

Artículo original

Predictores de eventos cardiovasculares adversos mayores en la ecocardiografía intravascular tras el implante de *stents* liberadores de everolimus en lesiones coronarias largas



Seung-Yul Lee^a, Dong-Ho Shin^{b,c}, Jung-Sun Kim^{b,c}, Byeong-Keuk Kim^{b,c}, Young-Guk Ko^{b,c}, Donghoon Choi^{b,c}, Yangsoo Jang^{b,c,d} y Myeong-Ki Hong^{b,c,d,*}

^a Department of Internal Medicine, Sanbon Hospital, Wonkwang University College of Medicine, Gunpo, Corea

^b Division of Cardiology, Severance Cardiovascular Hospital, Yonsei University Health System, Seúl, Corea

^c Cardiovascular Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seúl, Corea

^d Severance Biomedical Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seúl, Corea

Historia del artículo:

Recibido el 16 de abril de 2016

Aceptado el 28 de junio de 2016

On-line el 25 de octubre de 2016

Palabras clave:

Enfermedad coronaria

Stent farmacoactivo

Ecocardiografía intravascular

RESUMEN

Introducción y objetivos: Hay poca información sobre la utilidad de la ecocardiografía intravascular (IVUS) en el tratamiento de lesiones coronarias largas con *stents* farmacoactivos de segunda generación. Se evaluaron por IVUS los predictores de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) a los 12 meses del implante de *stents* liberadores de everolimus para el tratamiento de lesiones coronarias largas.

Métodos: Se incluyó a un total de 804 pacientes, procedentes de 2 ensayos clínicos aleatorizados, a los que se exploró por IVUS después del implante de un *stent* liberador de everolimus largo (≥ 28 mm). Los MACE se definieron como la combinación de eventos de muerte cardíaca, infarto de miocardio y revascularización de la lesión diana.

Resultados: Se produjeron MACE en 24 pacientes (3,0%) en 12 meses. En el análisis de regresión de Cox multivariable, los factores ecocardiográficos independientes predictivos fueron el área luminal mínima de la lesión diana tras la intervención (HR = 0,623; IC95%, 0,433-0,895; $p = 0,010$) y el cociente ALM/área luminal del segmento de referencia distal (HR = 0,744; IC95%, 0,572-0,969; $p = 0,028$). Los valores del ALM y del cociente ALM/área luminal del segmento de referencia distal que predecían mejor qué pacientes sufrirían MAC diferenciándolos de los que no los tendrían fueron 5,0 mm² y 1,0 respectivamente. Los pacientes con ALM $< 5,0$ mm² o menor que el área luminal del segmento de referencia distal tenían mayor riesgo de MACE (HR = 6,231; IC95%, 1,859-20,891; $p = 0,003$).

Conclusiones: Los pacientes con un un ALM medida con IVUS tras la intervención $< 5,0$ mm² o menor que el área luminal del segmento de referencia distal tuvieron más riesgo de MACE tras el implante de un *stent* liberador de everolimus largo.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Intravascular Ultrasound Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events After Implantation of Everolimus-eluting Stents for Long Coronary Lesions

ABSTRACT

Introduction and objectives: There are limited data on the usefulness of intravascular ultrasound (IVUS) for long coronary lesions treated with second-generation drug-eluting stents. We evaluated IVUS predictors of major adverse cardiovascular events (MACE) 12 months after implantation of everolimus-eluting stents for long coronary lesions.

Methods: A total of 804 patients who underwent both postintervention IVUS examination and long everolimus-eluting stent (≥ 28 mm in length) implantation were included from 2 randomized trials. MACE was defined as a composite of cardiac death, myocardial infarction, and target-lesion revascularization.

Results: MACE occurred in 24 patients (3.0%) over 12 months. On multivariable Cox regression analysis, independent IVUS predictors of MACE included the postintervention minimum lumen area (MLA) at the target lesion (HR = 0.623; 95%CI, 0.433-0.895; $P = .010$) and the ratio of MLA/distal reference segment lumen area (HR = 0.744; 95%CI, 0.572-0.969; $P = .028$). The MLA and MLA-to-distal reference segment lumen area ratio that best predicted patients with MACE from those without these events were 5.0 mm²

Keywords:

Coronary artery disease

Drug-eluting stent

Intravascular ultrasound

* Autor para correspondencia: Division of Cardiology, Severance Biomedical Science Institute, Yonsei University College of Medicine, 03722 Yonsei-ro 50-1, Seodaemun-gu, Seúl, Corea.

Correo electrónico: mkhong61@yuhs.ac (M.-K. Hong).

and 1.0, respectively. Patients with MLA $< 5.0 \text{ mm}^2$ or a distal reference segment lumen area had a higher risk of MACE (HR = 6.231; 95%CI, 1.859-20.891; $P = .003$) than those without MACE.

