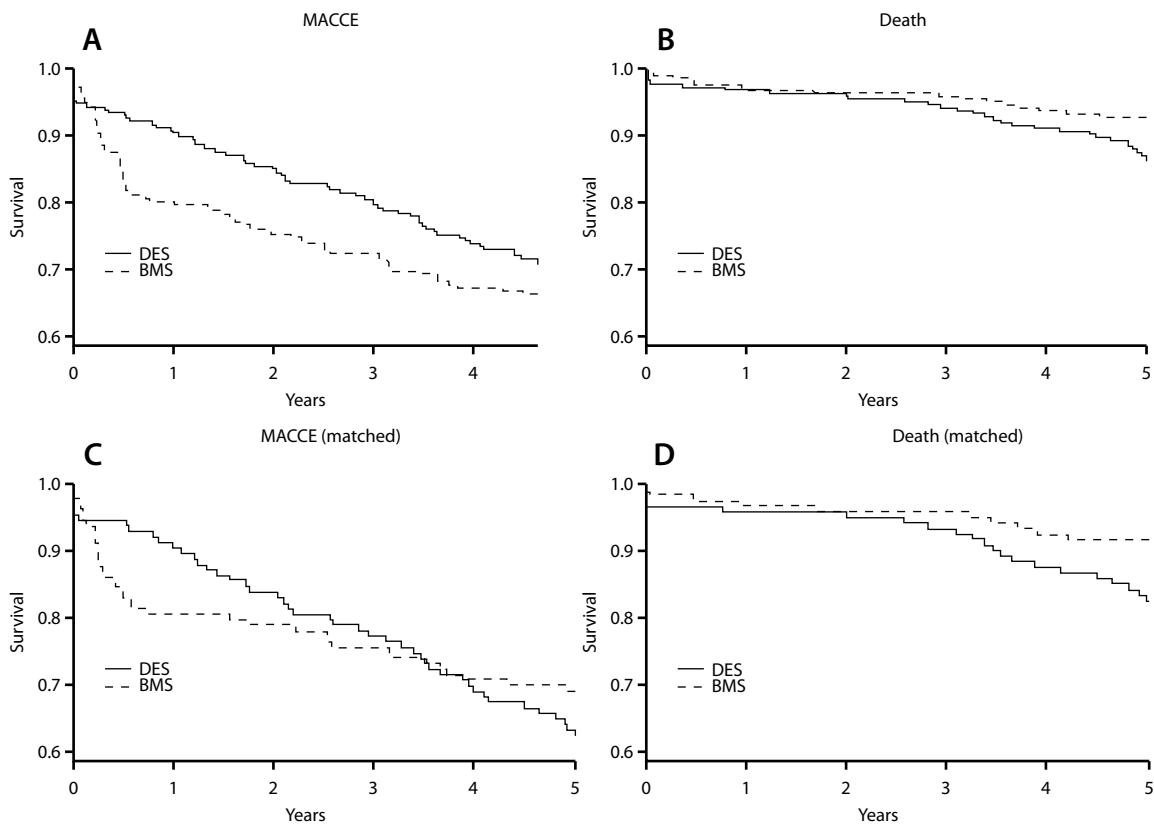


Figure 2. Major adverse cardiovascular events (MACCE) and death in the entire group (A and B) and in matched population (C and D); after DES (solid line) and BMS (dashed line). DES: drug eluting stents, BMS: bare metal stents.

Table 2. Long-term outcomes by treatment.

	Five-year free event rates			Unadjusted Hazard ratio (confidence limits)	
	DES (n=225)	BMS (n=225)	CABG (n=223)	DES: BMS	DES: CABG
MACCE	66.8%	65.4%	76.4%	0.88 (0.64-1.21)	1.34 (0.94-1.91)
Death	85.6%	92.7%	89.0%	1.99 (1.09-3.63)	1.25 (0.73-2.12)
Death/MI/stroke	78.3%	88.2%	81.8%	1.87 (1.16-3.02)	1.11 (0.73-1.69)
Repeat revascularization	80.3%	71.0%	92.6%	0.63 (0.43-0.93)	2.81 (1.56-5.06)

BMS: bare metal stent. CABG: coronary artery bypass surgery. DES: drug-eluting stent. MI=myocardial infarction. MACCE=major adverse cardiac and cardiovascular events.

DES and CABG treated patients. Stent thrombosis was observed in 4.4% of DES treated patients.

Five years follow up results

At five years, 31 (14%) of the DES patients had died, compared with 16 (7%) of the BMS patients and 24 (11%) of the CABG patients. The composite outcome of death, MI, or stroke occurred in 47 (21%) of the DES patients compared with 26 (12%) of the BMS patients and 40 (18%) of the CABG patients. Stent thromboses were documented in 14 of the DES patients (6.2%), which were categorized as definite in six

patients (2.7%), probable in one patient (0.4%), and possible in seven patients (3.1%).

DES vs. BMS

The five year event rates were lower after DES than BMS for MACCE, but higher for death and for hard cardiac events (death, MI, or stroke) (Figure 2, Table 2). Since use of DES was not randomized, we applied multivariable statistical methods to adjust for differences in baseline clinical characteristics. In an analysis that included all patients and adjusted directly for baseline covariates, use of DES was associated with a HR for MACCE of 0.75 (CL: 0.51-1.12, p=0.16) compared with use of BMS (Table 3). The outcome of all-cause mortality had a DES:BMS HR of 1.84 (CL: 0.92-3.68, p=0.09), and the endpoint of death, MI or stroke had a DES:BMS HR of 1.66 (CL: 0.95-2.88, p=0.074). There were more non-cardiac deaths among DES patients (6.7%) than BMS patients (1.8%, p=0.04). Repeat revascularization was significantly less frequent after DES than after BMS, with a HR of 0.52 (CL: 0.31-0.85, p=0.009).

We performed an alternative analysis that used propensity score matching to control for differences between DES and BMS treated patients. In this analysis, we excluded 51 patients in the DES group who had a

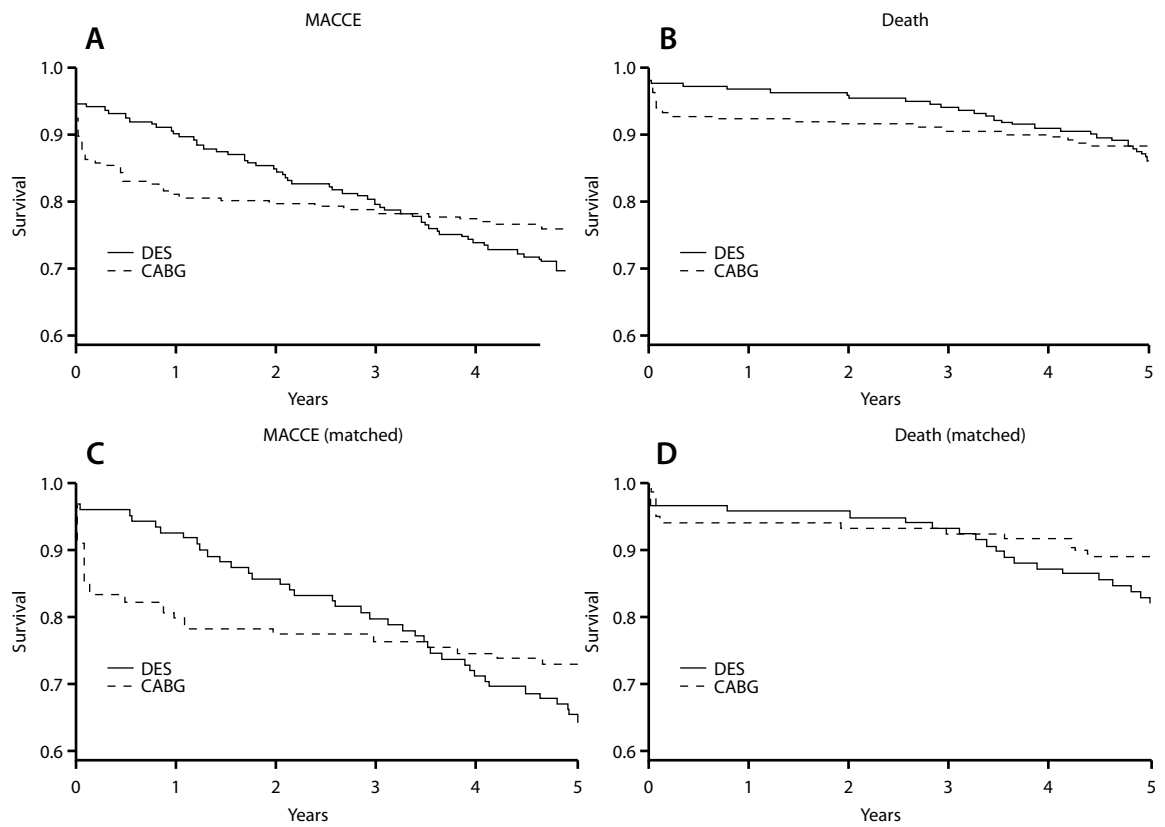


Figure 3. Major adverse cardiovascular events (MACCE) and death in the entire group (A and B) and in matched population (C and D); after DES (solid line) and CABG (dashed line). DES: drug eluting stents, CABG: coronary artery bypass graft.

previous PCI procedure in which they received a BMS. We were able to match 121 patients who received a DES with 121 patients who received a BMS. The point estimates of the DES: BMS hazard ratios in the propensity score matched patients were generally higher than the point estimates in the entire population albeit with wider confidence intervals due to the smaller sample size (DES:BMS HR for MACCE=1.20, CL: 0.75-1.90, $p=0.45$; HR for death 2.53, CL: 1.10-5.83, $p=0.03$; HR for death, MI and stroke=3.31, CL 1.62-6.76, $p=0.001$; **Table 3**).

Actual treatment analysis

In a secondary “actual treatment” analysis, we compared outcomes of 238 patients in the ERACI II trial population who received a BMS with the 225 patients in the ERACI III registry who received a DES. The baseline characteristics of the two patient groups were essentially unchanged from those presented in **Table 1** (data not shown). The hazard ratios comparing DES and BMS for MACCE among all patients were minimally changed in this secondary analysis (to 0.81 from 0.75), as were the hazard ratios for all-cause mortality (to 1.95 from 1.84), with similar levels of statistical significance. In the matched patient analysis, the DES:BMS HR for MACCE was also minimally chan-

Table 3. DES:BMS Hazard Ratios (95% Confidence Limits) in Multivariable Cox Models Adjusted for Baseline Characteristics

Endpoint	All patients (n=450)	P values	Propensity score matched points (n=242)	P values
MACCE	0.75 (0.51-1.12)	0,1562	1.20 (0.75-1.90)	0,45
Death	1.84 (0.92-3.68)	0,0864	2.53 (1.10-5.83)	0,03
Death, MI or Stroke	1.66 (0.95-2.88)	0,0744	3.31 (1.62-6.76)	0,001
Repeat Revascularization	0.52 (0.31-0.85)	0,0096	0.84 (0.48-1.47)	0,37

BMS: bare metal stent. DES: drug-eluting stent. MI: myocardial infarction. MACCE: major adverse cardiac and cardiovascular events.

ged (to 1.21 from 1.20), as was the HR for mortality (to 2.60 from 2.53), with similar levels of statistical significance.

DES vs. CABG

Five year outcomes were generally similar in patients who received a DES and patients who underwent CABG (**Figure 3**, **Table 2**). In a multivariable Cox model that included all patients and adjusted for baseline clinical factors, there was no significant difference in the primary outcome of MACCE between DES and CABG treated patients, with a DES:CABG

Table 4. DES:CABG hazard ratios (95% confidence limits) in multivariable Cox models adjusted for baseline characteristics.

Endpoint	All patients (n=448)	P values	Propensity score matched points (n=230)	P values
MACCE	1.03 (0.67-1.60)	0,8845	1.48 (0.90-2.45)	0,12
Death	1.33 (0.70-2.55)	0,3841	2.17 (0.89-5.29)	0,09
Death, MI or Stroke	0.90 (0.54-1.51)	0,6999	1.48 (0.81-2.69)	0,20
Repeat Revascularization	2.11 (1.05-4.24)	0,0366	2.96 (1.32-6.64)	0,01

BMS: bare metal stent. DES: drug-eluting stent. MI: myocardial infarction. MACCE: major adverse cardiac and cardiovascular events.

HR of 1.03 (CL: 0.67-1.60, $p=0.95$). The incidence of death and of the composite outcome of death, MI or stroke were also not significantly different between patients who had DES compared with patients who had CABG (Table 4). Repeat revascularization was significantly higher after DES than after CABG, with a HR of 2.11 (CL: 1.05-4.24, $p=0.04$). All results were similar in the subset of 230 propensity score matched patients (DES: CABG HR for MACCE=1.48, CL: 0.90-2.45, $p=0.12$; HR for death=2.17, CL: 0.89-5.29, $p=0.09$; HR for death, MI and stroke=1.48, CL: 0.81-2.69, $p=0.20$; Table 4).

DISCUSSION

In this non-randomized comparison, patients with multivessel coronary disease treated with a drug-eluting stent, bare metal stent or CABG had similar incidence of MACCE at five years of follow up. However, patients treated with DES had higher than expected risk of hard cardiac events over the subsequent five years compared with patients treated with a BMS, despite a substantial reduction in the rate of repeat coronary revascularization procedures. These differences do not appear to be explained by the more adverse risk profile among DES treated patients (Table 1), as multivariable statistical adjustment for baseline factors did not materially affect the results (Table 3).

The reasons for these results remain uncertain. In light of current understanding of the importance of prolonged dual antiplatelet therapy after DES implantation,^{14,15} in retrospect it is possible that patients who received a DES in the ERACI III registry had clopidogrel treatment discontinued earlier than is now recommended. Unfortunately, we do not have data on the use of clopidogrel in follow-up, so we could not test this hypothesis directly. Alternatively, the higher rate of hard cardiac events may be due to the more adverse risk profile at entry among the DES patients (Table 1); although we applied multivariable adjustment methods, they can correct only for measured confounding factors, and unmeasured differences between the DES and BMS groups may have contributed to the higher rate of adverse outcomes in the DES group. Fi-

nally, it is possible that participation in the randomized ERACI II trial may have led to closer monitoring and more aggressive drug treatment among the BMS treated patients than among the DES treated patients in the ERACI III registry.

During late outcome, some randomized studies have also reported an increased incidence of hard cardiac events after one year of follow-up among patients who received a first generation of DES designs.¹⁶⁻¹⁹ Pooled data from the SIRIUS trials showed a higher rate of hard cardiac events beyond one year among patients with diabetes receiving DES compared with patients with diabetes who received a BMS, despite a lower rate of restenosis.¹⁷

Similarly, the SYNTAX trial has reported an incremental risk for death, cardiac death and myocardial infarction between first and third year of follow-up among patients receiving a DES, which was significant among patients with three-vessel disease. The SYNTAX trial also reported a 7.4% rate of stent thrombosis at three years,¹⁹ and the ARTS II study reported a 9% rate of definite, probable, or possible stent thrombosis over five years,²⁰ each of which is higher than the 6.2% rate of stent thrombosis over five years among DES treated patients in this study. Patients in our study who received a DES had a significantly lower rate of repeat revascularization over five years than patients who received a BMS. This reduction is consistent with the outcomes reported after one to three years of follow up in randomized trials of DES vs. BMS,^{1,2} as well as the lower rate of MACCE in the DES group at one and three year of follow-up.^{8,9}

We also found little difference between DES and CABG with respect to five year outcomes among patients with multivessel coronary disease. The study had relatively limited statistical power, however, to detect modest yet clinically important differences in the rate of hard cardiac outcomes such as death or the composite outcome of death, MI or stroke, although the sample size was small and the propensity score diminished it more. Large randomized trials comparing the use of CABG and DES for multivessel coronary disease are ongoing,⁵⁻⁷ and should clarify the comparative effectiveness of these alternative modes of coronary revascularization. Thus far, only short-term outcomes are available from a few of these studies. The higher rate of repeat revascularization after DES compared with CABG that we observed in this study confirms the recent reports of the SYNTAX⁵ and CARDia⁶ trials and has been reported consistently after each technologic improvement in PCI technique.²¹

This study has a number of limitations. The patients underwent DES several years later than patients underwent BMS and CABG. The non-concurrent patient accrual may have introduced clinical differences between these patient cohorts be-

yond those recorded in the baseline characteristics (Table 1). Any unmeasured differences may have affected the outcomes observed. In particular, we do not have data on the SYNTAX angiographic score, which appears to be a useful predictor of prognosis after PCI, and thus may not have completely controlled for differences in the extent of coronary disease. Lastly, we recognized that results of this study are in disagreement with other registries reported long term outcome with DES and BMS^{20,22} and we don't have an explanation for these discordances. However, the increased rate of death/MI beyond one year observed in ERACI III is accorded with other studies with similar DES designs in complex lesion subsets.^{17,19,23} In agreement, at 3 years of follow up, in SYNTAX trial, DES patients treated with Taxus stents compared to CABG patients had significant higher incidence of cardiac events including raise of cardiac death and MI, and these findings were not observed at the first year of follow up.³ Furthermore, in SYNTAX the subgroup of patients with three vessels disease, incidence of death, MI and the composite of death/MI/stroke were also significantly higher in the PCI group.¹⁹ More over a lack of clinical improvement with first DES designs at late follow up have been also seen in a large registry of PCI and CABG from USA recently published; in that study PCI in patients older than 65 years had significant increase rate of death at 4 years compared to CABG in spite of use of first DES designs in 78% of cases.²⁴ In the past, previous meta-analysis from randomized studies before DES era has shown similar trend in elderly patients,²⁵ thus, these new findings suggested a lack of clinical improvement with DES and strengthen results presented here. Furthermore, and in agreement with us, differences in favor to CABG was not present during the first year of follow up.

Finally, first generation DES were used in this study and introduction of later generation DES might have led to different results as was reflected by recent randomized data^{26,27} which observed a significant lower incidence of cardiac events including cardiac death and MI in those patients treated with "best in class" DES design.

In conclusion, patients included in the ERACI III registry at five years of follow up had similar incidence of MACCE independently which revascularization strategy

was selected for. The results of this study underscore the importance of weighing the reduction in repeat procedures against the potential for increased late risk of death, MI and stroke.

RESUMEN

Comparación de la efectividad a cinco años de seguimiento de los pacientes tratados con stents farmacológicos, stents convencionales y cirugía de revascularización miocárdica: resultado final del estudio ERACI III

Objetivos. Comparar los resultados a cinco años de los pacientes tratados con *stents* liberadores de fármacos (DES), *stents* de metal desnudo (BMS) o cirugía de revascularización miocárdica (CABG).

Antecedentes. Los DES reducen la tasa de revascularización en comparación con el BMS, pero pueden predisponer la *stent* trombosis. Los resultados de los DES en el seguimiento clínico a largo plazo en pacientes complejos en comparación con BMS o CABG no están definidos.

Métodos. Se compararon los resultados a cinco años de 225 pacientes que recibieron primera generación de DES con los de 448 pacientes randomizados en un ensayo previo donde fueron tratados con BMS o CABG. Se utilizó análisis multivariado y el método de *propensity score* para homogeneizar las variables entre los tres grupos.

Resultados. En comparación con los pacientes que recibieron un BMS, los pacientes que recibieron un DES tuvieron similares eventos cardíacos adversos mayores (MACCE), con DES:BMS (cociente de riesgo 0,75, LC: 0,51-1,12), pero mayor mortalidad (cociente de riesgo 1,84, IC: 0,92-3,68 (y menor número de revascularizaciones (cociente de riesgo 0,52, IC 0,31- 0,85 (. En comparación con los pacientes que recibieron CABG, los que recibieron DES no presentaron diferencias significativas en la tasa de eventos cardíacos adversos (p=0,88) o en la mortalidad (p=0,38), pero tuvieron más revascularizaciones (p=0,03).

Conclusiones. El uso de DES de primera generación puede estar asociado a mayor riesgo de eventos cardíacos en pacientes con lesiones complejas.

Palabras clave: enfermedad coronaria, angioplastia coronaria, *stents* liberadores de fármacos, cirugía de revascularización miocárdica, *stent* trombosis.

REFERENCES

1. Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004;364:583-591.
2. Stettler C, Wandel S, Allemann Set al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-948.
3. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent Thrombosis Late After Implantation of First-Generation Drug-Eluting Stents A Cause for Concern. *Circulation*. 2007;115:1440-1455.
4. Lagerqvist B, James SK, Stenstrand U, Lindbäck J, Nilsson T and Wallentin L. for the SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-1019.

5. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-972.
6. Kapur A, Hall RJ, Malik IS et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients: 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:432-440.
7. Farkouh 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.
8. Rodriguez AE, Maree A, Grinfeld L, Fernandez-Pereira C 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.
9. Rodriguez AE, Maree AO, Mieres J et al. Late loss of early benefit from drug-eluting stents when compared with bare-metal stents and coronary artery bypass surgery: 3 years follow-up of the ERACI III registry. *Eur Heart J* 2007;28:2118-2125.
10. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J et al. Argentine randomized study: Coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:51-58.
11. Rodriguez AE, Baldi J, Pereira CF et al. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI III) *J Am Coll Cardiol* 2005;46:582-588.
12. Rodriguez AE, Mieres J, Fernandez-Pereira C et al Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: Insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:205-207.
13. Cutlip DE, WIndecker S, Mehran R et al. Clinical end points in coronary stent trials. A case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-2351.
14. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-168.
15. Ho PM, Peterson ED, Wang L et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008;299:532-539.
16. Pfister M, Brunner-La Rocca HP, Rickenbacher P et al for the BASKET Investigators Long-term benefit–risk balance of drug-eluting vs. bare-metal stents in daily practice: does stent diameter matter? Three-year follow-up of BASKET *Eur Heart J* 2009;40,16-24
17. Caixeta A, Leon MB, Lansky AJ et al 5-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: Insights from a patient-level pooled analysis of 4 randomized trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:894-902.
18. Grube E, Dawkins K, Guagliumi et al, TAXUS VI final 5-year results: A multi-centre, randomised trial comparing polymer-based moderate-release paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent for treatment of long-complex coronary artery lesions. *EuroIntervention* 2009;4:572-577.
19. Kappetein AP, Feldman T, Mack M, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial, 2011; *Eur Heart J* Sep;32(17):2125-34
20. Serruys PW, Onuma Y, Garg S et al ARTS II Investigators. 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*, 2010;55:1093-1101.
21. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911-918.
22. Shishehbor MH, Goel SS, Kapadia SR et al Long-term impact of drug-eluting stents versus bare-metal stents on all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2008;23;52(13):1041-1048
23. Rodriguez AE, Rodriguez-Granillo MA, Antonucci D et al Randomized Comparison of Cost-Saving and Effectiveness of Oral Rapamycin Plus Bare-Metal Stents with Drug-Eluting Stents: Three-Year Outcome from the Randomized Oral Rapamycin in Argentina (ORAR) III Trial; *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011; Nov22.doi:10.1002/ccd.23352 ahead of print.
24. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1110717.
25. 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;373:1190-7.
26. Caixeta A, Lansky AJ, Serruys PW et al. Clinical Follow-Up 3 Years After Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents A Pooled Analysis From the SPIRIT II (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions) and SPIRIT III (A Clinical Evaluation of the Investigational Device XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System [EECSS] in the Treatment of Subjects With De Novo Native Coronary Artery Lesions) Randomized Trials, *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Dec;3(12):1220-8.
27. Claessen BE, Stone GE, Smits PC et al Would SYNTAX have been a positive trial if XIENCE V have been used instead TAXUS? A meta analysis of a first-generation vs a second generation drug-eluting system *Neth Heart J*. 2010 Sept;18(9):451-53

Comparación de la efectividad a cinco años de seguimiento de los pacientes tratados con stents farmacológicos, stents convencionales y cirugía de revascularización miocárdica: resultado final del estudio ERACI III

Boothroyd DM, Mieres JJ, Grinfeld L, Fernández-Pereira C, Rodríguez-Granillo AM, Berrocal D, Palacios IP, O'Neill W, Hlatky M, Rodríguez AE

INTRODUCCIÓN

Abreviaturas	
BMS	stents metálicos desnudos
CABG	cirugía de revascularización coronaria con injerto de bypass
LC	límite de confianza
DES	stent liberador de fármacos
ERACI	Estudio Randomizado argentino Angioplastia coronaria y Cirugía de <i>bypass</i> coronario en la enfermedad de múltiples vasos
MACCE	eventos adversos cardiovasculares mayores
IM	infarto del miocardio
IAM	infarto agudo de miocardio
CVA	accidente cerebrovascular

Los *stents* liberadores de fármacos (DES) han mostrado menores tasas de nuevas revascularizaciones que los *stents* convencionales (BMS) cuando fueron comparados en múltiples ensayos clínicos.^{1,2} Los efectos beneficiosos a largo plazo del DES en comparación con el BMS, en cuanto a eventos cardíacos graves como muerte e infarto de miocardio (IM), han sido menos claros,^{2,3} especialmente en la práctica clínica diaria.⁴ La eficacia comparativa del DES y la cirugía de revascularización coronaria (CABG) es también incierta, ya que solo un ensayo aleatorio de DES y CABG ha comunicado seguimiento a tres años.⁵⁻⁷ El propósito del presente estudio fue comparar a cinco años los resultados clínicos de los pacientes sometidos a implantes de DES en enfermedad de múltiples vasos con los resultados de los pacientes similares que se habían tratado ya sea con BMS o con CABG.

MÉTODOS

ERACI III fue un registro multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado, de pacientes sometidos a implantes de DES para la enfermedad coronaria de múltiples vasos en cinco centros en Argentina.^{8,9} El registro del estudio ERACI III fue diseñado para permitir comparaciones con el anterior ERACI II aleatorizado,^{10,11} que realizó el cotejo entre la implantación de BMS y la cirugía de *bypass* en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos. Los mismos centros que participaron en el estudio aleatorizado ERACI II participaron del registro ERACI III; se utilizaron los mismos crite-

rios de inclusión y exclusión, así como los métodos de recopilación de datos, a fin de facilitar las comparaciones entre los grupos de tratamiento (**Figura 1**).

Los resultados del diseño y principios del registro ERACI III fueron presentados anteriormente.^{8,9} En resumen, los pacientes eran elegibles si tenían síntomas de angina, necesitaban una revascularización coronaria, con una obstrucción significativa de dos o más arterias coronarias (incluyendo el tronco de la coronaria izquierda) con un diámetro de referencia de 2,5 a 4 mm, que fueran susceptibles de completar la revascularización funcional por cualquiera de los métodos de revascularización, intervención coronaria percutánea (PCI) o CABG. Los pacientes eran excluidos si presentaban alguno de los siguientes elementos: enfermedad de un vaso, PCI antes en el último año, CABG en cualquier momento, dos o más oclusiones totales coronarias, fracción de eyección inferior al 35%, historia de la reestenosis *intra*stent, intolerancia al uso a largo plazo del tratamiento dual antiplaquetario, infarto agudo de miocardio (IAM) en las 48 horas, necesidad concomitante de cirugía valvular, cirugía vascular o general, o esperanza de vida limitada. Después de la PCI, en el ERACI III, a los pacientes se les prescribió 75 mg de clopidogrel al día, durante tres meses después de un sirolimus *stent* (Cypher, Johnson & Johnson) o seis meses después de paclitaxel (Taxus, Boston Scientific), y 325 mg de aspirina indefinidamente. Después de la PCI, en el ERACI II, a los pacientes se les prescribió ticlopidina durante un mes y la aspirina de forma indefinida.

El punto final primario del estudio fueron los eventos cardiovasculares mayores adversos (MACCE), compuestos por muerte de cualquier causa, IAM, accidente cerebrovascular (CVA) o necesidad de nueva revascularización (TVR), ya sea con CABG o PCI. El punto final de infarto de miocardio incluyó infartos de miocardio sin onda Q en relación con el procedimiento de revascularización inicial e infartos con onda Q y sin onda Q durante el seguimiento; el diagnóstico de IM requiere un aumento de tres veces en la CK-MB.

Las *stent* trombosis confirmadas y sospechadas fueron adjudicadas como se había descrito antes^{12,13} y que es concordante con la definición^{8,10} de la ARC (*Academic Research Consortium*).

Análisis estadístico

El seguimiento de los resultados clínicos se inició en la fecha de la revascularización y se extendió cinco años. Evento/tasas de supervivencia se calcularon por el método de Kaplan-Meier. Las comparaciones principales fueron entre los pacientes que recibieron un DES en el registro ERACI III y (1) pacientes que fueron randomizados para recibir una BMS en el ensayo ERACI II, y (2) los pacientes que fueron randomizados para recibir una CABG en el ensayo ERACI II. Es decir se compararon DES *vs.* BMS y DES *vs.* CABG. Dos pacientes aleatorizados a *bypass* coronario que no se sometieron a ningún procedimiento de revascularización fueron omitidos, ya que no tuvieron una fecha definida de procedimiento.

Dado que en estas comparaciones de tratamiento no fueron aleatorizadas, se utilizaron métodos estadísticos para ajustar posibles factores de confusión. Se realizaron dos análisis de cada parámetro, incluido el ajuste directo de línea de base de covariables en un modelo de riesgos proporcionales de Cox entre todos los pacientes, y un análisis en un subconjunto para homogeneizar la muestra usando *propensity score*. El análisis mediante *propensity score* se construyó utilizando un modelo logístico en el que el resultado fue la inclusión de los pacientes tratados con DES en el registro ERACI III junto con los pacientes asignados al azar a BMS o a cirugía coronaria en el ensayo ERACI II; estos últimos dos grupos ya estaban homogeneizados entre sí pues sus características clínicas basales fueron equivalentes como resultado de la aleatorización de ese estudio. El modelo logístico incluyó, como predictores independientes, edad, sexo, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo, infarto de miocardio previo, enfermedad de la arteria descendente anterior proximal, EuroSCORE antes de la implantación BMS y síntomas de angina inestable. Se utilizó un algoritmo de coincidencia para identificar los pares de pacientes en que uno de ellos recibió DES y el otro un BMS, que tenían el *propensity score* dentro de 0,05 unidades de la otra. Se utilizó el mismo procedimiento para buscar coincidencia entre los pacientes que recibieron DES y aquellos que se sometieron a cirugía coronaria.

El análisis por intención de tratar de los pacientes del ERACI II, de prueba de datos, incluye todos los pacientes en sus grupos asignados originalmente, hayan o no efectivamente recibido su tratamiento asignado.

RESULTADOS

La población de estudio consistió de 673 pacientes con enfermedad múltiples vasos, de los cuales 448 fueron enrolados entre 1996 y 1998 en el ensayo ERACI II y asignados aleatoriamente a recibir BMS (225 pacientes) o cirugía (223 pacientes), y un adicional de 225 pacientes que fueron incluidos entre los años 2002 y 2004 en el Registro ERACI III y recibieron al menos

un DES. Al inicio del estudio, el grupo DES fue significativamente más añoso, más propenso a padecer hipertensión y tabaquismo, y menos propenso a tener angina inestable y enfermedad de tres vasos (**Tabla 1**).

Uno y tres años de seguimiento

Los resultados de 1 y 3 años de seguimiento de este registro fueron publicados previamente.^{8,10} En resumen, la incidencia de MACCE⁸ al año fue significativamente más baja en la rama ERACI III-DES que en la rama ERACI II-BMS ($p=0,005$) y que en el ERACI II-CABG ($p=0,038$). La incidencia de muerte al año no mostró diferencias entre las ramas ERACI III-DES (3,1%) y ERACI II-BMS (3,1%), aunque fue significativamente más alta en la rama ERACI II-CABG ($p=0,031$). La incidencia de repetición de nuevos procedimientos de revascularización fue significativamente más baja en el ERACI III-DES que en el ERACI II-BMS ($p=0,016$) y similar con la rama quirúrgica del ERACI II (8,8% *vs.* 4,9%, respectivamente; $p=ns$).

A 3 años de evolución, la incidencia de MACCE⁹ fue significativamente más baja en el ERACI III-DES (22,7%) que en el ERACI II-BMS (29,8%; $p=0,015$) debido a una menor tasa de revascularización en el grupo tratado con DES (14,2 *vs.* 24,4%; $p=0,009$). La incidencia de MACCE a 3 años fue similar entre DES y la cirugía de revascularización coronaria. Se observó trombosis del *stent* en el 4,4% de los pacientes tratados con DES.

Resultados a cinco años

A los cinco años, 31 (14%) de los pacientes con DES habían muerto, en comparación con 16 (7%) de los pacientes con BMS y 24 (11%) de los pacientes de CABG. El punto final compuesto de muerte, IM o CVA se produjo en 47 (21%) de los pacientes con DES en comparación con 26 (12%) de los pacientes con BMS y 40 (18%) de los pacientes de CABG. La trombosis del *stent* se documentó en 14 de los pacientes con DES (6,2%), y se clasificó como definida en seis pacientes (2,7%), probable en un paciente (0,4%), y posible en siete pacientes (3,1%).

DES *vs.* BMS

La incidencia de MACCE, a cinco años, fue menor en el grupo ERACI-DES que en el ERACI-BMS, pero la incidencia de muerte y muerte/IM/CVA combinados fue mayor en el grupo ERACI-DES que en el ERACI-BMS (**Figura 2, Tabla 2**). Puesto que la asignación a DES no se realizó al azar, se aplicaron métodos de estadística multivariable para ajustar las diferencias en las características clínicas basales.