Conclusions: Patients with a postintervention IVUS-measured MLA of $< 5.0 \text{ mm}^2$ or a distal reference segment lumen area were at risk for MACE after long everolimus-eluting stent implantation.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ALM: área luminal mínima
 IVUS: ecocardiografía intravascular
 MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores
 RLD: revascularización de la lesión diana
 SFA: *stent* farmacológico
 SLE: *stent* liberador de everolimus

INTRODUCCIÓN

Al contrario que con los *stents* metálicos sin recubrimiento, la utilidad clínica de la ecocardiografía intravascular (IVUS) no se ha establecido claramente por lo que respecta a la intervención coronaria percutánea con los *stents* farmacológicos (SFA)¹⁻⁸. Varios metanálisis han indicado que guiar el procedimiento mediante IVUS puede asociarse a un riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) menor que guiándolo por angiografía^{2,4,6,7}. Sin embargo, en los ensayos clínicos aleatorizados no se ha podido confirmar la superioridad del implante de SFA guiado por IVUS^{1,3,5}. En consecuencia, en la era de los SFA, las guías actuales recomiendan considerar el empleo de IVUS en pacientes seleccionados con lesiones complejas, como las del tronco coronario izquierdo^{9,10}. Los implantes de SFA largos conllevan un aumento del riesgo de reestenosis en el *stent* en comparación con lo que se observa con los *stents* de menor longitud^{11,12}. En consecuencia, guiar los procedimientos por IVUS puede ser beneficioso para pacientes con lesiones coronarias largas. Recientemente, un ensayo clínico aleatorizado ha demostrado que el implante de SFA largos guiado por IVUS reduce la tasa de revascularizaciones de la lesión diana (RLD)¹³. Aunque en estudios previos con IVUS se ha observado que un umbral de expansión del *stent* podría predecir la reestenosis en el *stent* tras el implante de un SFA^{12,14}, aún son pocos los datos disponibles. Esto resulta especialmente cierto para los pacientes con lesiones coronarias largas. Además, los datos previos se obtuvieron a partir de estudios observacionales retrospectivos o que emplearon los SFA de primera generación^{12,14}.

El objetivo del presente estudio es identificar factores de la IVUS que predijeran los MACE en una serie amplia de pacientes tratados con *stents* liberadores de everolimus (SLE) largos procedentes de ensayos prospectivos y aleatorizados. Este tipo de *stent* es uno de los SFA de segunda generación más ampliamente utilizados en la práctica clínica actual¹⁵.

MÉTODOS

Población del estudio

Se incluyó a los pacientes de 2 ensayos aleatorizados: el RESET¹⁶ y el IVUS-XPL¹³. De forma resumida, RESET es un ensayo aleatorizado de no inferioridad, en el que se compararon 3 meses de tratamiento antiagregante plaquetario doble tras el implante de

stents liberadores de zotarolimus Endeavor sprint (Medtronic Inc.; Santa Rosa, California, Estados Unidos) con 12 meses de tratamiento antiagregante plaquetario doble tras el implante de otro SFA. En el subgrupo preespecificado de pacientes con lesiones largas de este estudio^{5,16}, se aleatorizó a 543 pacientes al tratamiento con el *stent* liberador de zotarolimus Endeavor sprint o al SLE (Xience V, Abbott Vascular). A continuación se asignó aleatoriamente a los pacientes al implante de un SFA guiado por IVUS o por angiografía (diseño de 2×2). En el otro ensayo aleatorizado, el estudio IVUS-XPL, se aleatorizó a un total de 1.400 pacientes con lesiones coronarias largas a implante de SLE (Xience Prime, Abbott Vascular; Santa Clara, California, Estados Unidos) guiado por IVUS o por angiografía. Los protocolos detallados de estos ensayos se publicaron con anterioridad^{5,13,16}. Finalmente, se incluyó en este estudio a un total de 804 pacientes procedentes de estos 2 ensayos a los que se exploró con IVUS después del implante de un SLE largo ($\geq 28 \text{ mm}$): 127 pacientes del ensayo RESET y 677 del IVUS-XPL. Los protocolos de estudio de estos ensayos fueron aprobados por el comité de ética de la investigación de cada uno de los centros participantes, y se obtuvo de todos los pacientes el consentimiento por escrito.

Intervención coronaria percutánea y tratamiento farmacológico

El implante del SLE se llevó a cabo mediante técnicas estándares. Se utilizaron *stents* solapados si no era posible abarcar toda la lesión con un solo *stent*. El diámetro y la longitud del *stent* se eligieron según las mediciones realizadas con la IVUS *online*. Se realizó una dilatación a alta presión adyuvante a criterio del operador, basándose en las observaciones realizadas en la IVUS^{5,13}. Se permitió el empleo de IVUS en cada paso del implante del SLE (antes, durante o después del implante). Las exploraciones de IVUS antes y durante del implante del SLE no eran obligatorias; sin embargo, sí lo era la exploración tras la intervención^{5,13}. En el ensayo IVUS-XPL, los criterios de IVUS tras la intervención para la optimización del *stent* fueron un área luminal mínima (ALM) superior al área luminal de los segmentos de referencia distales¹³. Se utilizó uno de los 2 sistemas de IVUS comercializados (Atlantis o I-Lab, Boston Scientific Corp./SCIMED; Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos, o Eagle Eye, Volcano Therapeutics; Rancho Cordova, California, Estados Unidos).