En un análisis que incluyó todos los pacientes y ajustado directamente por covariables de referencia, el uso de DES se asoció con un cociente de riesgo de MACCE de 0,75 (LC: 0,51-1,12; $p=0,16$) en comparación con el uso de BMS (**Tabla 3**). La mortalidad por todas las causas arrojó, en la comparación DES:BMS, un co-

ciente de riesgo de 1,84 (LC: 0,92-3,68, $p=0,09$), y el punto final de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, un cociente de riesgo de 1,66 (LC: 0,95-2,88; $p=0,07$). Hubo más muertes no cardíacas entre pacientes con DES (6,7%) que en los pacientes con BMS (1,8%, $p=0,04$). La revascularización fue significativamente menos frecuente después de DES que después de BMS, con un cociente de riesgo de 0,52 (LC: 0,31-0,85; $p=0,0009$).

Se realizó un análisis alternativo que utilizó el *propensity score* para el control de las diferencias entre DES y BMS entre todos los pacientes tratados. En este análisis, excluimos 51 pacientes en el grupo DES que tenían un procedimiento de PCI previo en el que habían recibido un BMS. Pudimos obtener coincidencia en todas las variables en 121 pacientes que recibieron DES con 121 pacientes que recibieron un BMS. Las estimaciones puntuales del cociente de riesgo de la DES:BMS en los pacientes con el *propensity score* fueron en general mayores que las estimaciones puntuales de la población total, aunque con intervalos de confianza más amplios debido a la muestra de menor tamaño (en DES:BMS, cociente de riesgo para MACCE=1,20, LC: 0,75-1,90, $p=0,45$; cociente de riesgo para muerte=2,53, LC: 1,10-5,83, $p=0,03$; y cociente de riesgo para muerte/IM/CVA=3,31, LC: 1,62-6,76, $p=0,001$; **Tabla 3**).

DES vs. CABG

A cinco años, los resultados fueron generalmente similares en los pacientes que recibieron DES y en los pacientes que fueron sometidos a *bypass* coronario (**Figura 2, Tabla 2**). En un modelo multivariable de Cox que incluyó todos los pacientes y de referencia ajustado por factores clínicos, no hubo diferencia significativa en el resultado primario de MACCE entre el DES y CABG. Los pacientes tratados con un DES:CABG tuvieron un cociente de riesgo de 1,03 (LC: 0,67-1,60; $p=0,95$). En la incidencia de muerte y el resultado combinado de muerte/IM/CVA tampoco hubo diferencias significativas entre los pacientes que habían recibido DES en comparación con los pacientes que fueron sometidos a CABG (**Tabla 4**). La revascularización fue significativamente mayor después de la DES que después de la CABG, con un cociente de riesgo de 2,11 (LC: 1,05-4,24; $p=0,038$). Todos los resultados fueron similares en el subgrupo de 230 pacientes de ambos grupos en que fue aplicado el *propensity score* (**Tabla 4**).

DISCUSIÓN

En esta comparación no aleatorizada, los pacientes con enfermedad de múltiples vasos tratados con al menos un *stent* liberador de fármacos tuvieron un riesgo mayor de muerte y eventos cardíacos adversos mayores (la combinación de muerte/IAM/CVA) en el seguimiento a cinco años en comparación con los pacientes tra-

tados con un *stent* convencional, a pesar de una sustancial reducción de la tasa de repetición de procedimientos de revascularización coronaria. Este aumento de riesgo no parece ser explicado por el perfil de riesgo más desfavorable entre los pacientes tratados con DES (**Tabla 1**), ya que el ajuste multivariable estadístico de los factores basales no afectó materialmente a los resultados (**Tabla 3**).

Las razones para el aumento del riesgo de eventos cardíacos entre los pacientes con DES en comparación con los pacientes con BMS no son claras pero varias podrían ser las explicaciones a este hallazgo. A la luz de la actual comprensión de la importancia de la doble terapia antiplaquetaria prolongada después de la implantación de los DES,¹⁵⁻¹⁶ es posible que los pacientes que recibieron un DES en el registro de ERACI III tuvieron que suspender el tratamiento con clopidogrel antes de lo que es ahora es recomendado. Desafortunadamente, no tenemos datos sobre el uso de clopidogrel en el seguimiento en todos los pacientes, así que no pudimos probar esta hipótesis directamente. Alternativamente, la mayor tasa de eventos cardíacos puede ser debida al perfil de riesgo más adverso a la entrada de los pacientes con DES (**Tabla 1**). Aunque hemos aplicado métodos de ajuste multivariable, solo pueden corregirse por factores de confusión medidos, y las diferencias no medidas entre los grupos DES y BMS grupos pueden haber contribuido a la alta tasa de resultados adversos en el grupo DES. Finalmente, es posible que la participación de los pacientes randomizados en el ensayo ERACI II pudiera haber tenido una vigilancia más estrecha y un tratamiento farmacológico más agresivo entre los pacientes que recibieron BMS que entre los pacientes tratados con DES en el registro ERACI III. Los estudios aleatorizados han reportado también un aumento en la incidencia de eventos cardíacos adversos después de un año de seguimiento entre los pacientes que recibieron *stents* liberadores de fármacos de diseño similar al usado en este estudio.¹⁷⁻¹⁹ Los datos agrupados de los ensayos SIRIUS mostraron una mayor tasa de eventos cardíacos graves luego del año y durante los cinco años de seguimiento en pacientes con diabetes que recibieron DES que en pacientes con diabetes que recibieron BMS, a pesar de una menor tasa de reestenosis.¹⁸

Del mismo modo, el estudio SYNTAX ha informado un incremento de riesgo para la muerte, la muerte cardíaca y el infarto de miocardio entre primero, tercer año y cuarto año de seguimiento entre los pacientes que recibieron un *stent* liberador de fármacos,²⁰⁻²¹ diferencias que fueron significativas entre los pacientes con enfermedad de tres vasos coronarios en todos los subgrupos.²⁰ Igualmente, el estudio ORAR III reportó a tres años de seguimiento un incremento en la incidencia del punto combinado de muerte, infarto y accidente cerebrovascular en los pacientes tratados con la primera generación de *stents* liberadores de fármacos.²²

La incidencia de trombosis del *stent* de cualquier causa hallada por nosotros a 5 años, 6,2%, es similar a la comunicada por los estudios SYNTAX y ARTS 2, de 7,4% y 9% a los 5 y 3 años, respectivamente.^{20,23} Igualmente, los pacientes de nuestro estudio que recibieron DES tuvieron una tasa significativamente menor de revascularización repetida del vaso tratado a cinco años que los pacientes que recibieron BMS, y esta reducción es consistente con los resultados informados después de uno a tres años de seguimiento en todos los ensayos aleatorios entre DES y BMS.^{1,2} Esta reducción significativa de repetición de revascularización contrarresta el aumento en los eventos duros en el grupo DES, dando lugar a una incidencia similar de MACCE a los cinco años entre ambos grupos, DES y BMS, aunque los componentes de eventos adversos son diferentes en uno y otro grupo. Esta observación pone de relieve la posible limitación de puntos finales compuestos para el análisis de los resultados en estudios que comparan estrategias de revascularización sobre todo cuando los mecanismos que afectan a los diversos componentes puedan ser diferentes.

De igual manera, a cinco años se encontró poca diferencia entre eventos cardíacos mayores entre DES y CABG, el estudio tuvo poder estadístico limitado para analizar diferencias menores entre ellos, aunque hubo modestas diferencias en la tasa de eventos cardíacos mayores a 5 años a favor de la cirugía (muerte $p=0,09$, **Tabla 4**).

Recientemente pudimos conocer un estudio observacional de gran tamaño, casi 190.000 pacientes con enfermedad de dos y tres vasos coronarios a quienes se les efectuó una angioplastia y/o cirugía coronaria programada. En el seguimiento a cuatro años se observó que la mortalidad por todas las causas fue significativamente mayor en los pacientes tratados con angioplastia casi 7% más que aquellos tratados con cirugía de bypass coronario en el mismo estudio y que es mayor que la que estamos reportando en el ERACI III-DES. Cabe destacar que los pacientes en el mencionado reporte recibieron en la rama angioplastia un 78% de *stents* liberadores de fármacos en la mayoría de los casos de primera generación, ya que el período del registro fue entre los años 2004 y 2008.²⁴ Igualmente que en nuestro registro, estas diferencias a 4 años no se habían visto en el primer año de seguimiento. En el pasado metaanálisis sobre estudios aleatorios entre angioplastia y cirugía coronaria

en pre DES era que habían mostrado una tendencia similar en los pacientes añosos²⁵ aunque el hallazgo de un mayor beneficio aun en pacientes de bajo riesgo clínico es nuevo y conflictivo de interpretar.

Los grandes ensayos aleatorios que comparan el uso de bypass coronario y DES para la enfermedad coronaria de múltiples vasos están en curso,⁵⁻⁷ uno de ellos reportó en el seguimiento a 3 años similares hallazgos en el grupo *stent* liberador de fármacos que este registro.²⁰ Finalmente, la mayor tasa de revascularización repetida después de DES en comparación con CABG que es observada en este estudio confirma los informes recientes de los estudios SYNTAX⁵ y el CARDia.⁶ La mayor tasa de revascularización después de la PCI en comparación con la CABG ha sido consistente a pesar de las sucesivas mejoras tecnológicas en la técnica de PCI²⁴ (balón convencional, BMS y actualmente DES) y puede reflejar una asimetría fundamental en los enfoques quirúrgicos y endovasculares para el tratamiento de la isquemia miocárdica debido a la enfermedad coronaria aterosclerótica.

Limitaciones del estudio

Este estudio tiene varias limitaciones. Los pacientes del grupo de *stents* liberadores de fármacos fueron tratados años más tarde que los pacientes de los grupos sometidos a BMS y *bypass*. Al ser pacientes no contemporáneos se pueden haber introducido diferencias clínicas entre estas cohortes de pacientes más allá de las registradas en las características basales (**Tabla 1**). Cualquier diferencia puede haber afectado los resultados observados. Segundo, los *stents* liberadores de fármacos utilizados fueron todos de la primera generación y actualmente los últimos diseños mostraron una mejoría significativa en la reducción de eventos cardíacos adversos incluyendo muerte e infarto de miocardio.²⁵⁻²⁶ Por último, no tenemos información sobre el tratamiento de drogas o control en los factores de riesgo en cada grupo, por lo que no podemos evaluar los posibles efectos sobre el resultado del estudio.

En conclusión, los pacientes que recibieron un *stent* liberador de fármacos en el Registro ERACI III tuvieron una incidencia mayor a lo esperado de eventos cardíacos en cinco años de seguimiento, incluyendo muerte y el compuesto de muerte, infarto y accidente cerebrovascular

State of the art for the revascularization treatment of the extra cranial internal carotid artery. Carotid angioplasty role in light of randomized trials

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. Pocoví¹

Abstract

Cerebrovascular accidents are the third cause of mortality and the first cause of disability. The atherosclerosis disease of the extracranial internal carotid artery is an important cause of this pathology. Historically, medical treatment and carotid endarterectomy were the classic therapeutical resources for the treatment of carotid stenosis supported by the current guidelines, although in the last decades carotid angioplasty and stenting became a valid option for the management of this disease in selected groups.

The promises of new research and development of new devices reveals that the path for the gold standard treatment is not yet covered.

Key words: carotid stenosis, CVA, endarterectomy, carotid stenting, carotid angioplasty.

EPIDEMIOLOGY

Cerebrovascular Accidents (CVA) are the third cause of mortality (150,000 per year) and the first cause of disability. In U.S.A. occurs one CVA per 45 seconds (800,000 per year), and with 150,000 deaths and three million survivors, it generates expenses for 58,8 billion dollars per year (**Figure 1**). Ischemia is the most frequent etiology (85%) and, of this, the atherosclerotic disease of the extra cra-

nial internal carotid artery (ICA) is the responsible of 25% of the events. About 15 to 20% of all CVA are preceded by a transient ischemic attack (AIT). The risk of suffering a CVA after having an AIT is about 3 to 17%, and if it's related to a carotid stenosis increases 20% (the incidence is higher between the first 15 days). This data clearly shows the magnitude of the problem.¹

RANDOMIZED TRIALS THAT COMPARED MEDICAL TREATMENT AND CAROTID ENDARTERECTOMY

Historically, both medical treatment (MT) and carotid endarterectomy (CEA) were therapeutical resources used to prevent ischemic CVA in patients with atherosclerotic disease in ICA.

1. Jefe de Cardiología Intervencionista, Instituto Alexander Fleming. Jefe de Cardiología Intervencionista, Sanatorio San Lucas. CABA, Rep. Argentina.

✉ Correspondencia: Dr. Antonio Alberto Pocoví | apocovi@gmail.com

TABLE 1. Comparison between American Heart Association (AHA) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines.

	Symptomatics		Asymptomatics
	50-69% stenosis	70-99% stenosis	70-99% stenosis
Endarterectomy	AHA I level B ESC Ila level A	AHA I level A ESC I level A	AHA Ila level A ESC Ila level A
Angioplasty	AHA I level B ESC Iia level B	AHA I level B ESC* Ila level B	AHA I Ib level B ESC I Ib level B

* Patients with high surgical risk.

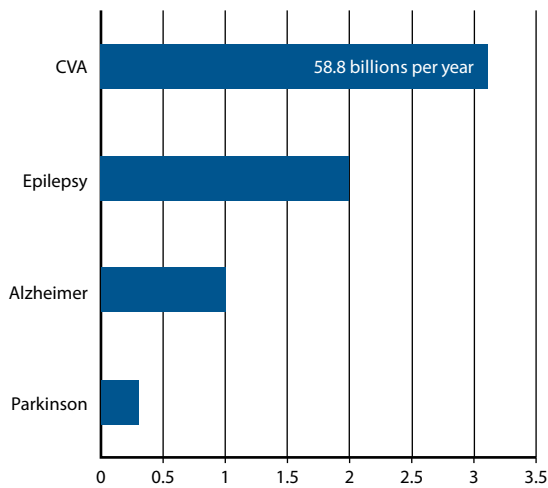


Figure 1. Prevalence of survival patients from different conditions with neurological disability (in millions of persons) and annual costs from CVA survivals.

Asymptomatic carotid stenosis

From the three randomized clinical trials that compared MT and CEA in patient with asymptomatic carotid stenosis, both the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS, 1995)² and the Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST, 2004)³ the rates of CVA and death at five years showed statistically significant differences in favor of CEA (ACAS: MT 11.0% vs. CEA 5.1%; $p=0.004$ and ACST: MT 11.8% vs. CEA 6.4%; $p<0.0001$).

The other trial, the Veteran Administration Carotid Study (VACS, 1993),⁴ with a small sample size did not demonstrate statistically significant differences between MT (9.4%) vs. CEA (4.7%), $p=0.06$, at four years of follow up.

In relation of the three analyzed trials it must be taken in account that since the time they were made MT incorporate a very important arsenal of new drugs, such as statins, ACE inhibitors, ARB, new antiplatelet therapy (Clopidogrel, Prasugrel or Ticagrelor) combined to ASA, which had a strong impact in the prevention of ischemic CVA.

In that way, in the year 2009 Dr. Anne Abbot published in *Stroke* journal a systematic revision and analysis of current literature where she states that the medical treatment is the best intervention for the prevention of CVA in patients with asymptoma-

tic carotid stenosis.⁵ In this paper she analyzed 11 trials (between 1985 and 2007) in Europe, U.S.A., Canada and Australia that included a total of 3724 asymptomatic patients with carotid stenosis and showed that, in the last 25 years, there were a significant decrease in annual rates of ipsilateral CVA and any CVA, attributable to the actual MT alone. This data was also inferior that the one presented in the ACAS study, CEA arm. Thereby there are numbers around 1% for ipsilateral CVA and 2% considering CVA or ipsilateral TIA. Also, this results demonstrated a significant statistically loss of benefit in the surgical treatment since 1980, 1990 and 2001 for the prevention of ipsilateral CVA, ipsilateral CVA/TIA and of any CVA/TIA, respectively. Additionally, MT results much more cost-effective than surgery: 3 to 8 times less expensive for the prevention of CVA, not forgetting that at the same time they are also preventing acute myocardial infarction and peripheral vascular disease.

In spite of this data published by Abbott, there is a sub-group of asymptomatic patients at higher risk of CVA than the overall population. In this sense, Madani recently published in *Stroke* the paper "High-Risk Asymptomatic Carotid Stenosis: Ulceration on 3-D Ultrasound vs. Transcranial Doppler Microemboli", a prospective trial analyzing 253 asymptomatic patients with a carotid stenosis > 60%. They demonstrated that the presence of 3 or more ulcerations in the ultrasound was correlated with a significant higher rate of CVA (18.2% vs. 1.7%). Regarding the presence of microemboli in the transcranial doppler, the relation was about 20% with CVA vs. 1.7% in patients without microemboli.⁶ These patients could clearly have a benefit with the addition of a revascularization procedure to the MT.