Al menos 12 h antes del implante del SLE, todos los pacientes recibieron una dosis de carga de ácido acetilsalicílico (100 mg) y clopidogrel (300 mg). Sin embargo, si no se administraba esta dosis de carga de clopidogrel, el paciente recibía en su lugar una dosis de carga de 600 mg en el laboratorio de cateterismo inmediatamente antes de la intervención coronaria percutánea. Se administró heparina no fraccionada intraoperatoriamente para mantener un tiempo de coagulación activado $> 250 \text{ s}$. Se utilizaron inhibidores de la glucopterina IIb/IIIa a criterio del operador. Tras el implante del SLE, se prescribió a los pacientes ácido acetilsalicílico (100 mg/día) por tiempo indefinido. La duración del empleo de clopidogrel (75 mg/día) dependió de las asignaciones aleatorizadas de los

ensayos RESET e IVUS-XPL. Es de destacar que se asignó 12 meses de tratamiento antiagregante plaquetario doble a todos los pacientes del ensayo RESET.

Análisis de angiografía y ecocardiografía intravascular

En un laboratorio central independiente, situado en el *Cardiovascular Research Center* de Seúl (Corea), analistas a los que se ocultaron las asignaciones de los pacientes y los tratamientos llevaron a cabo las mediciones de angiografía e IVUS. Antes y después del implante del SLE, se utilizó un sistema de angiografía coronaria cuantitativa *off-line* (sistema CASS, Pie Medical Instruments; Maastricht, Países Bajos) para llevar a cabo un análisis de angiografía coronaria cuantitativa. Empleando el catéter guía para la ampliación-calibrado, se midieron los diámetros del vaso de referencia (el promedio de los diámetros lumbales proximal y distal del vaso de referencia) y el diámetro luminal mínimo antes y después del implante del SLE. Estas mediciones se realizaron a partir de los fotogramas diastólicos en una sola proyección emparejada, que mostraba el diámetro luminal mínimo más pequeño.

Se realizó una planimetría estandarizada de la luz, el *stent* y el área luminal del vaso empleando un programa informático de planimetría (Echoplaque, INDEC Systems; Santa Clara, California, Estados Unidos) siguiendo lo establecido en la guía de IVUS del *American College of Cardiology*¹⁷. Se realizó una evaluación cuantitativa de la lesión diana y de los segmentos de referencia proximal y distal. La localización de la lesión diana después de la intervención fue el corte de imagen que tenía la ALM. Los segmentos de referencia proximal y distal fueron los segmentos de aspecto más normal situados a menos de 5 mm de la lesión diana, en sentido proximal y distal respectivamente.

Seguimiento y objetivos del estudio

Después del implante del SLE, se realizaron evaluaciones clínicas en el hospital y 1, 3, 6 y 12 meses tras el alta. Las evaluaciones de seguimiento se llevaron a cabo durante una visita en la clínica o mediante entrevistas telefónicas. Los MACE se definieron como la combinación de eventos de muerte cardiaca, infarto de miocardio relacionado con la lesión diana y RLD a causa de isquemia.

Los eventos clínicos se definieron según lo establecido por el *Academic Research Consortium* y el documento de consenso de expertos de la tercera definición universal del infarto de miocardio^{18,19}. Las muertes se consideraron de origen cardiaco salvo que pudiera establecerse de manera inequívoca una causa no cardiaca¹⁸. En el seguimiento realizado al año, el infarto de miocardio relacionado con la lesión diana se definió mediante los siguientes parámetros: síntomas clínicos, alteraciones electrocardiográficas o signos anormales en las exploraciones de imagen indicativas de un infarto de miocardio y un aumento de la banda miocárdica de la creatinina por encima del límite superior de la normalidad o un aumento de troponina T/troponina I por encima del percentil 99 del límite superior de la normalidad. El territorio del infarto de miocardio era el irrigado por la arteria coronaria que contenía las lesiones tratadas con *stents* (*stent* de longitud ≥ 28 mm implantado)^{13,19}. La RLD a causa de isquemia se definió como la repetición de la intervención coronaria percutánea o la realización de una intervención quirúrgica de *bypass* coronario para la lesión diana, con alguna de las dos características siguientes: a) estenosis del diámetro angiográfico $\geq 50\%$ en el análisis angiográfico coronario cuantitativo, con prueba de estrés positiva documentada, o b) estenosis $\geq 70\%$ del diámetro angiográfico con independencia de los resultados de la prueba de estrés¹⁸.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 18.0.0, SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos). Las variables discretas se presentan como número y porcentaje y se compararon con la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher. En cambio, las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] y se compararon con la prueba de la *t* de Student o la de la U de Mann-Whitney (si la distribución de datos era asimétrica). Se utilizó un análisis de regresión de Cox multivariable para determinar los parámetros de la IVUS que predecían de manera independiente los MACE durante los 12 meses de seguimiento. Las variables del análisis univariable con $p < 0,1$ se incluyeron en el modelo multivariable. Se utilizó un análisis de características operativas del receptor para determinar los mejores valores de corte de los parámetros de IVUS con valor predictivo de MACE independiente. Se realizó también un análisis de regresión lineal simple para evaluar la asociación entre el tamaño del vaso de referencia y los resultados de la IVUS. Todos los valores de *p* fueron bilaterales. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Un total de 24 (3%) de los 804 pacientes a los que se implantó SLE sufrieron MACE durante los 12 meses de seguimiento; 3 pacientes fallecieron, 3 sufrieron infarto de miocardio relacionado con la lesión diana y a 22 se les practicó una RLD a causa de isquemia. De ellos, 2 pacientes fallecieron por infarto de miocardio sin tratamiento de revascularización y otro falleció tras un infarto de miocardio a pesar de una revascularización de emergencia.