Finally, an important point to consider; the loss of adherence to the MT in the "real world" is not a minor issue. It depends on many factors and it is difficult to resolve. Without any doubt, further randomized studies will be needed to analyze this particular population.

Let's see what the guidelines can tell us about this. Actually, MT is considering the first option in asymptomatic patients with < 70% of carotid obstructions. In asymptomatic patients, with a stenosis between 70 and 99%, both American Heart Association (AHA) and European (ESC) guide-

TABLE 2. CAVATAS Trial, 30 days and 1 year major adverse events.

Major Adverse Events (30 days)	CA Group N=251 pts	CE Group N= 253 pts	p value
Death	3%	2%	ns
Disabling Stroke	4%	4%	ns
ns Non-disabling Stroke	4%	4%	ns
ns Death or Disabling Stroke	6%	6%	ns
ns Death or Stroke	10%	10%	ns
ns Cranial Nerves Paralysis	0%	9%	<0.0001
Cervical or Inguinal hematoma	1%	7%	<0.0015
Long Term Outcome	CA Group N=251 pts	CE Group N= 253 pts	p value
Global restenosis at 1 year (US)	18%	5%	<0.001
Death or stroke at 3 years	14%	14%	ns

CA: Carotid Angioplasty; CE: Carotid Endarterectomy; US: Ultrasound.

TABLE 3. SAPHIRE Trial; 30 days and 1 year adverse events.

Major Adverse Events (30 days)	CS Group N=159 pts	CE Group N= 151pts	p value
Death	0.6%	2.0% ns	ns
Stroke	3.1%	3.3%	ns
AMI (Q and non Q)	1.9%	6.6%	0.04
MACE (Death, Stroke and AMI)	4.4%	9.9%	0.06
TIA	3.8%	2.0%	ns
Major bleeding	8.3%	10.6%	ns
Cranial Nerves Lesion	0.0%	5.3%	0.01
Final Endpoint (31 days – 365 days)	CS Group	CE Group	P value
MACE at 30 days + Ipsilateral Stroke or Neurological cause of death	12.2%	20%	0.05

CS: Carotid Stenting; CE: Carotid Endarterectomy; AMI: Acute Myocardial Infarction; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; TIA: Transient Ischemic Attack.

lines^{7,8} established a class IIa, evidence level A for CE (Table 1) and sets that the morbi-mortality for the procedure in asymptomatic patients must be less than 3%.

Symptomatic Carotid Stenosis

Two major important clinical randomized trials compared MT with CE: the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET, 1998)⁹ and the European Carotid Surgery Trial (ECST, 1998).¹⁰ Both trials demonstrated a benefit of CEA compared with MT in the significant reduction of major ipsilateral CVA rates (NASCET: MT 26% vs. CEA 9%; $p<0.001$ and ECST: MT 20.6% vs. CEA 6.8%; $p=0.0001$). Both the American and European guidelines^{7,8} recommend the use of CEA in asymptomatic patients with 70 to 99% carotid stenosis: Class I, evidence level A (Table 1). And for the indication of CEA in symptomatic patients with 50 to 69% of stenosis there are discrepancies: AHA⁷ guidelines shows a class I, evidence level B and for ESC⁸ there is a class IIa, evidence level A (Table 1). In all cases they establish that the morbi-mortality of the procedure in symptomatic patients must be less than 6%.

From the evidence of the analyzed studies arises that the benefit of CEA over MT in relation of major CVA in much more overwhelming in symptomatic patients with carotid stenosis (Figure 2).

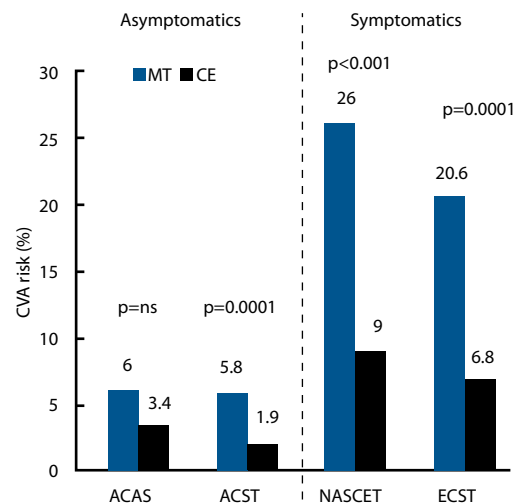


Figure 2. Risk of major cerebrovascular accident (CVA) in symptomatic and asymptomatic patients with Medical Treatment (MT) or Carotid Endarterectomy (EC).

RANDOMIZED TRIALS AND META-ANALYSIS THAT COMPARED ENDARTERECTOMY WITH CAROTID ANGIOPLASTY

As a new therapeutically option, Carotid Angioplasty (CA) was first used more than 15 years ago for the prevention of ischemic CVA.

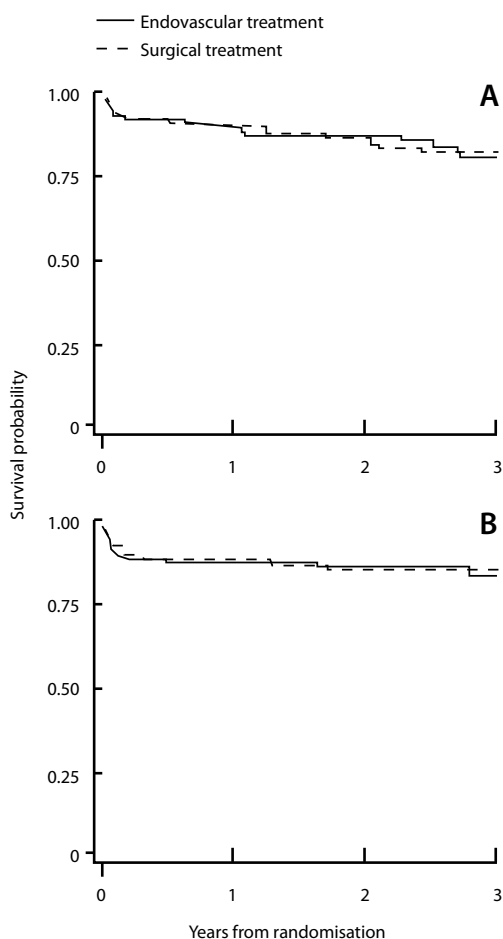


Figure 3. CAVATAS Trial. Three years survival curves of death (A) and cerebrovascular accidents (B).

There are numerous non randomized trials and registries published from important centers and authors with national and international recognized experience as well as several randomized trials that compared CEA with CA.¹¹

The “Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study” (CAVATAS),¹² was the first multi-centric randomized trial (22 centers from Europe, Australia and Canada) that included 504 patients (251 patients for each group) with symptomatic carotid disease. No significant differences were shown between both groups in the combined final end point of death or CVA at 30 days (10%) and 3 years (14%) (**Figure 3 and Table 2**). In the surgical group there was a higher rate of cranial nerves paralysis (CEA 8.7% vs. CA 0%; $p < 0.0001$), as well as hematoma at the puncture site (inguinal or cervical) that required surgery or extended hospitalization (CEA 7% vs. CA 1%; $p < 0.0015$). The restenosis rate at 1 year was assessed by ultrasound and showed to be higher in CA group (18%) than

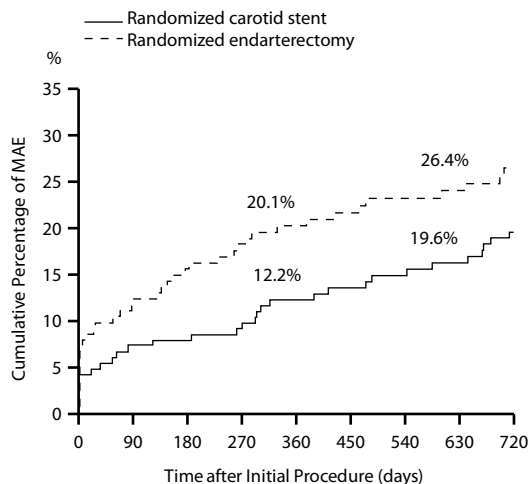


Figure 4. SAPHIRE Trial, Primary end-point at one year of follow-up.

CEA (5%), $p < 0.001$. Notably there was no cerebral protection system used and the rate of stent implantation was only of 26% (**Table 2**).

The “Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy” (SAPHIRE),¹³ was the second multicentric trial (29 centers from USA) that included 334 patients, symptomatic with obstructions $\geq 50\%$ and asymptomatic patients with obstructions $\geq 80\%$, assessed by angiography, with high risk criteria for surgery and they were randomized and assigned to each group. Remarkably, the majority of patients in the study were asymptomatic (CA 70.1% and CEA 72.3%), and together, surgeons and interventionalists should accomplished the minimal standards required by a multidisciplinary committee of the study. The primary end point was death, CVA or acute myocardial infarction (AMI) at 30 days plus ipsilateral CVA or death of neurological cause between 31 days and 1 year, and it was of 11.9% in CA group and 19.9% in CEA group ($p = 0.04$ for non-inferiority and $p = 0.05$ for superiority) (**Figure 4 and Table 3**). The peri-procedural cumulative incidence of death, CVA or AMI (between 30 days) was also lower in the CA group (4.4% vs. 9.9%, $p = 0.06$) (**Table 3**). Nevertheless, the rate of CVA and death were similar in both groups, at 30 days (3.6% vs. 3.1%) as well as at 1 and 3 years, and the difference shown was attributable to the AMI excess in CEA group (6.6% vs. 1.9%, $p = 0.04$) (**Table 3**).

At one year the rate of paralysis of the cranial nerves was higher in the CEA group (5.3% vs. 0%; $p = 0.003$). The results at 3 years of the SAPHIRE trial were published in 2008 with the data of 78% of the patients. The secondary pre-specified final end-point (primary end point plus death or

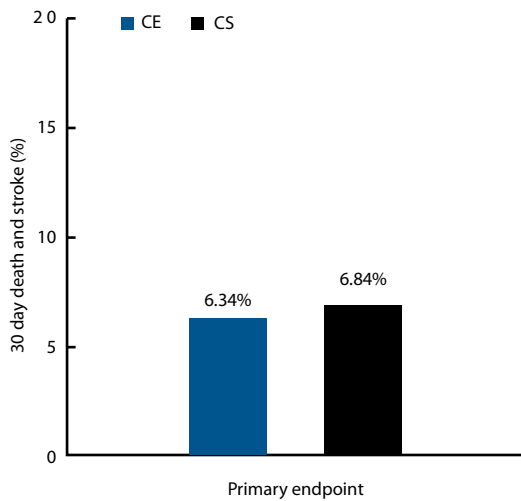


Figure 5. SPACE Trial, death and stroke at 30 days in CE (Carotid Endarterectomy) vs CS (Carotid Stenting) in symptomatic patients.

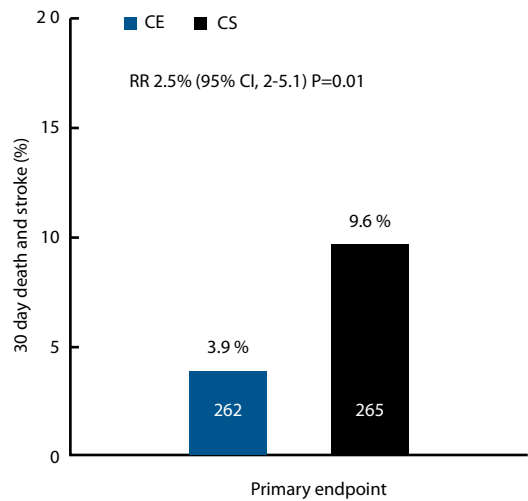


Figure 6. EVA-3S Trial; randomization between CE (Carotid Endarterectomy) vs CS (Carotid Stenting) in symptomatic patients.

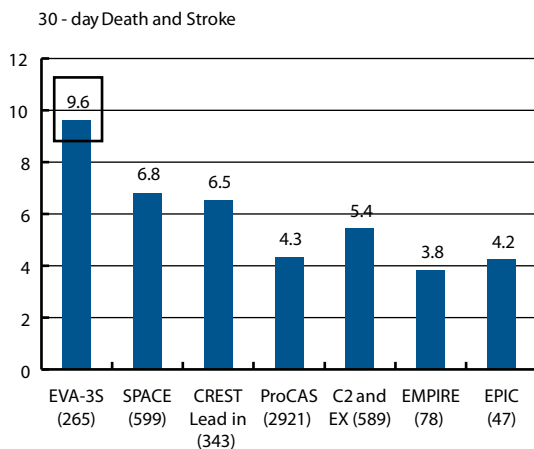


Figure 7. EVA-3S Trial vs. the World: Influence of experience; 30 days death and stroke in carotid stenting.

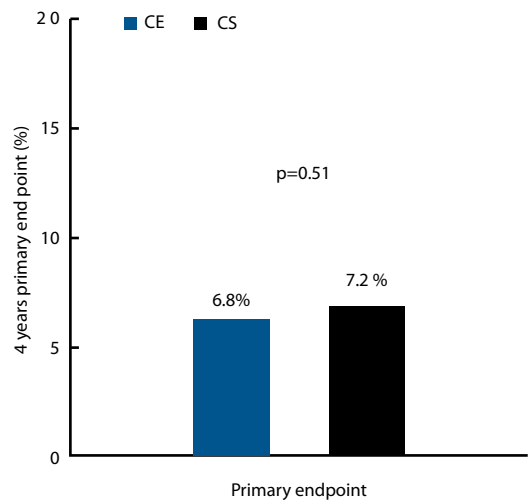


Figure 8. CREST Trial Primary endpoint: Any periprocedural stroke, myocardial infarction, death or postprocedural ipsilateral stroke.

ipsilateral CVA between 1 and 3 years) showed no statistically significant differences (CA 24.6% vs. CEA 26.9%; $p=0.71$).¹⁴

Accordingly to the SAPPHERE trial, FDA approved the use of CA in symptomatic patients with internal carotid stenosis >70% and high surgical risk. The largest randomized, multi-center and non-inferiority trials that compared CA vs. CEA were published in the year 2006. The “Stent-Protected Angioplasty vs. Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients” (SPACE)¹⁵ and the French trial “Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic severe Carotid Stenosis (EVA 3S).¹⁶ The first one was done in 35 centers from Ger-

many, Austria and Switzerland and included 1200 symptomatic patients to either CA (605) vs CE (595) groups. Only 27% of the patients received cerebral protection. The primary end point was ipsilateral CVA (ischemic or hemorrhagic or both) or death of any cause, since randomization to 30 days post procedure, and occurred in 41 patients of CA group (6.84%) and 37 patients from CEA group (6.34%) (Figure 5). The absolute difference between both treatments was of 0.51% ($p=0.09$ for non-inferiority). Nevertheless, the incidence of death, global CVA, non-fatal ipsi-lateral ischemic CVA, disabling CVA and non-fatal ipsi-lateral intra-cerebral bleeding didn't show signi-

TABLE 4. 30 days Results from Metanalysis from 11 randomized trials comparing CE with CA.

	CE Group	CA Group	p value
Death	1.4% (95% CI 0.08-2.1)	1.2% (95% CI: 0.7 – 1.8)	ns
Death or CVA	5.4% (95% CI: 4.0-7.0)	7.3% (95% CI: 4.9-10.1)	0.025
Overall CVA	4. % (95% CI 2.7-6.1)	5. % (95% CI: 3.0-9.2)	0.049
AMI	2.6% (95% CI: 0.4-6.3)	0.9% (95% CI: 0.05-2.9)	0.036
Cranial Nerves Lesion	7.5% (95% CI: 5.8-9.4)	0.45% (95% CI: 0.01-1.0)	<0.001

CE: Carotid Endarterectomy; CA: Carotid Stenting; CVA: Cerebro-Vascular Accident, AMI: Acute Myocardial Infarction.

ificantly differences between treatment groups. In a subgroups analysis of male patients under 75 years old, there were non-significant differences between CA and CEA (absolute risk difference of 0.04% and 0.02%, respectively). In contrast, there were major risk between elderly (3.5%) and women (1.7%) in CA group. Finally, it must be underline that, even though the SPACE trial do not met the end point for non-inferiority of CA compared to CEA, difference between both groups was of only 4 events in almost 600 patients treated in each group.

The French study (EVA 3S) also compared CA vs. CEA in symptomatic patients. They use cerebral protection in 92% of patients from CA group.¹⁶ The primary end-point was the incidence of any CVA or death in the first 30 days after the procedure. It was organized to include 872 patients to reach 80% of statistical power necessary to determine if CA was non-inferior than CEA but was ended prematurely after the inclusion of 527 patients for safety reasons. The rate of CVA and death was 9.6% in CA group and 3.9% in CEA group ($p=0.01$) (Figure 6). There was non-significant differences at 30 days in death (CA 0.8% vs. CEA 1.2%), major CVA (CA 2.7% vs. CEA 0.4%), minor CVA (CA 6.1% vs. CEA 3%) and non-disabling CVA or death (CA 3.4% vs. CEA 1.5%). There was a significant difference in favor of CA in the incidence of cranial nerves paralysis (CA 0.1% vs. CEA 7.7%, $p<0.001$). The main criticism of this study was the poor criteria used in the process of interventionist's selection: 12 CA or at least 35 procedures with stents in supra-aortic trunks, with a minimum of 5 CA. There were centers with their interventionists supervised until the accomplished the necessary training. Opposed to that, the requirements for the vascular surgeons were stricter: At least 25 carotid endarterectomies in the previous year to patient inclusion. It is legitimate to conclude that, being CA an operator dependent procedure, the lack of appropriate training negatively conditioned the outcome of the CA group as we can see in Figure 7. Reinforcing this analysis, if we compared data from the

CA arm of the last two trials (SPACE and EVA 3S), both published in 2006, the cerebral protection used in the first one was of 27% meanwhile in the last it reached 92% and, despite of this the rates of global CVA or death at 30 days was 6.8% in SPACE and 9.6% in EVA 3S. (The higher since CAVATAS trial published in 2001) (Figure 7). In October of 2008 *the Lancet Neurology* published the EVA 3S trial at 4 years (17). The outcomes were influence by the high rate of peri-procedural events of the trial, as the final end point at 4 years included the events from the 30 first days. The incidence of CVA or death in the 30 days after the treatment plus non related to the procedure ipsilateral CVA at 4 years was 11.1% for CA vs 6.2% for the CEA, HR 1.97; $p=0.03$.

The last two major randomized and multicenter trials were published in 2010, the "International Carotid Stenting Study" (ICSS)¹⁸ and the "Stenting vs Endarterectomy for Treatment of Carotid Artery Stenosis" (CREST).¹⁹

The ICSS was done in 50 centers from Europe, Australia, New Zealand and Canada and included 1713 patients with symptomatic carotid stenosis. They used cerebral protection in 72% of patients of CA group. A safety provisional analysis at 120 days composed with the incidence of CVA or AMI at 120 days favored CEA 5.2 vs. CA 8.5% ($p=0.006$). Nevertheless, no significant differences were shown when they consider rate of death or disabling CVA: CEA with 27 events (3.2%) and CA with 34 events (4.0%), $p=0.34$, and the number of disabling CVA was identical. Clearly the effect observed in the safety analysis at 120 days, with an increment of 3% risk in CA group was mainly due to the higher number of non-disabling CVA in this group. The incidence of cranial nerves paralysis was much higher in CEA group (5.28% vs 0.12%; $p<0.0001$) and there were few AMI cases in both groups (CEA 3 vs. CA 4). Finally, the subgroup analysis in this trial did not show risk differences between groups, either in female or patients younger than 70 years old.

The CREST trial was done in 108 centers from USA and 9 from Canada and included 2502 pa-

tients with severe carotid stenosis and 47% of them, asymptomatic.¹⁹ Cerebral protection was used in 96.1% of patients in the CA group. The follow-up median was of 2.5 years and there were non-significant differences at 4 years in the final end-point: global CVA, AMI or death in the peri-procedural period or ipsilateral CVA during the 4 years of follow-up (CA group 7.2% vs. 6.8% in CEA group; $p=0.51$) (**Figure 8**).

As other previous studies, the incidence of global peri-procedural CVA was significantly higher in CA group (4.1% vs. 2.3%; $p=0.01$), due mostly to the higher rate of minor ipsilateral CVA, meanwhile the incidence of AMI was significantly less in CA group (1.1% vs. 2.3%; $p=0.03$). As ICSS and SPACE trials showed, there was also an increment in the risk with CA in elderly patients. On the other hand, CREST trial showed better results in the peri-procedural outcome than all the randomized trials published until now, either in CA or CEA.

At last, in 2010 a meta-analysis that included 11 randomized and control trials (4792 patients) that compared CEA with CA was published (**Table 4**).²⁰ This trial showed that the risk of death and peri-procedural CVA was significantly lower in CEA group (5.4% vs. 7.3%; $p=0.025$) driven by lesser risk of CVA with CEA (4.2% vs. 5.7%; $p=0.049$, respectively) (**Table 4**). However the risk of death (CEA 1.4% vs. CA 1.2%; $p=0.727$) and the composite of death and disabling CVA (CEA 2.9% vs. CA 3.8%; $p=0.09$) did not differ between groups. On the other hand, the risk of peri-procedural AMI and lesion of the cranial nerves was significantly higher in CEA group (2.6% vs. 0.9%; $p=0.036$ and 7.5% vs. 0.45%; $p<0.001$, respectively) (**Table 4**). The mean follow-up (1 to 4 years) didn't show statistically differences in CVA or death ($p=0.314$). The authors concluded that CEA showed superiority over CA at short term, less non-disabling CVA or minor CVA, although that difference disappeared at follow-up. At the same time they underline the excess of peri-procedural AMI and lesion of cranial nerves in CEA group.

NON RANDOMIZED TRIALS, REGISTRIES AND POST MARKETING STUDIES:

In the literature there are a many publications about CA, and even though there are no randomized trials or meta-analysis, they provide interesting data from the "real world". There are single centers or multicentric registries and post market studies.

In 1998, A. Mathur, G. Roubin, et al. published in *Circulation* an important trial about stroke predictors in CA. The "Predictors of Stroke Complica-

ting Carotid Artery Stenting"²¹ included 231 patients with very high risk (71% with severe coronary disease, 39% with bilateral carotid disease, 12% with contralateral carotid occlusion, 39% with previous endarterectomy, 24% with ulcerative plaques and 32% with calcified lesions). Only 14% of the treated patients had eligibility criteria for the NASCET trial and the peri-procedural risk was of 2.7%. The incidence of complications at 30 days was: major stroke 0.7% and minor stroke 6.2%. The independent predictors of stroke were: 1. Advance age ($p=0.006$) and 2. Multiple and long lesions ($p=0.006$).

In the year 2000, M Wholey and cols published "Global Experience in Cervical Carotid Artery Stent Placement",²² an important multicenter survey that included 36 centers from Europe, North and South America and Asia. They reported 5210 procedures in 4757 patients, 5327 stents with a technical success of 98.4% and a low rate of complications at 30 days: global death 1.22%, TIA 2.8%, major CVA 1.5%, minor CVA 2.7% and death plus CVA, 6.3%. At six months the restenosis rate by ultrasound (more than 50% of residual stenosis) was 2.27%.

These two mention trials are only a small sample of the great amount of published trials, non-randomized, and that had been an important support in the field of CA.

As to "post market" studies, they are done in USA and Europe with companies support in an early stage after the beginning of products commercialization; still they have a Clinical Events Adjudication Committee. Since 2004, the FDA approval of different carotid stents and cerebral protection systems were founded based in data from randomized clinical trials and data from research of devices in pre-clinical phases (IDE, "Investigational Device Exemption"); several studies were done under this methodology.

The "Protected carotid stenting in high surgical risk patients (ARCHER)" was a prospective, multicenter and one arm trial that analyzed carotid stenting with cerebral protection in patients with high surgical risk, symptomatics with more than 50% of internal carotid artery obstruction or patients without symptoms and more than 80% of stenosis.²³ The composite primary end-point (death, CVA or AMI in the first 30 days after procedural plus ipsilateral CVA at one year) was 9.6% (less than 14.4% of the control historical comparator of CEA) ($p<0.001$ for non-inferiority). Also the rate of death, CVA or AMI at 30 days was 8.3% meanwhile the rate of death or CVA was 6.9% (from 32 CVA, 23 were minor, and 12 have total recovery according to NIH stroke scale). The revascularization of the culprit lesion (TLR) at 12 and 24 months was of 2.2% and 2.9%.

Finally, the trials CAPTURE,²⁴ EXACT and CAPTURE 2 among others, were “post-market” multicenter trials that contribute with good data about stroke incidence and the relation with variables such as age (> or < of 80 years) and the patient’s clinical status (symptomatic or asymptomatic).

CONCLUSIONS

I would like to conclude remarking the elements that, I consider, are crucial at the time of the election for the best strategy to treat stenosis of the internal carotid artery.

1. For patients with high surgical risk, CA is the method of choice.
2. For the treatment of patients with symptoms and moderate or mild surgical risk the experience and results of the procedural medical team has to be considered. It must take into account that CA demonstrated the same rate of major CVA compared with CEA, but higher non-disabling minor CVA, and that the CEA has higher AMI and cranial nerves lesions.
3. In very elderly patients, CEA has less CVA than CA.
4. The CA should still diminish the rate of peri-procedural events, especially TIA and non-disabling CVA. For this we must work jointly with the industry, sharing our experience to de-

REFERENCES

1. Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):e85-151. Epub 2006 Jan 11.
2. Walker MD, Marler JR, Goldstein Met al Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1995 May 10;273(18):1421-8.
3. Halliday A, Mansfield A, Marro J et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 May 8;363(9420):1491-502.
4. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS et al and the Veterans Affairs Cooperative Study Group Efficacy of Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 1993; 328:221-227.
5. Abbott Anne L. Medical (Nonsurgical) Intervention Alone Is Now Best for Prevention of Stroke Associated With Asymptomatic Severe Carotid Stenosis: Results of a Systematic Review and Analysis. *Stroke*. 2009;40:e573-e583.
6. Madani A, Beletsky V, Tamayo A, Munoz C, Spence JD. High-Risk Asymptomatic Carotid Stenosis: Ulceration on 3-D Ultrasound vs. Transcranial Doppler Microemboli. *Neurology*. 2011;77:744-750.
7. Brott TG, Halperin JL, Abbara S et al. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS. Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease *Circulation* 2011, 124:e54-e130.
8. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *European Heart Journal* (2011) 32, 2851–2906.
9. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998 Nov 12; 339(20):1415-25.

velop newer and better devices that could help us to improve the safety and efficacy of our procedures (catheters, guides, stents, protection systems, and others)

RESUMEN

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

Los accidentes cerebrovasculares son la tercera causa de mortalidad y la primera causa de incapacidad. La enfermedad aterosclerótica de la arteria carótida interna extracraneal es una importante causa de esta patología. Históricamente, tanto el tratamiento médico como la endarterectomía carotídea son los recursos terapéuticos clásicos para el tratamiento de la estenosis carotídea basándose en las guías actuales, aunque en las últimas décadas la angioplastia carotídea y el uso de stent se ha transformado en una opción válida para el manejo de esta enfermedad en subgrupos específicos. Las promesas de nuevas investigaciones y el desarrollo de nuevos dispositivos muestran que el camino hacia el *gold standard* para el tratamiento de esta enfermedad no está todavía terminado.

Palabras clave: estenosis carotídea, CVA, endarterectomía, stent carotídeo, angioplastia carotídea.

10. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998 May 9; 351(9113):1379-87.
11. Rodríguez AE, Fernández M, Peyregne E et al. Non Surgical Revascularization of Carotid Arteries. Role of PTA. *Journal of Am Coll Cardiol* 1995, 796-1.
12. Cavatas investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001 Jun 2;357(9270):1729-37.
13. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al. Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2004; 351:1493-1501
14. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P et al. Long-Term Results of Carotid Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 358:1572-1578.
15. Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006 Oct 7;368(9543):1239-47.
16. as JL, Chatellier G, Beyssen B et al. for the EVA-3S Investigators. M Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355:1660-1671.
17. Mas JL, Trinquart L, Leys D et al. for the EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA 3S) trial: results up to 4 years from a randomized, multicentre trial. *The Lancet Neurol* 2008; 7:885-92.
18. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Mar 20;375(9719):985-97.

19. Brott TG, Hobson II RW, Howard G et al. for the CREST Investigators. Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363:11-23.
20. Meier P, Knapp G, Tamhane U et al. Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *BMJ*. 2010; Feb 12;340:c467.
21. Athur A, Roubin GS et al. Predictors of Stroke Complicating Carotid M. Artery Stenting. *Circulation* 1998;97:1239-1245.
22. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, Roubin GS et al. Global Experience in Cervical Carotid Artery Stent Placement. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2000; 50:160-167.
23. Gray WA, Hopkins N, Yadav S et al. Protected carotid stenting in high-surgical-risk patients: The ARChER results. *J Vasc Surg* 2006;44:258-69.
24. ray WA, Yadav S, Verta P et al. The CAPTURE Registry: Predictors G of Carotid Artery Stenting With Embolic Protection for High Surgical Risk Patients in the Early Post-Appr

Translated by: A. Matías Rodríguez-Granillo.

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 extracraneana (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 fácil 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 americanas² como europeas³ 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 AHA² es **clase I, nivel de evidencia B**, y para la ESC³ 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%, respectivamente; $p < 0,001$). 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 Patients at High Risk for Endarterectomy* (SAPPHIRE)¹¹ fue el segundo estudio multicéntrico (29 centros de EE.UU.) que incluyó 334 p sintomáticos con obstrucciones $\geq 50\%$ y asintomáticos con obstrucciones $\geq 80\%$ (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 (**Figura 7**), 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 SAPHIRE 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 SAPHIRE, 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 estudio 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 enrolló 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 Zelanda 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%; ($p=0,006$) (Figura 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 (**Tabla 7**).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 estu-

dio 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 importantes 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 expe-

riencia 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 discapacitante, 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.

Virtual reality simulators in endovascular interventions

Simuladores de la realidad virtual en intervenciones endovasculares

Ernesto Marcelo Torresani¹

Abstract

It's estimated that about half of the adverse events occurred in the medical practice are due to medical errors that could have been prevented.

In procedures requiring practical training one of the foreseeable causes of these errors are tactics or techniques incorrectly employed.

Even though the possibility exists of performing training with animals or cadavers, this strategy might have ethical considerations or serious difficulties for reproducing all possible situations.

In the process of acquisition of psychomotor abilities as to perform complex manual tasks like those involved in the accomplishment of endovascular interventions, after its comprehension is mandatory its integration and automation thus acquiring a relevant role the VR simulators.

The simulation (typically used in pilots training) is a way of getting experience in situations that otherwise could be dangerous for oneself or the others.

In this manner and aiming to be more realistic, many of the complications that might happen in real life, can be reproduced in virtual labs. Numerous are the benefits of this methodology that allows professional training in unusual or complex situations, enhancing diagnostic and therapeutic efficiency.

With this novel system the interventionalist refines his/her technique rehearsing complex procedures several times yet without the potential risk of managing a real patient. Many interventions with a great variety of clinical situations can be practiced handling real instruments such as guide wires, catheters, balloons, stents, embolic protection devices, etc.

The system has been evolving steadily in the last years having been incorporated both in basic training in the early stages of medical residencies and as a mean of improvement for the experts, simulating specific cases with the objective of optimizing complex procedures and ultimately in the certification and recertification of specialists.

I believe we should do everything possible as to incorporate this technology in the formation of our physicians

Palabras clave: *simulators, virtual reality, skills learning, endovascular interventions, medical errors.*

INTRODUCTION

In two large studies, one of them carried out in Colorado and Utah and the other in New York, it

was observed an adverse event occurrence of 2.9 % and 3.7 % of admissions.

These events derived in deaths in 6.6 % of the Colorado and Utah hospitals and in 13.6 % of the New York ones. In both studies half of the events were secondary to medical errors that could have been prevented.

If these figures were extrapolated to the 33.6 million U. S. hospital admissions in 1997, one could infer that between 44,000 (Colorado and Utah study) and 98,000 (New York study) people would have died that year as a result of medical errors.

1. 1. Hemodynamics, General Angiography and Endovascular Therapy Unit. Sanatorio Modelo Quilmes. (1879) Andrés Baranda 282, Quilmes, Buenos Aires, Argentina.

✉ Correspondencia: etorresani@intramed.net



Figure 1. Radial puncture simulator.⁶

At the same time 43,458 deaths were registered due to car crashes, 42,297 due to breast cancer and 16,516 due to AIDS.¹ These shocking figures lead us to rethink about how could we avoid such errors by its prevention. We could define “error” (from Latin: *errorem*) as a wrong or mistaken action.²

In those procedures that require practical training for its performance, one of the causes of these foreseeable errors are tactics and/or techniques wrongly applied. Since long ago the physicians were trained by means of experimental surgery in animals in order to learn suture techniques or tissue anastomoses, before doing it in humans. One bowel, arterial or venous anastomosis has first to be learnt in non-stressing conditions so that it can be repeated and corrected without undesired consequences for people.³

Nonetheless, this learning strategy could have ethic implications on one side and impossibility of reproduction of all possible human situations on the other.

In the last 15 years we have witnessed an impressive development of informatics, expanding uninterruptedly to all human areas.

Incorporation of simulators for medical training is today a reality that is enhancing year after year.