Las características clínicas existentes en el momento de la intervención de cualificación para el estudio se indican en la [tabla 1](#). No hubo diferencias significativas entre los pacientes con y sin MACE en cuanto a las características clínicas. En la [tabla 2](#) se presentan las características de las lesiones y de las intervenciones en los 2 grupos. Tras el implante del SLE, en comparación con los 780 pacientes sin MACE, los 24 que sí sufrieron MACE tenían un diámetro luminal mínimo menor ($2,4 \pm 0,4$ frente a $2,6 \pm 0,4$ mm; $p = 0,019$) y estenosis de mayor diámetro (el $17,9 \pm 7,3\%$ frente al $12,7 \pm 8,5\%$; $p = 0,005$) en el análisis angiográfico coronario cuantitativo. En el análisis de la IVUS posterior a la intervención, los 24 pacientes con MACE tenían una ALM menor ($4,4 \pm 1,1$ frente a $5,8 \pm 1,8$ mm²; $p < 0,001$), un valor más bajo del cociente de ALM/área luminal del segmento de referencia distal ($0,9 \pm 0,2$ frente a $1,0 \pm 0,2$; $p < 0,001$) y un valor más bajo del cociente ALM/área luminal media del segmento de referencia ($0,7 \pm 0,2$ frente a $0,8 \pm 0,2$; $p = 0,001$) que los pacientes sin MACE.

Los parámetros de la IVUS con valor predictivo de MACE se indican en la [tabla 3](#). En el análisis de regresión de Cox multivariable, los parámetros independientes predictivos de MACE fueron la ALM tras la intervención (*hazard ratio* [HR] = 0,623; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,433-0,895; $p = 0,010$) y el cociente ALM/área luminal del segmento de referencia distal (HR = 0,744; IC95%, 0,572-0,969; $p = 0,028$). Las áreas bajo la curva de características operativas del receptor para la ALM, el cociente ALM/área luminal del segmento de referencia distal y el modelo que los combina fueron 0,731 (IC95%, 0,652-0,811; $p < 0,001$), 0,696 (IC95%, 0,585-0,807; $p = 0,001$) y 0,766 (IC95%, 0,691-0,841; $p < 0,001$) respectivamente.

Se utilizaron las curvas de sensibilidad y especificidad para identificar los valores de corte óptimos para la ALM y para el cociente ALM/área luminal del segmento de referencia distal que predecían mejor los MACE tras el implante de un SLE ([figura 1](#)): 5,0 mm² para la ALM y 1,0 para el cociente ALM/área luminal del

Tabla 1
Características clínicas basales

| | Con MACE (n = 24) | Sin MACE (n = 780) | p |
|--|-------------------|--------------------|-------|
| Edad (años) | 65,3 ± 9,2 | 63,2 ± 9,2 | 0,276 |
| Varones | 16 (66,7) | 538 (69,0) | 0,810 |
| Hipertensión | 16 (66,7) | 504 (64,6) | 0,836 |
| Diabetes mellitus | 10 (41,7) | 269 (34,5) | 0,467 |
| Dislipemia | 17 (70,8) | 526 (67,4) | 0,726 |
| Tabaquismo actual | 7 (29,2) | 163 (20,9) | 0,328 |
| Infarto de miocardio previo | 0 (0,0) | 33 (4,2) | 0,619 |
| Infarto agudo de miocardio | 5 (20,8) | 102 (13,1) | 0,353 |
| Enfermedad multivaso | 15 (62,5) | 519 (66,5) | 0,680 |
| Implante de <i>stent</i> multivaso | 7 (29,2) | 233 (29,9) | 0,941 |
| Duración del tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (meses) | 12,0 [6,0-12,0] | 12,0 [6,0-12,0] | 0,835 |

MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

Los datos se presentan como n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

segmento de referencia distal. La sensibilidad y la especificidad de la ALM < 5,0 mm² fueron del 66,7% (16 de 24) y el 64,6% (504 de 780) respectivamente. Los valores predictivos positivo y negativo fueron del 5,5% (16 de 292) y el 98,4% (504 de 512). La sensibilidad

y la especificidad del ALM menor que el área luminal del segmento de referencia distal en la predicción de MACE fueron del 62,5% (15 de 24) y el 62,1% (484 de 780). Los valores predictivo positivo y negativo fueron del 4,8% (15 de 311) y el 98,2% (484 de 493).

Tabla 2
Características de la lesión y de la intervención

| | Con MACE (n = 24) | Sin MACE (n = 780) | p |
|--|-------------------|--------------------|---------|
| Arterias coronarias | | | 0,952 |
| Arteria descendente anterior izquierda | 17 (70,8) | 504 (64,6) | |
| Arteria circunfleja | 3 (12,5) | 112 (14,4) | |
| Arteria coronaria derecha | 4 (16,7) | 164 (21,0) | |
| Análisis por angiografía coronaria cuantitativa | | | |
| <i>Antes de la intervención</i> | | | |
| Diámetro del vaso de referencia (mm) | 2,8 ± 0,4 | 2,9 ± 0,5 | 0,450 |
| Diámetro luminal mínimo (mm) | 0,9 ± 0,3 | 0,9 ± 0,4 | 0,688 |
| Estenosis del diámetro (%) | 68,9 ± 9,6 | 70,5 ± 14,4 | 0,450 |
| Longitud de la lesión (mm) | 37,0 ± 8,9 | 34,7 ± 11,3 | 0,341 |
| <i>Después de la intervención</i> | | | |
| Diámetro del vaso de referencia (mm) | 3,0 ± 0,4 | 3,0 ± 0,4 | 0,545 |
| Diámetro luminal mínimo (mm) | 2,4 ± 0,4 | 2,6 ± 0,4 | 0,019 |
| Estenosis del diámetro (%) | 17,9 ± 7,3 | 12,7 ± 8,5 | 0,005 |
| Solapamiento del <i>stent</i> | 9 (37,5) | 232 (29,7) | 0,414 |
| Diámetro del <i>stent</i> (mm) | 3,0 ± 0,3 | 3,1 ± 0,4 | 0,121 |
| Longitud del <i>stent</i> (mm) | 42,7 ± 16,1 | 39,7 ± 13,4 | 0,286 |
| Posdilatación adyuvante | 17 (70,8) | 566 (72,6) | 0,852 |
| Tamaño del balón final (mm) | 3,1 ± 0,4 | 3,1 ± 0,4 | 0,616 |
| Presión de inflación máxima (atm) | 16,7 ± 2,2 | 16,5 ± 4,0 | 0,762 |
| Análisis de IVUS después de la intervención | | | |
| Área de MEE del segmento de referencia proximal (mm ²) | 16,2 ± 4,8 | 17,3 ± 5,1 | 0,345 |
| Área luminal del segmento de referencia proximal (mm ²) | 8,1 ± 3,1 | 8,9 ± 3,3 | 0,198 |
| Área de placa del segmento de referencia proximal (mm ²) | 8,1 ± 3,2 | 8,4 ± 3,7 | 0,372 |
| Carga de placa del segmento de referencia proximal (%) | 50,0 ± 12,2 | 47,9 ± 12,8 | 0,252 |
| ALM (mm ²) | 4,4 ± 1,1 | 5,8 ± 1,8 | < 0,001 |
| Área de MEE del segmento de referencia distal (mm ²) | 9,4 ± 4,2 | 10,1 ± 3,9 | 0,436 |
| Área luminal del segmento de referencia distal (mm ²) | 5,4 ± 1,6 | 5,8 ± 1,7 | 0,244 |
| Área de placa del segmento de referencia distal (mm ²) | 3,9 ± 3,6 | 4,3 ± 2,8 | 0,455 |
| Carga de placa del segmento de referencia distal (%) | 41,2 ± 15,3 | 39,0 ± 13,7 | 0,390 |
| Cociente ALM/área luminal del segmento de referencia distal | 0,9 ± 0,2 | 1,0 ± 0,2 | < 0,001 |
| Cociente ALM/área luminal media del segmento de referencia | 0,7 ± 0,2 | 0,8 ± 0,2 | 0,001 |

ALM: área luminal mínima; IVUS: ecocardiografía intravascular; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; MEE: membrana elástica externa. Los datos se presentan como n (%) o media ± desviación estándar.

Tabla 3
Parámetros de ecocardiografía intravascular con valor predictivo de eventos adversos cardíacos mayores a los 12 meses de seguimiento

| Después de intervención coronaria percutánea | Análisis univariable | | Análisis multivariable | |
|---|----------------------|---------|------------------------|-------|
| | HR (IC95%) | p | HR (IC95%) | p |
| ALM, por cada 1,0 mm ² | 0,520 (0,373-0,723) | < 0,001 | 0,623 (0,433-0,895) | 0,010 |
| Cociente ALM/área luminal del segmento de referencia distal, por cada 0,1 | 0,626 (0,503-0,780) | < 0,001 | 0,744 (0,572-0,969) | 0,028 |
| Cociente ALM/área luminal media del segmento de referencia, por cada 0,1 | 0,655 (0,508-0,845) | 0,001 | 0,975 (0,696-1,364) | 0,881 |