ABOUT LEARNING

We could define “learning” as a relatively permanent behavioral change that occurs as the result of practice.⁴ It can be classified in three domains, being them:

- a. Cognitive or intellectual: comprises intellectual skills and capabilities, including memory and knowledge evocation (verbal information, concepts, principles or generalizations, problem resolution, critical thinking).
- b. Psychomotor: manual abilities or any act requiring neuromuscular coordination (skills).
- c. Affective: interests, attitudes and values (attitudes).

Even though all of we act involving the three domains in all our actions, circumstantial predominance of any of them can be useful with pedagogical purposes.

An individual learns: a) spoken information, b) concepts, c) principles, d) problem resolution, e) critical thinking, f) psychomotor skills and g) attitudes.

While achieving psychomotor skills there exist three moments: 1) acquisition, 2) fixation and 3) perfecting, having practice and demonstrations a key role.

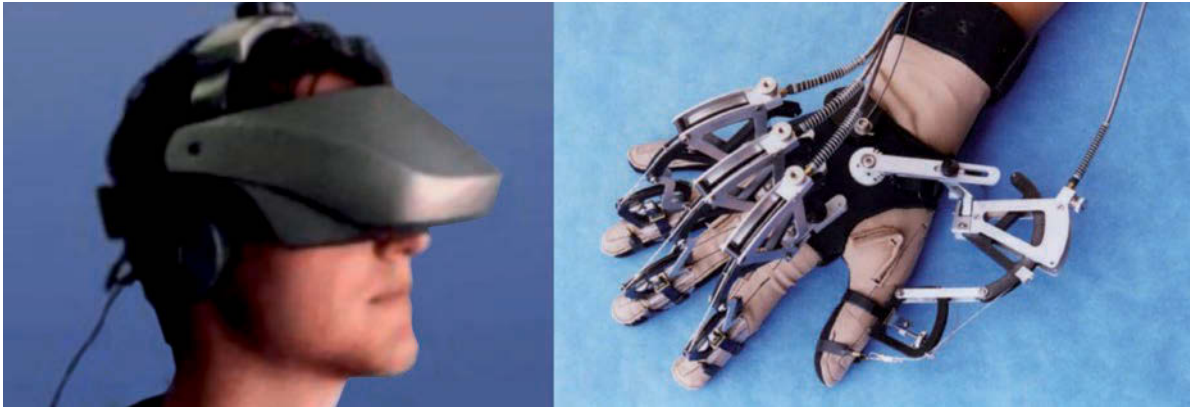


Figure 2. Devices utilized in virtual reality.



Figure 3. Simulator utilized in Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.⁹

Table 1. Fitts-Posner's three-stage model of acquisition of motor abilities.

Stage	Goal	Activity	Performance
Cognition	Understand the task	Explanation, demonstration	Erratic, distinct steps
Integration	Comprehend and perform mechanics	Deliberate practice, feedback	More fluid with fewer interruptions
Automation	Perform the task with speed, efficiency and precision	Automated performance requiring little reasoning for refining	Continuous, fluid, adaptive

Table 1 summarizes the Fitts-Posner's three-stage theory of acquisition of motor abilities related with skills.⁵

For the performance of complex handwork such as that required for surgical interventions it's necessary not only to understand the task to handle but also its integration and automation. Is in this scenario where simulators emerge with a relevant role.

SIMULATORS

For the teaching/learning of these skills 5 simulator types are available, being them (**Table 2**)⁵: a) bench models, b) live animals, c) cadavers, d) human performance simulators, e) virtual reality simulators. Each of them has its advantages and disadvantages.

The bench models in endovascular areas have generally been made of transparent glass or plastic tubes mimicking the difficulties faced throughout the vessels and with the devices to be implanted, allowing visualization of maneuvers due to its transparency.

They are basically useful as to have an idea of the maneuvers and especially the way of operation of the devices to utilize or to implant. They are very simple and don't allow training or performance improvement.

Live animals have been used for ages for the learning and practice of surgical skills⁽³⁾, although its use is problematic due to ethic considerations, high costs and the need of institutional facilities.⁵

Human cadavers are much closer to the real-world and have also been used with this purpose, neverthe-

Table 2. Simulator types available.

Simulator	Advantages	Disadvantages	Best use
Bench models	Cheap, portable, reusable, minimum risks	Low fidelity, scholars acceptance, very basic tasks, no surgeries.	Basic skills for novices, discreet abilities
Live animals	High fidelity, availability. Haemostasis and even a complete surgery can be practiced	Cost, specialized facilities and personnel, ethical concerns, single use, anatomic differences	Advanced knowledge of the procedure, procedures in which blood flow is important, dissection skills.
Cadavers	High fidelity, only current real anatomy simulator, a WHOLE surgery can be practiced	Cost, availability, single use, risk of infection, tissue alterations	Advanced knowledge of the procedure, dissection skills, continuous medical education
Of human performance	Reusable, high fidelity, data storage, interactivity	Cost, maintenance, inactivity time, limited technical applications	Team creation, crisis management
Surgical / Virtual reality	Reusable, data storage, minimum configuration time	Cost, maintenance, inactivity time, limited technical applications, scholars acceptance; the three dimensions are not well simulated	Basic laparoscopic skills, abilities in endoscopic and percutaneous procedures.

less and despite being very useful for practicing dissections, sutures and so forth, also have high costs and a very limited availability. On the other hand in the endovascular field its utility is limited because of a different compliance of the tissues.⁵

In the area of human performance simulators many situations can be represented. They are frequently used in CPR training. Mannequins are utilized in which external cardiac massage and endotracheal intubation can be performed. Usually there is also a monitor that mimics different arrhythmias.

In the endovascular field they are utilized for practicing arterial puncture.

Figure 1 shows a simulator of this sort used for radial puncture training, built with plastic tubes connected to a pumping system that by air injection simulates the pulse wave.

The latest devices are the virtual reality (VR) simulators. We could define virtual reality⁷ as a computerized tridimensional interactive simulation in which the user feels immerse in an artificial ambience and perceives it as a real one because of sensorial stimuli.

Such systems are described as immersive, semi-immersive and non-immersive, according to the position of the user in relation to the stimulation.

In the immersive systems many devices are placed in the user's head, eyes, hands, etc. (**Figure 2**) that will stimulate different sensorial organs giving the sensation of being inside a new ambience; this is what we've seen in many sci-fi movies that evidently are no longer that.

The simulators used in endovascular procedures are built on a mannequin to which is added an inlet device that mimics femoral and/or radial puncture (as the above described), through which the catheters will be inserted.

The system⁸ is equipped with a built-in haptic unit, a computer, 2 or 3 monitors and controls of table movements, fluoroscopy, dye injection, balloon inflation, stent deployment, etc. (**Figure 3**) depending on which procedures they were designed for.

Haptic strictly speaking means anything and everything related with contact, especially when it is actively used.

This word is not included in the Royal Spanish Academy dictionary and it comes from the Greek *háptō*

(to touch, relative to tact). Nevertheless many theorists such as Herbert Read have expanded the meaning of the word "haptic" so that by default they allude with it to all non-visual and non-audible sensations that an individual experiments.

Haptic devices provide strength feedback to those interacting with virtual or remote environments. Such devices transfer sensation of presence to the operator.

They are currently available for angiography (neck and cerebral vessels, arms, legs, coronary and splanchnic arteries, aorta), angioplasties of several territories, embolization procedures, percutaneous valve implant, etc.

FLIGHT SIMULATORS

It's widely acknowledged the importance of flight simulators for pilots in training. In the beginning of aviation, flying skills were transmitted from one pilot to the other.¹⁰ During World War I the U.S. built a great amount of two-seat training-planes but they spent a lot of time and money so that became impractical.

It was Edwin Albert Link (1904-1981) who developed in 1929 the first flight simulator that was marketed under the name of "Blue Box" or "Link Trainer".

He had gotten his license as a pilot in 1927 after many years of training. Gathering the experience acquired as a pilot and working jointly with his father in an organ and piano factory, he developed the first flight simulator.

The device applied the technology used in the construction of automatic musical instruments that consists of bellows that inflate and deflate different parts, thus resembling the different movements in a plane.

In 1930 he organized a flying school named "Link Flying School" in Binghamton (New York). In 1933 he added the instruments available at that time in planes, achieving a much more sophisticated set.

However the simulator didn't raise much interest until 1934, when the U.S. Air Force took in charge the air mail service responding to a fraud occurred in the private companies that delivered it.

A high number of accidents with casualties and losses of planes had occurred, probably due to the high demand



Figure 4. Advertisement promoting the Link Trainer (1940). Roberson Museum and Science Center, Binghamton, New York.

and the difficulties faced at that time with nocturnal flights or bad weather. The Air Force then became interested in the flight simulator (“Link Trainer”), ordering the construction of 6 units as to improve pilot’s abilities. The great booming though occurred during World War II when 10,000 “Blue Box Training” were used to improve the safety and to shorten the period of training of 500,000 pilots.

Simulators were initially used as a training step and progressively gave the chance to expert pilots to improve their skills. Simulators are today an integral part in pilot’s training being also utilized in other fields including astronauts training.

VR SIMULATORS IN MEDICINE

In 1991 Satava¹¹⁻¹³ proposed the use of simulators as a valuable teaching tool for the training of surgeons. However the development was initially slow probably due to skepticism of the medical community and to the lack of solid scientific evidence demonstrating their utility.

In 2002, in the Department of Surgery of the Yale University School of Medicine, it was performed the first study¹⁴ that demonstrated the transference to the operating room of the technical formation acquired by means of VR devices.

Sixteen surgical residents PGY 1 to 4 (11 men and 5 women) were randomly assigned to VR training plus

a standard educational program appropriate to the year of residence or to a control group that only received standard formation. Participants were stratified by their year of residence. The surgeries were supervised by experienced surgeons blinded to the resident’s training status and recorded for a later analysis.

In this study it was observed that:

- Gallbladder dissection was 29 % faster for VR-trained residents.
- Non-VR-trained residents were 9 times more likely to transiently fail to make progress ($p < 0.007$) and 5 times more likely to injure the gallbladder or burn non-target tissue ($p < 0.04$).
- Mean errors were 6 times less likely to occur in the VR-trained group (1.19 vs. 7.38 errors per case; $p < 0.008$).

It was concluded thus that the use of VR surgical simulation significantly improved the operating room performance of residents during laparoscopic cholecystectomy, establishing the background for more sophisticated uses of this method in assessment, training, error reduction and certification of surgeons.

These concepts were later validated by another study conducted by Grantcharov TP et al.¹⁵ who observed that while performing a laparoscopic cholecystectomy, those previously VR-trained:

- a. Completed the procedure significantly faster than the control group ($p=0.021$).
- b. With less errors ($p=0.003$).
- c. With less movements ($p=0.003$) according with pre-specified scores.

In this way were established the basis for the utilization of this technology in skills' teaching.

VR simulators in endovascular procedures

In 2004 the U. S. Food and Drug Administration accepted¹⁶ VR simulation as a useful tool during the period of training for the performance of carotid angioplasties and compromised manufacturers of carotid angioplasty systems to train proctors so as to teach physicians and students using a progressive level approach.

That very year this initiative was also backed up by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, the Society for Vascular Medicine and Biology and the Society for Vascular Surgery, that jointly represent most of U. S. interventionalists performing carotid angioplasties.

On the other hand, in Europe was created the European Virtual Reality Endovascular Team (EVEREST)¹⁷ in which something similar happened, with the participation of Vascular Surgeons, Radiologists and Interventional Cardiologists.

The idea of utilizing this technology in the accreditation and/or recertification of certain skills is rapidly growing.

In a study¹⁸ of performance on a carotid stenting simulator that compared a group of experts with a group of novices, it was observed that both groups enhanced their performances but that the novices were the most benefited.

Another study¹⁹ demonstrated that simulation permits a structured evaluation of abilities in the endovascular field and correlates well with prior experience. Thereby it was concluded that simulators might prove useful in determining procedural competency and credentialing standards for endovascular surgeons.

In a recent publication²⁰ it was established that for the recertification in Interventional Cardiology in the U. S., even though the successful completion of a simulation session (3 h of VR training plus self-testing) is not yet a mandatory step, it provides 20 out of 100 credits required. A key role would be to count on it for the previous rehearsal of a particular case.

With all the information provided by magnetic resonance and/or computerized tomography²¹⁻²³ incorporated into the simulator in DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) format, it can be recreated the vascular anatomy of a given patient and can be rehearsed the appropriate maneuvers to handle it.

Lastly, several companies that market products (catheters, wires, stents, valves, etc) also recur to simulators as to show them efficiently.

VR simulators in our community

The Argentine subsidiary of Cordis Corporation has introduced a VR simulator manufactured by Mentic Medical Simulators.

It's housed in the Argentine College of Interventional Cardioangiology (ACIC) headquarters (2,146 Via-monte St. – 6th floor – Buenos Aires City).

This virtual lab includes a monitor that simulates so truly the environment of a cath lab that it appears as a real procedure. Last generation mannequins jointly with informatic and electronic devices make the trainees feel during the procedure all the sensations that they would perceive in a real case.

The procedure is followed in the first monitor where a "map" of the anatomy is displayed by X-ray simulation. In the second monitor instead, another very realistic fluoroscopic image is displayed, that serves as a guide during the intervention. When the session ends, a report appears in the monitor with an evaluation of the user's abilities. This report assigns a score to the procedure based upon the time consumed for performing the intervention and its level of complexity.

We have also counted intermittently with a similar simulator by Terumo that allows accomplishment of diagnostic and therapeutic coronary procedures by radial access.

It should be mentioned at last that some companies have temporarily moved their simulators for its utilization during training courses or demonstrations in courses and/or congresses, with software for percutaneous aortic valve implant, embolizations, percutaneous aortic endoprosthesis implant, etc.

DISCUSSION

In the process of acquisition of psychomotor abilities to perform complex manual tasks like those involved in the accomplishment of endovascular interventions, after its comprehension is mandatory its integration and automation thus acquiring a relevant role the VR simulators.

Simulation (typically used in pilots training) is a way of getting experience in situations that otherwise could be dangerous for oneself or the others.

In this manner and aiming to be more realistic, many of the complications that might happen in real life, can be reproduced in virtual labs. Numerous are the benefits of this methodology that allows professional training in unusual or complex situations, enhancing diagnostic and therapeutic efficiency.

With this novel system the interventionist refines his/her technique rehearsing complex procedures several times yet without the potential risk of managing a real patient. Many interventions with a great variety of clinical situations can be practiced handling real instruments such as guide wires, catheters, balloons, stents, embolic protection devices, etc.

The system has been evolving steadily in the last years having been incorporated both in basic training in the early stages of medical residencies and as a mean of improvement for the experts by simulation of specific cases with the objective of optimizing complex procedures and ultimately in the certification and recertification of specialists.

It's an expensive technology: a basic equipment costs up to U\$S 100.000. Besides, as in every informatic system, it's necessary its regular upgrade thus increasing even more the cost of maintenance.

Nonetheless by permitting learning, perfecting, maintenance of abilities, accreditation and recertification it's a system that has come to stay.

I believe we should do everything possible as to incorporate this technology in the formation of our physicians.

CONCLUSIONS

It's estimated that about half of the adverse events occurred in the medical practice are due to medical errors that could have been prevented.

In procedures requiring practical training one of the foreseeable causes of these errors are tactics or techniques incorrectly employed.

Even though the possibility exists of performing training with animals or cadavers, this strategy might have ethical considerations or serious difficulties for reproducing all possible situations.

In the last 15 years we have witnessed an impressive development in the field of informatics, ceaseless expanding throughout all human areas and tasks.

The incorporation of VR simulation in Medicine is today a quickly evolving reality, having been incorporated both in basic training and as a mean of improvement for the experts, simulating specific cases with the objective of optimizing complex procedures and ultimately in the certification and recertification of specialists.

No doubt this is a technology that has come to stay.

RESUMEN

Simuladores de la realidad virtual en intervenciones endovasculares

Se estima que alrededor de la mitad de los eventos adversos ocurridos durante la práctica médica son secundarios a errores médicos que podrían haberse preveni-

do. En procedimientos que requieren entrenamiento práctico, una de las causas previsible de estas acciones son tácticas y/o técnicas mal empleadas.

Si bien existe la posibilidad de hacer algún tipo de entrenamiento con animales y/o cadáveres, esta estrategia puede tener connotaciones éticas y/o serias dificultades para reproducir todas las situaciones posibles.

En el aprendizaje de las destrezas psicomotoras para poder efectuar tareas manuales complejas como las relacionadas con la realización de procedimientos endovasculares, luego de comprender la tarea a llevar a cabo es necesario poder lograr su integración y automatización, tomando así un rol relevante los simuladores de la realidad virtual.