ALM: área luminal mínima; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

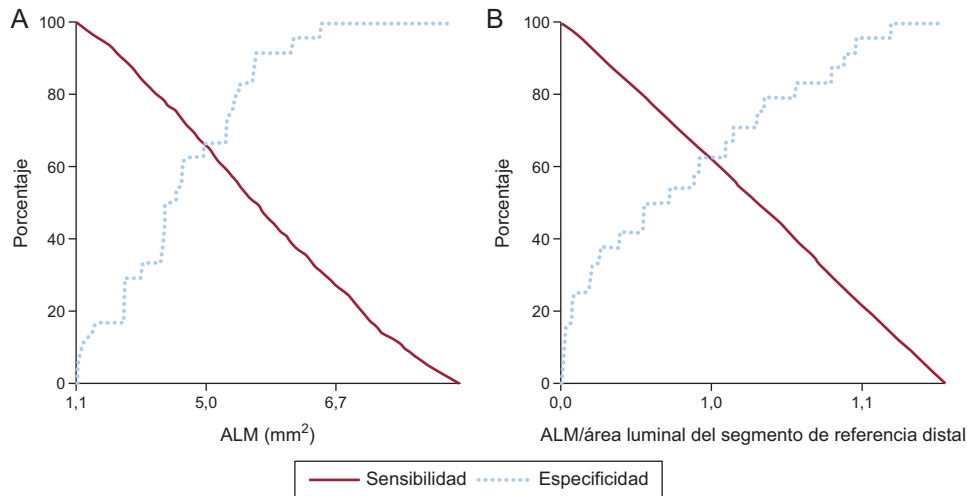


Figura 1. Curvas de sensibilidad y especificidad para identificar los valores umbral óptimos para el ALM y el cociente ALM/área luminal del segmento de referencia distal, que fueron 5,0 mm² (A) y 1,0 (B). ALM: área luminal mínima.

De los 24 pacientes con MACE, 21 (87,5%) tenían un ALM tras la intervención < 5,0 mm² o menor que el área luminal del segmento de referencia distal. La tasa de MACE fue del 0,8% de los pacientes (3/372) que no tenían un ALM < 5,0 mm² o menor que el área luminal del segmento de referencia distal y del 4,9% (21 de 432) de los que cumplían al menos 1 de esos criterios (HR = 6,231; IC95%, 1,859-20,891; p = 0,003) (figura 2, tabla del material suplementario).

El valor absoluto de la ALM medida en el análisis de IVUS después de la intervención mostró una asociación significativa con el diámetro del vaso de referencia distal medido por análisis angiográfico coronario cuantitativo antes de la intervención (coeficiente = 2,168; IC95%, 1,965-2,370; p < 0,001). En cambio, el cociente ALM/área luminal del segmento de referencia distal no mostró esta asociación (figura 3). En el subgrupo de 320 pacientes con diámetro del vaso de referencia distal < 2,5 mm, la incidencia

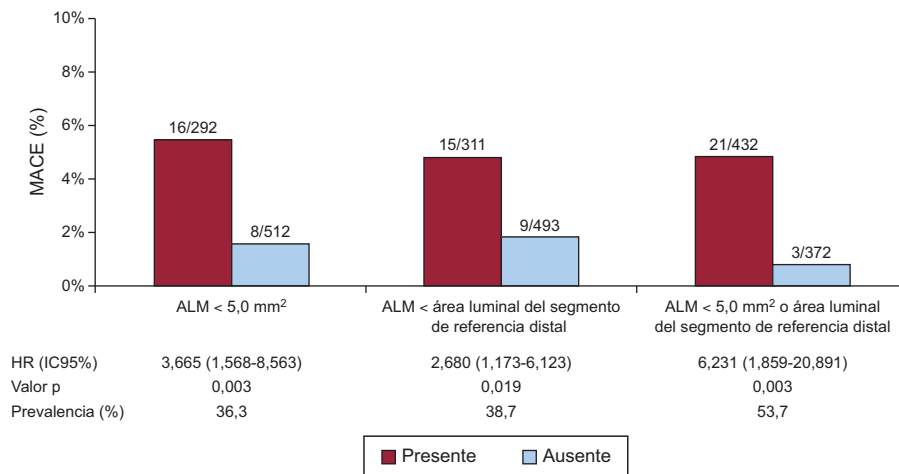


Figura 2. Tasa de MACE en pacientes con y sin ALM < 5,0 mm² o menor que el área luminal del segmento de referencia distal a los 12 meses de seguimiento, que presentaron un aumento del riesgo de sufrir un MACE (HR = 6,231; IC95%, 1,859-20,891; p = 0,003). ALM: área mínima luminal; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