La simulación (utilizada típicamente en entrenamiento de aviadores) es un medio para adquirir experiencia en situaciones que de otro modo serían arriesgadas para uno o para terceros. De este modo, para dar más realismo, muchas de las complicaciones que se darían en la realidad podrán producirse con los simuladores del laboratorio virtual. Los beneficios de esta metodología son muy numerosos ya que permite al profesional entrenar en situaciones poco comunes o complejas, lo cual mejora la eficacia en los diagnósticos y tratamientos.

Con este novedoso sistema el intervencionista perfecciona su técnica, ya que puede realizar repetidas veces procedimientos complejos sin el riesgo que supondría hacerlo con un paciente real; así, es posible practicar intervenciones con una gran variedad de casos clínicos, utilizando instrumentos reales como guías, catéteres, balones, *stents*, sistemas de protección embólica, etc.

El sistema ha adquirido un desarrollo creciente en los últimos años; se incorpora tanto en el entrenamiento básico en las primeras etapas de formación en las residencias médicas, como medio de perfeccionamiento para los más expertos, para simular casos puntuales con el objeto de optimizar procedimientos complejos y últimamente en la certificación y recertificación de especialistas.

Creo que debiéramos hacer todo lo posible para involucrar esta tecnología en la formación de nuestros médicos.

Palabras clave: simuladores, realidad virtual, aprendizaje de destrezas, intervenciones endovasculares, errores médicos.

REFERENCES

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, Editors; Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. National Academy Press, Washington, D.C., 1999.
2. El Pequeño Larousse Ilustrado, Buenos Aires, Ediciones Larousse, 1996.
3. González Hermoso F. Errores médicos o desviaciones en la práctica asistencial diaria. *Cir Esp* 2001;69(6):591-603.
4. Galli A, Castro C. Programa de Formación de Formadores en Ciencias de la Salud. Volumen I. Módulo 1: Los Procesos de Enseñar y Aprender. Asociación de Amigos de la Facultad de Medicina, Buenos Aires, La Prensa Médica Argentina, 1999.
5. Reznick RK, MacRae H. Teaching surgical skills-changes in the wind. *N Engl J Med* 2006;355:2664-9.

6. <http://www.kyotokagaku.com/products/detail01/m99.html>
7. Beutel J, Kim Y, Hori SC. Medical Imaging. Volume 3. Display and PACS. 2000. The Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers. Chapter 2. Virtual Reality and Clinical Applications. pp. 67-102. <http://books.google.com.ar/books?id=HQ2qiJd6FgEC&lpg=PA69&ots=eHKM8fpCjE&dq=medical%20virtual%20reality%20definition&pg=PA69#v=onepage&q=medical%20virtual%20reality%20definition&f=false>
8. Duncan JR, Glaiberman CB. Analysis of Simulated Angiographic Procedures: Part 1. Capture and Presentation of Audio and Video Recordings. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1979-1989.
9. <http://medphysrv1.medma.uni-heidelberg.de/>
10. Roberson Museum and Science Center, Binghamton, New York. "The Link Flight Trainer. A Historic Mechanical Engineering Landmark". June 10, 2000. <http://files.asme.org/ASMEORG/Communities/History/Landmarks/5585.pdf>
11. Satava RM. Virtual reality surgical simulator. The first steps. *Surg Endosc* 1993; 7(3):203-5.
12. Gallagher AG, Ritter EM, Champion H, Higgins G, Fried MP, Moses G, Smith CD and Satava RM. Virtual Reality Simulation for the OR. Proficiency-Based Training as a Paradigm Shift in Surgical Skills Training. *Ann Surg* 2005;241:364-372.
13. Gallagher AG, Cates Ch U. Virtual reality training for the operating room and cardiac catheterization laboratory. *Lancet* 2004;364:1538-40.
14. Seymour NE, Gallagher AG, Roman SA, O'Brien MK, Bansal VK, Andersen DK, Satava RM. Virtual Reality Training Improves Operating Room Performance. Results of a Randomized, Double-Blinded Study. *Ann Surg* 2002; 236 (4):458-464.
15. Grantcharov TP, Kristiansen VB, Bendix J, Bardram L, Rosenberg J, Funch-Jensen P. Randomized clinical trial of virtual reality simulation for laparoscopic skills training. *Br J Surg* 2004;91(2):146-150.
16. Gallagher AG, Cates Ch U. Approval of Virtual Reality Training for Carotid Stenting. What This Means for Procedural-Based Medicine. *JAMA* 2004;292(24):3024-3026.
17. Van Herzele I, Aggarwal R. Virtual Reality Simulation in the Endovascular Field. *US Cardiology* 2008;5(1):41-5.
18. Hsu JH, Younan D, Pandalai S, Gillespie BT, Jain RA, Schippert DW, Narins CR, Khanna A, Surowiec SM, Davies MG, Shortell CK, Rhodes JM, Waldman DL, Green RM, Illig KA. Use of computer simulation for determining endovascular skill levels in a carotid stenting model. *J Vasc Surg* 2004;40:1118-25.
19. Tedesco MM, Pak JJ, Harris Jr EJ, Krummel TM, Dalman RL, Lee JT. Simulation-based endovascular skills assessment. The future of credentialing? *J Vasc Surg* 2008;(47)1008-14.
20. Dangas GD, Popma JJ. Recertification in Interventional Cardiology. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008;(1) 332-334.
21. Cates Ch U, Patel AD, Nicholson WJ. Use of virtual reality simulation for mission rehearsal for carotid stenting. *JAMA* 2007;297(3):265-266.
22. Gray W, Weisz G. Patient-specific anatomy in interventional vascular simulation. *Ev Today* 2005 (October);67-68. <http://www.endovascular-today.com/>
23. Marco J, Holmes Jr DR. Simulation: Present and Future Roles. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; (1) 590-592.

Translated by: Alejandro A. Fernández, on behalf of the *Argentine Journal of Interventional Cardioangiology*.

Simuladores de la realidad virtual en intervenciones endovasculares

Ernesto Marcelo Torresani

INTRODUCCIÓN

En 2 grandes estudios llevados a cabo, uno en Colorado y Utah y otro en New York, se observó que ocurrían eventos adversos en 2,9% y 3,7% de las internaciones. En los hospitales de Colorado y Utah el 6,6% y en New York el 13,6% de estos eventos derivaron en muerte. En ambos estudios la mitad de estos eventos fueron secundarios a errores médicos, que podrían haber sido prevenidos. Cuando estas cifras se extrapolan a las 33,6 millones de admisiones en hospitales de EE.UU. en 1997, se podría inferir que entre 44.000 (estudio de Colorado y Utah) y 98.000 (estudio de New York) personas habrían muerto ese año como resultado de errores médicos. En la misma época se registraron 43.458 muertes por accidente automovilístico, 42.297 por cáncer de mama y 16.516 por SIDA.¹ Estas impactantes cifras nos hacen reflexionar acerca de cómo se podrían evitar estos errores previniéndolos.

Podemos definir el error (del latín: *errorem*) como **acción** equivocada o desacertada.² En procedimientos que requieren entrenamiento práctico, una de las causas previsibles de estas acciones son tácticas y/o técnicas mal empleadas.

Desde antaño los médicos se entrenaron mediante cirugía experimental en animales para aprender a realizar las técnicas de sutura y anastomosis de los tejidos antes de hacerlo en seres humanos. Una anastomosis intestinal, arterial o venosa debe aprenderse primero en condiciones no estresantes, donde puede repetirse y corregirse sin consecuencias indeseables para las personas.³ Sin embargo esta estrategia de aprendizaje podría tener connotaciones éticas por un lado e imposibilidad de reproducir todas las situaciones propias de los seres humanos, por otro.

En los últimos 15 años estamos asistiendo a un impresionante desarrollo en el área de la informática, que se extiende sin pausa en todos los ámbitos del quehacer humano. La incorporación de simuladores en el entrenamiento médico es hoy una realidad que va tomando mejor forma con el transcurso de los años.

ACERCA DE APRENDER

Podríamos definir *aprendizaje* como un cambio relativamente permanente del comportamiento que ocurre como resultado de la práctica.⁴ Es posible clasificarlo según dominios en:

- a. **Cognoscitivo o intelectual:** comprende capacidades y habilidades de orden intelectual, incluye la memoria y evocación de los conocimientos (*información verbal, conceptos, principios o generalizaciones, resolución de problemas, pensamiento crítico*).
- b. **Psicomotor:** habilidades manipulatorias o cualquier acto que requiera coordinación neuromuscular (*destrezas*).
- c. **Afectivo:** intereses, actitudes y valores (*actitudes*).

Si bien las personas actuamos involucrando los 3 dominios en todos nuestros actos, el predominio circunstancial de alguno puede resultar útil con fines pedagógicos.

El individuo aprende: a) información verbal, b) conceptos, c) principios, d) resolución de problemas, e) pensamiento crítico, f) destrezas psicomotoras y g) actitudes.

En el aprendizaje de las destrezas psicomotoras existen 3 momentos: 1) adquisición, 2) fijación y 3) perfeccionamiento, jugando un papel preponderante las demostraciones y la práctica. En la **Tabla 1** se esquematiza la teoría en 3 etapas de Fitss-Potter para la adquisición de habilidades motoras relacionadas con destrezas.⁵

Para poder realizar tareas manuales complejas como las implicadas en intervenciones quirúrgicas es necesario, luego de comprender la tarea a llevar a cabo, su integración y automatización. Es aquí donde tomarían un rol relevante los simuladores.

LOS SIMULADORES

Para la enseñanza/aprendizaje de este tipo de habilidades se describen 5 tipos de simuladores, a saber (**Tabla 2**):⁵ a) modelos de banco, b) animales vivos, c) cadáveres, d) simuladores del rendimiento humano, e) simuladores de la realidad virtual. Cada uno tiene sus ventajas y desventajas.

Los **modelos de banco** en el área endovascular en general han sido realizados con tubos de vidrio o plástico transparentes que imitan las dificultades de los vasos a atravesar y dispositivos a colocar y permiten visualizar las maniobras debido a la transparencia. Sirven inicialmente para tener una idea de las maniobras y especialmente del funcionamiento de los dispositivos a utilizar y/o implantar. Son muy simples y no permiten el entrenamiento o mejora del rendimiento logrado.

Los **animales vivos** han sido utilizados desde antaño para el aprendizaje y práctica de destrezas quirúrgicas;³

sin embargo su uso es problemático debido a preocupaciones éticas, alto costo y necesidades de facilidades institucionales.⁵

Los **cadáveres humanos**, al acercarse mucho más a la realidad, también se han usado con este propósito; sin embargo, a pesar de ser muy útiles para algunas cosas como práctica de disecciones y suturas, tienen también alto costo y muy limitada disponibilidad. Por otro lado, en el campo endovascular su utilidad es limitada debido a la diferente *compliance* de los tejidos.⁵

En el área de **simuladores de rendimiento humano** se representan distintas situaciones. Son utilizados con frecuencia en el entrenamiento de resucitación cardiopulmonar, que emplea muñecos a los que se puede realizar masaje cardíaco externo e intubación endotraqueal. Suele también haber un monitor que imita distintas arritmias. En el área endovascular se utilizan para practicar punción arterial. En la **Figura 1** se observa un simulador de este tipo para la práctica de la punción radial, construido por un sistema de bomba conectado a unos tubos de plástico que al inyectar aire simulan el latido del pulso.

Finalmente lo más novedoso son los **simuladores de la realidad virtual**. Podríamos definir como realidad virtual⁷ a una simulación tridimensional interactiva por computadora en la que el usuario se siente inmerso en un ambiente artificial y lo percibe como real basado en estímulos de los órganos sensoriales. Los sistemas utilizados se describen como inmersivos, semi-inmersivos y no inmersivos, refiriéndose a la situación del usuario en relación a la simulación. En los sistemas inmersivos se le colocan al usuario dispositivos en cabeza, ojos, manos, etc. (**Figura 2**) que estimularán distintos órganos sensoriales brindando la sensación de estar dentro de un nuevo ambiente; es lo que hemos visto en algunas películas de ciencia ficción, las que evidentemente han dejado de serlo.

Los simuladores utilizados en el área de procedimientos endovasculares están contruidos con base en un muñeco al que se le adiciona un dispositivo de ingreso que simula una punción radial (como el arriba descrito) y/o femoral, por donde se introducirán los catéteres. El sistema⁸ está equipado con una unidad háptica, una computadora, 2 o 3 monitores, y controles del movimiento de la mesa, fluoroscopia, inyección de medio de contraste, inflado del balón, despliegue de *stent*, etc. (**Figura 3**), dependiendo del procedimiento para el cual ha sido diseñado. **Háptica**, estrictamente hablando significa todo aquello referido al contacto, especialmente cuando éste se usa de manera activa. La palabra no está incluida en el *Diccionario de la Real Academia Española* y proviene del griego *háptō* (tocar, relativo al tacto). Sin embargo algunos teóricos como Herbert Read han extendido el significado de la palabra *háptica* de manera que con ella hacen alusión por exclusión a todo el conjunto de sensaciones no visuales y no auditivas que experimenta un individuo. Los dispositivos hápticos proporcionan la realimentación de fuerza

al sujeto que interactúa con entornos virtuales o remotos. Tales dispositivos trasladan una sensación de presencia al operador.

Actualmente existen para angiografías (vasos de cuello, cerebrales, miembros superiores, coronarias, esplácnicas, aorta y miembros inferiores), angioplastias de distintos territorios, procedimientos de embolización, colocación percutánea de válvulas, etc.

SIMULADORES DE VUELO

Es popularmente conocida la importancia de los simuladores de vuelo en el entrenamiento de los pilotos de avión. En los comienzos de la aviación, las habilidades para volar eran transmitidas de un piloto a otro.¹⁰ Durante la Primera Guerra Mundial, EE.UU. fabricó una gran cantidad de aviones de entrenamiento con 2 asientos, los que consumían mucho tiempo y dinero por lo que fueron tornándose poco prácticos.

Edwin Albert Link (1904-1981) desarrolló el primer simulador de vuelo comercializado en 1929 bajo el nombre de *Blue Box* o *Link Trainer*. Luego de varios años de entrenamiento, obtuvo su licencia para pilotar aviones en 1927. Aunando la experiencia obtenida como piloto y trabajando junto a su padre en una fábrica de órganos y pianos desarrolló el primer simulador.

El aparato usaba la tecnología utilizada en la fabricación de instrumentos musicales automáticos consistente en fuelles, que inflaban y desinflaban distintas partes simulando los distintos movimientos del avión. En 1930 organizó una escuela de vuelo llamada *Link Flying School* en Binghamton (New York). En 1933 le incorporó los instrumentos con que contaban los aviones, logrando un aparato mucho más sofisticado.

Al principio, el simulador no despertó, sin embargo, mucho interés, hasta que en 1934 la fuerza aérea de EE.UU. tuvo que tomar el servicio de correo aéreo, en respuesta a un fraude cometido por las empresas privadas que lo tenían a su cargo. Ello produjo un alto número de accidentes con pérdidas humanas y de aviones, probablemente secundarios a la alta demanda y la incapacidad en la época a volar durante la noche o ante malas condiciones climáticas. Así, la Fuerza Aérea se interesó en el simulador de vuelo (*Link Trainer*) ordenando al principio la construcción de 6 unidades para mejorar las habilidades de los pilotos.

El gran desarrollo lo tuvo durante la Segunda Guerra Mundial, cuando 10.000 *Blue Box Trainer* fueron usados para mejorar la seguridad y acortar el entrenamiento de 500.000 pilotos.

Los simuladores fueron usados como paso previo al entrenamiento y progresivamente dando la oportunidad a pilotos expertos en mejorar sus habilidades. Hoy los simuladores son una parte integral en el entrenamiento de pilotos de aviones, y también son utilizados en otras áreas incluyendo el entrenamiento de astronautas.

SIMULADORES DE LA REALIDAD VIRTUAL EN MEDICINA

En 1991, Satava¹¹⁻¹³ propuso el uso de simuladores para el entrenamiento de cirujanos, entendiéndolo como una gran herramienta de formación. Sin embargo, el desarrollo inicialmente fue lento, probablemente debido al escepticismo de la comunidad médica y a la ausencia de pruebas científicas sólidas que demostraran su utilidad.

En 2002, en el Departamento de Cirugía de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale se realiza el primer estudio¹⁴ para demostrar la transferencia de formación técnica adquirida con dispositivos de realidad virtual a la sala de operaciones. Se tomaron 16 médicos residentes de cirugía (11 hombres y 5 mujeres) de 1° a 4° año (*PGY 1-4 level*) y fueron asignados aleatoriamente a formación con simulador además de la formación programada estándar apropiada al nivel del año de residencia, o a un grupo control que solo recibiría formación tradicional. Los participantes fueron estratificados por año de residencia. La cirugía fue supervisada por un cirujano experimentado quien desconocía el nivel de entrenamiento del residente y grabada para su posterior análisis. En el estudio se observó:

- Los entrenados con simuladores disecaron la vesícula un 29% más rápido.
- En los no entrenados fue 9 veces más probable que no lograran progresar el dispositivo de disección ($p < 0,007$) y 5 veces más probable que hicieran una injuria de la vesícula o cauterizaran tejido adyacente no involucrado ($p < 0,04$).
- El promedio de errores fue 6 veces menor en el grupo entrenado (1,19 vs. 7,38 error/caso; $p < 0,008$).

De esta forma se concluyó que el entrenamiento previo con simulador de la realidad virtual mejora la performance de los residentes durante la colecistectomía laparoscópica, estableciéndose el escenario para usos más sofisticados de este método en la evaluación, formación, reducción de errores y certificación de cirujanos.

Estos conceptos fueron validados posteriormente por otro¹⁵ estudio realizado por Grantcharov TP y cols., quienes observaron que para la realización de una colecistectomía laparoscópica los entrenados previamente con simulador:

- La realizaron significativamente más rápido que el grupo control ($p = 0,021$).
- Con menos errores ($p = 0,003$).
- Con economía de movimientos ($p = 0,003$) según *scores* preestablecidos.

Quedaron así sentadas las bases para la utilización de esta tecnología en la enseñanza de destrezas.

Simuladores de la realidad virtual en procedimientos endovasculares

En 2004 la FDA (Food and Drug Administration) aceptó¹⁶ a la simulación de la realidad virtual como herramienta útil en la capacitación para la realización de angioplastia carotídea, comprometiendo a los fabricantes de sistemas de angioplastia carotídea a capacitar a médicos como entrenadores para educar a otros médicos como alumnos usando un enfoque de formación por niveles progresivos. En el mismo año las sociedades (*Society for Cardiovascular Angiography and Interventions - Society for Vascular Medicine and Biology - Society for Vascular Surgery*) que nuclean a casi todos los intervencionistas que realizan angioplastias carotídeas en EE.UU. apoyaron también esta iniciativa. Por su lado, en Europa se creó EVEREST¹⁷ (*European Virtual Reality Endovascular Team*), donde sucede algo semejante y participan cirujanos vasculares, radiólogos y cardiólogos intervencionistas.

Rápidamente se va madurando la idea de utilizar esta tecnología en la acreditación y/o recertificación de determinadas aptitudes. En un estudio¹⁸ que comparó el entrenamiento de un grupo de expertos con un grupo de principiantes con simuladores de angioplastia carotídea se observó que ambos mejoran su performance pero los principiantes se benefician muy especialmente. En otro¹⁹ se objetivó que los simuladores permitieron la evaluación estructurada de habilidades en el área endovascular correlacionándose bien con la experiencia previa, por lo que se asume que pueden ser de utilidad en la determinación de competencias y normas de procedimientos de acreditación para los cirujanos endovasculares.

En publicaciones recientes²⁰ se establece que para la recertificación de cardiólogos intervencionistas en EE.UU., si bien todavía no es un paso obligatorio la conclusión con éxito de una sesión con simuladores (3 horas de formación y autoevaluación en el simulador), otorga 20 de los 100 puntos necesarios para aprobarla. Además, puede tener un rol relevante en el ensayo previo de un caso puntual. Con la información provista por la angiografía por resonancia magnética y/o tomografía axial computada²¹⁻²³ incorporada al simulador en formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) puede recrearse la anatomía vascular de un paciente, que permite ensayar todas las maniobras pertinentes para la resolución del problema. Finalmente debo mencionar que también los simuladores son utilizados por las empresas que comercializan distintos productos (catéteres, cuerdas, *stents*, válvulas, etc.) para mostrarlos con eficiencia.

Simuladores de la realidad virtual endovasculares en nuestro medio

La empresa *Cordis Corporation* con sede en nuestro país ha introducido un simulador de la realidad virtual fabricado por la empresa *Mentice Medical Simulators*. El si-

mulador está alojado en la sede del CACI (Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas), Viadonte 2146 6°Piso, CABA. Este laboratorio virtual incluye un monitor que simula el ambiente de una Sala de Hemodinamia de manera tan real que puede parecer que se está en un auténtico procedimiento. Maniqués de última generación, elementos informáticos y tecnológicos, servirán para que el médico que utilice la sala pueda percibir durante la intervención todas las sensaciones que notaría en un caso real. En el primer monitor se sigue la intervención y se muestra un “mapa” de la anatomía reproducida gracias a los rayos X simulados. En cambio, en el segundo se muestra otra imagen fluoroscópica, también muy real, que sirve de guía durante la intervención. Cuando concluye la sesión, aparece en el monitor un informe de evaluación de la habilidad del usuario. El informe asigna una puntuación del procedimiento basado en el tiempo empleado en realizar la intervención y en su nivel de complejidad.

También se ha contado con alguna intermitencia con otro simulador semejante de la empresa *Terumo* que permite la realización de procedimientos coronarios (diagnósticos y terapéuticos) por vía radial.

Finalmente, cabe mencionar que algunas empresas han trasladado transitoriamente sus simuladores habiendo sido utilizados durante cursos de entrenamiento o demostraciones en cursos y/o congresos con software para colocación percutánea de válvula aórtica, embolizaciones, colocación percutánea de endoprótesis aórtica, etc.

DISCUSIÓN

En el aprendizaje de las destrezas sicomotoras para poder realizar tareas manuales complejas como las relacionadas con la realización de procedimientos endovasculares, luego de comprender la tarea a llevar a cabo es necesario poder lograr su integración y automatización, lo cual otorga un rol relevante a los simuladores de la realidad virtual.

La simulación (utilizada típicamente en entrenamiento de aviadores) es un medio para adquirir experiencia en situaciones que de otro modo serían arriesgadas para uno o para terceros. De este modo, para dar más realismo, muchas de las complicaciones que se darían en la realidad podrán producirse con los simuladores del laboratorio virtual. Los beneficios de esta metodología son muy numerosos ya que permite al profesional entrenar en situaciones poco comunes o complejas, mejorando la eficacia en los diagnósticos y tratamientos.

Con este novedoso sistema, el intervencionista perfecciona su técnica, ya que puede realizar repetidas veces procedimientos complejos sin el riesgo que supondría hacerlo con un paciente real; las intervenciones se pueden practicar con una gran variedad de casos clínicos, utilizando instrumentos reales como guías, catéteres, balones, *stents*, sistemas de protección embólica, etc.

El sistema muestra un desarrollo creciente en los últimos años, y se lo incorpora tanto en el entrenamiento básico en las primeras etapas de formación en las residencias médicas, como en el perfeccionamiento para los más expertos, para simular casos puntuales con el objeto de optimizar procedimientos complejos y últimamente en la certificación y recertificación de especialistas.

Es una tecnología costosa: un equipo básico ronda los U\$S 100.000. Como todos los sistemas informáticos actuales tiene además necesidades periódicas de *upgrade*, lo que eleva aún más el costo del mantenimiento. Sin embargo, al permitir el aprendizaje, perfeccionamiento, mantenimiento de las habilidades adquiridas, acreditación y recertificación, es un sistema que ha venido para quedarse. Creo que debiéramos hacer todo lo posible para involucrar esta tecnología en la formación de nuestros médicos.

CONCLUSIONES

Se estima que alrededor de la mitad de los eventos adversos ocurridos durante la práctica médica son secundarios a errores médicos que podrían haberse prevenido. En procedimientos que requieren entrenamiento práctico, una de las causas previsibles de estas acciones son tácticas y/o técnicas mal empleadas.

Si bien existe la posibilidad de hacer algún tipo de entrenamiento con animales y/o cadáveres, esta estrategia puede tener connotaciones éticas y/o serias dificultades para reproducir todas las situaciones posibles.

En los últimos 15 años hemos asistido a un impresionante desarrollo en el área de la informática, que se extiende sin pausa en todos los ámbitos del quehacer humano. La introducción de simuladores en Medicina es hoy una realidad que muestra un desarrollo creciente en los últimos años y se lo incorpora tanto en el entrenamiento básico como en el perfeccionamiento para los más expertos, para simular casos puntuales con el objeto de optimizar procedimientos complejos y últimamente en la certificación y recertificación de especialistas. Sin duda es una tecnología que ha venido para quedarse.

Reglamento de publicaciones de la *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista*

Publications rules Argentine Journal of Interventional Cardioangiology

La *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista (RACI)* es una publicación trimestral editada por el Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas (CACI) con objetivos asentados en la divulgación de material científico y educativo para la especialidad. La distribución nacional es gratuita y está dirigida a cardioangiólogos intervencionistas, cardiólogos clínicos y pediátricos, radiólogos, neurólogos, técnicos en hemodinamia y especialidades afines. La publicación es de tipo impresa y electrónica (www.caci.org.ar).

Los principios editoriales de la revista se basan en los Requisitos de Uniformidad para los Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*) redactados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE*) en su más reciente actualización, disponible en www.icmje.org.

Los artículos enviados deben ser originales, y en caso de que éstos hayan sido publicados de forma parcial en otras revistas científicas, deberá aclararse al pie de la primera página, junto con la cita bibliográfica del lugar en donde se publicó. El Comité Editor evaluará los trabajos y será el encargado de enviarlos a un arbitraje externo. Asimismo tendrá la facultad de introducir, con el consentimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de edición de la revista. Los Artículos de Revisión y Editoriales también serán objeto de la misma revisión.

PRESENTACIÓN GENERAL DEL MANUSCRITO

Cada artículo debe ser presentado con una primera página que debe contener: (a) el título, informativo y conciso; (b) los nombres completos de los autores y de las instituciones en que se desempeñan; (c) un título abreviado para cabeza de página; (d) el número total de palabras del artículo, sin las referencias bibliográficas; (e) el nombre y dirección completa, con fax y dirección electrónica, del autor con quien se deba mantener correspondencia. La segunda página debe incluir el resumen (abstract) en español y en inglés, con 3-6 palabras clave al final de éstos con términos inclui-

dos en la lista del Index Medicus (*Medical Subject Headings - MeSH*). Luego, en la tercera página, se debe desarrollar el contenido del manuscrito (véase Preparación del manuscrito), iniciando una nueva página para cada sección. Todas las páginas deben ir numeradas desde la portada.

El envío del artículo (texto, tablas y figuras) debe realizarse por correo electrónico a raci@caci.org.ar, con una nota firmada por todos los autores (véase modelo página web), con la indicación de la sección a que correspondería el manuscrito y la aseveración de que los contenidos no han sido anteriormente publicados.

Quienes figuren como autores deben haber participado en la investigación o en la elaboración del manuscrito y hacerse públicamente responsables de su contenido.

Para cada artículo se permite un máximo de 8 autores, que deben adaptarse a las normas sobre autoría expuestas por la IMCJE. Cada manuscrito recibido es examinado por el Comité Editor y por uno o dos revisores externos. Posteriormente se notificará al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones y cambios) o el rechazo del manuscrito. Aprobada la publicación del trabajo, la RACI retiene los derechos de autor para su reproducción total o parcial.

SECCIONES

Artículos originales (véase *Preparación del manuscrito*)

Son trabajos científicos o educativos de investigación básica o clínica original. Condiciones: a) texto general, hasta 5.000 palabras, incluidas las referencias; b) resumen, hasta 250 palabras; c) tablas + figuras, hasta 8; e) autores, hasta 10.

Artículos de Revisión

Son artículos sobre temas relevantes de la especialidad solicitados por el Comité Editor a autores de reconocida trayectoria (nacionales o extranjeros). Puede ser escrito por diferentes tipos de médicos (no más de 3 autores). Condiciones: ídem Artículo Original.

Educación Básica

Son artículos sobre el manejo racional y protocolizado de diferentes circunstancias que se presentan en la práctica

diaria. Son revisados y consensuados previamente con especialistas en el tema, y se culminan con un diagrama de flujo sobre el manejo diagnóstico y terapéutico de la patología. Es solicitado por el Comité Editor. Condiciones: a) texto general, hasta 2.500 palabras excluyendo referencias; b) resumen, hasta 150 palabras; c) tablas + figuras, hasta 6; d) referencias, hasta 20; e) autores, hasta 4.

Caso Clínico

Es la descripción de un caso clínico de características inusuales, con su abordaje diagnóstico y terapéutico y su resolución final. Debe acompañarse de una breve discusión bibliográfica. Condiciones: a) texto general, hasta 1.200 palabras; b) resumen, hasta 100 palabras; c) tablas + figuras, hasta 4; d) referencias, hasta 10; e) autores, hasta 5.

¿Cómo traté?

Bajo el título "¿Cómo traté?" los autores presentarán un caso desafiante y la descripción del tratamiento realizado. El título deberá estar incluido al comienzo del texto, por ejemplo "¿Cómo traté un aneurisma en la descendente anterior?". Luego se incluirán los nombres, apellidos, títulos y lugar de trabajo de los autores. Deberá indicarse el autor que recibirá la correspondencia, incluyendo su dirección postal y e-mail. Todos los autores deberán declarar sus conflictos de interés y, en el caso de no tenerlos, indicarlo. Texto, figuras y referencias seguirán los criterios del Caso Clínico

Imágenes en Intervencionismo

Son imágenes, no necesariamente excepcionales pero sí ilustrativas, que deben ir acompañadas de una leyenda explicativa y un breve resumen de historia clínica. Condiciones: a) texto general, hasta 300 palabras; b) sólo 2 figuras originales; c) referencias, hasta 3; d) autores, hasta 5.

Editoriales

Son análisis y/o comentarios de temas relevantes de la especialidad o de la Cardiología General que tuviesen relación con nuestra especialidad. Siempre serán solicitados por el Comité Editor a un experto en el tema. Asimismo, pueden solicitarse comentarios sobre temas no relacionados a un artículo en particular. Condiciones: a) texto general, hasta 2.000 palabras; b) referencias, hasta 40.

Cartas del Lector

Es una opinión sobre un artículo publicado en el último número de la revista, el cual requiere un arbitraje realizado por miembros del Comité Editor. Condiciones: a) texto, hasta 250 palabras; b) se podrá publicar una tabla y/o figura; c) referencias, hasta 5. Se aceptarán solo aquellas cartas enviadas dentro del mes de haber salido la versión impresa del número de la revista donde se publicó el artículo original.

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

El artículo debe estar escrito en castellano, en un procesador de texto Word (Microsoft®) y guardado con exten-

sión *.doc. El tamaño de la página debe ser A4 o carta, con doble espacio interlineado, márgenes de 25 mm con texto justificado y con tamaño de letra de 12 puntos tipo Times New Roman o Arial. Las páginas se numerarán en forma consecutiva comenzando con la portada. El manuscrito (artículo original) debe seguir la estructura «IMRD», es decir, Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión (véanse las normas de publicación ICMJE). Además, debe incluir Título, Resumen, Conflicto de Intereses y Bibliografía. En algunos casos es necesario agregar una Conclusión, Agradecimientos y un Apéndice. Como unidad de medida se utilizará el sistema métrico decimal, usando comas para los decimales. Todas las mediciones clínicas, hematológicas y químicas deben expresarse en unidades del sistema métrico y/o UI. Sólo se utilizarán las abreviaturas comunes, evitándose su uso en el título y en el resumen. La primera vez que se empleen irán precedidas por el término completo excepto que se trate de unidades de medida estándar.

Las tablas deben presentarse en hojas individuales, numerándose de forma consecutiva utilizando números arábigos (0, 1, 2, etc.) según el orden en que fueron citadas en el texto, con un título breve para cada una de ellas. Todas las abreviaturas de la tabla no estandarizadas deben explicarse. Las notas aclaratorias deben ir al pie de la misma utilizando los siguientes símbolos en esta secuencia: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, †‡, †‡, etc. Las figuras deben tener formato TIFF, PSD o JPEG e ir, cada una, en un archivo aparte a 300 dpi en formato final. Cada una de ellas tiene que estar numerada de forma correlativa junto a la leyenda explicativa en archivo aparte. El tamaño usual de las fotografías debe ser de 127 x 173 mm. Los títulos y las explicaciones detalladas se colocan en el texto de las leyendas y no en la ilustración misma.

Las referencias bibliográficas sólo se limitarán a citar a aquellos artículos originales directamente relacionados con el trabajo, evitándose mencionar artículos de revisión sobre el tema expuesto. Se enumerarán en las referencias de manera consecutiva con números arábigos entre paréntesis. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión «, et al». Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus. Ejemplos:

1. *Registro de Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos efectuados durante el período 2006-2007. Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas (CACI). Disponible en <http://www.caci.org.ar/addons/3/158.pdf> consultado el 01/01/2009. (Página Web.)*
2. *Magid DJ, Wang Y, McNamara RL, et al. Relationship between time of day, day of week, timeliness of reperfusion, and in-hospital mortality for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. JAMA 2005;294:803-812. (Revistas en inglés.)*
3. *Aros F, Cuñat J, Marrugat J, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRLAMHO II. Rev Esp Cardiol 2003;62:1165-1173. (Revistas en español.)*