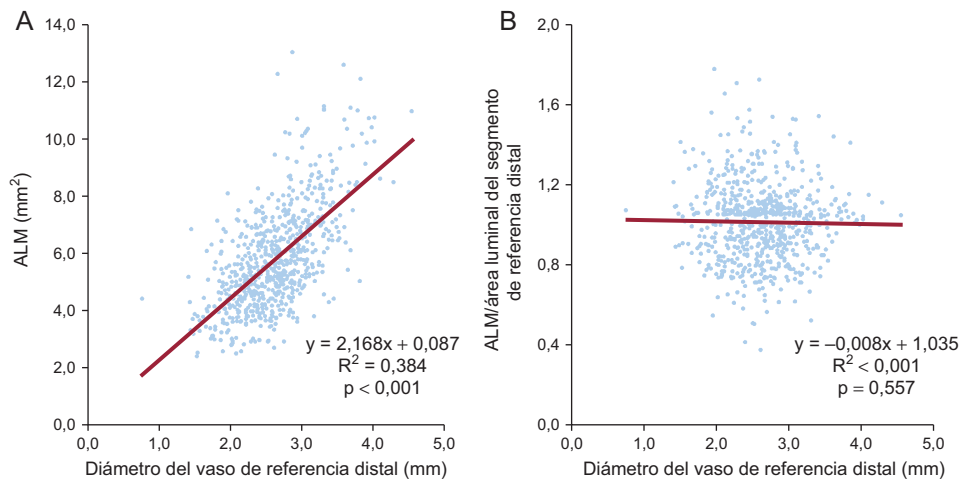


Figura 3. Asociación entre el diámetro del vaso de referencia distal en la angiografía previa a la intervención y el ALM medida en la ecocardiografía intravascular posterior a la intervención. El tamaño del valor de referencia distal mostró asociación con el ALM posterior a la intervención (A), pero no con el cociente ALM/área luminal del segmento de referencia distal (B). ALM: área luminal mínima.

de MACE en los pacientes con ALM igual o mayor que el área luminal del segmento de referencia distal (1,6%, 3 de 193 pacientes; HR = 0,215; IC95%, 0,058-0,795; $p = 0,021$) fue menor que en los pacientes con ALM menor que el área luminal del segmento de referencia distal (7,1%, 9 de 127 pacientes).

DISCUSIÓN

En este análisis combinado de 804 pacientes tratados con implante de un SLE largo guiado por IVUS, la tasa total de MACE fue del 3% a los 12 meses. En los datos de la IVUS hubo 2 predictores de MACE independientes: un valor absoluto de la ALM de $5,0 \text{ mm}^2$ y un aumento relativo de la ALM respecto al área luminal del segmento de referencia distal. Estos 2 predictores mostraron elevados valores predictivos negativos.

La tasa de MACE en este estudio fue inferior a la del ensayo COMPARE, en el que el criterio de valoración combinado formado por muerte cardiaca, infarto de miocardio no mortal y RLD clínicamente justificada se dio en un 5% de los 897 pacientes en un plazo de 12 meses²⁰. En comparación con el ensayo COMPARE (54%), la posdilatación se aplicó con más frecuencia en este (72%), lo que podría deberse al uso de IVUS. En consecuencia, el diámetro luminal mínimo tras la intervención (2,6 mm) en el presente estudio fue superior al observado en el ensayo COMPARE (2,1 mm)²⁰. En los pacientes excluidos del presente estudio porque se usó guía por angiografía, la tasa de MACE fue del 7% en el ensayo RESET y el 6% en el IVUS-XPL. Estos resultados concuerdan con los del COMPARE²⁰.

Un estudio previo con IVUS puso de manifiesto que el parámetro de valoración relativo (es decir, el cociente ALM/área luminal del segmento de referencia) mostraba una asociación significativa con la reestenosis en el *stent* tras el implante de un *stent* metálico sin recubrimiento²¹. Sin embargo, en la era de los SFA, se ha considerado que el parámetro de valoración absoluto (es decir, el ALM) tiene mayor valor predictivo que el parámetro relativo respecto a la permeabilidad adecuada del *stent* o la reestenosis angiográfica^{12,14,22}. En el subestudio de la IVUS del ensayo SIRIUS realizado con 72 pacientes²², el umbral óptimo para que el ALM medida tras la intervención predijera un $\text{ALM} > 4 \text{ mm}^2$ en el seguimiento a 8 meses fue $5,0 \text{ mm}^2$ para el SFA liberador de sirolimus. La sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo empleando este valor umbral fueron del 76, el 83 y el 90%.

En un estudio de seguimiento angiográfico previo (550 pacientes, 670 lesiones coronarias nativas) basado en datos de un registro de la práctica clínica real, se observó de manera similar que un ALM de $5,5 \text{ mm}^2$ se asociaba al desarrollo de reestenosis angiográfica en un seguimiento de 6 meses. Sin embargo, la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo fueron relativamente bajos (el 67, el 67 y el 7%) en comparación con los obtenidos en el subestudio del ensayo SIRIUS¹². De igual modo, en un registro reciente que ha incluido a 229 pacientes tratados con SLE, se indica que el valor óptimo del ALM tras la intervención para predecir la reestenosis angiográfica es $5,4 \text{ mm}^2$ tras un seguimiento de 9 meses¹⁴ (lo cual es coherente con el ALM de $5,0 \text{ mm}^2$ observada en el presente estudio). A diferencia de otros estudios previos^{12,14,22}, este se basó en 2 ensayos prospectivos y aleatorizados grandes (guiados por IVUS o por angiografía). En ambos se utilizaron SFA de segunda generación (es decir, SLE).

Hay pocos datos sobre la utilidad clínica de los parámetros relativos de la IVUS para la optimización de los SFA son escasos. En un estudio en el que se aplicaron los criterios de IVUS para la optimización de los SFA de $\text{ALM} \geq 5 \text{ mm}^2$ o $> 90\%$ del área luminal del segmento de referencia distal para el vaso pequeño, no se pudo demostrar la superioridad de la IVUS ($n = 105$ pacientes) respecto a la angiografía ($n = 105$). Sin embargo, a este ensayo le faltaba muchísima potencia estadística, y no incluía un análisis de la optimización con la IVUS¹. En el reciente ensayo aleatorizado IVUS-XPL se ha descrito la utilidad clínica de los parámetros relativos de la IVUS para la optimización de los *stents*, como el ALM mayor que el área luminal del segmento de referencia distal en los pacientes tratados con implante de SLE largo guiado por IVUS. Los pacientes de ese ensayo ($n = 315$) que no cumplían los criterios de IVUS presentaron una incidencia del objetivo principal significativamente superior que los que sí ($n = 363$; el 4,6 frente al 1,5%; $p = 0,017$)¹³. En este análisis combinado hubo una asociación significativa entre la aparición de MACE y los pacientes con ALM menor que el área luminal del segmento de referencia distal, incluso después de introducir un ajuste respecto al parámetro absoluto. Incluso en la era de los SFA, alcanzar unas dimensiones del *stent* suficientes continúa siendo importante para minimizar las reestenosis y las trombosis del *stent*. Si no se hace así, la insuficiente expansión del *stent* puede causar una tensión de cizallamiento anormal que podría llevar a hiperplasia neointimal o desarrollo de trombosis. En las lesiones largas, la enfermedad aterosclerótica tiene una distribución difusa. En consecuencia, la

distancia entre los segmentos con el diámetro luminal más pequeño y el segmento de referencia distal es bastante grande. Además, hay una mayor diferencia en el tamaño del vaso de referencia (mayor tamaño del vaso de referencia proximal frente a un menor tamaño del vaso de referencia distal) en las lesiones largas difusas que en las lesiones de menor longitud²³. Cuando se considera el implante de un *stent* de mayor longitud en el tratamiento de lesiones largas difusas, es frecuente que el margen distal de un *stent* largo se sitúe en una posición adyacente al segmento de referencia distal de pequeño tamaño. Esta situación crea inevitablemente un dilema práctico. Alcanzar un ALM ≥ 5 mm² resulta mecánicamente imposible en la parte distal del segmento tratado con el *stent* adyacente al segmento de referencia distal de pequeño tamaño. En este estudio, el ALM tras la intervención estaba limitada por el diámetro de referencia distal previo a la intervención (figura 3). En consecuencia, se hace necesario otro criterio de IVUS para la optimización del *stent* cuando el margen distal del segmento donde se implanta está situado en una posición adyacente a un segmento de referencia distal de pequeño tamaño. En el presente estudio, 320 (39,8%) de los 804 pacientes tratados con SLE tenían un diámetro del vaso de referencia distal $< 2,5$ mm. En ese subgrupo de pacientes, la obtención de un ALM mayor o igual que el área luminal del segmento de referencia distal se asoció significativamente a menor incidencia de MACE que en los pacientes con ALM menor que el área luminal del segmento de referencia distal.

Limitaciones del estudio

Los 2 ensayos tenían diseños de estudio diferentes y puede que los pacientes de estos ensayos aleatorizados incluidos en el análisis no reflejen la práctica clínica real. Dado que en la base de datos actual de este estudio no se disponía de información de IVUS previa a la intervención, no fue posible evaluar la influencia de los datos de IVUS previa a la intervención en los MACE. En consecuencia, las interpretaciones deben limitarse al ámbito de los datos presentados. No se pudo evaluar las asociaciones entre las características de la intervención detalladas y los datos de IVUS tras la intervención, ya que los datos de IVUS analizados se extrajeron de los informes finales redactados tras haber completado la intervención. Las lesiones largas de la arteria coronaria derecha fueron relativamente infrecuentes en los pacientes con MACE. La relación coste-efectividad de la exploración de IVUS queda fuera del ámbito de este estudio. Por último, en la práctica clínica, alcanzar los criterios de IVUS propuestos no siempre será posible, ya que las características de la lesión —p. ej., una calcificación intensa— también impiden un aumento de la luz suficiente. En el presente estudio, la frecuencia de los pacientes con ALM $< 5,0$ mm² o menor que el área luminal del segmento de referencia distal fue del 53,7% (432 de 804) (figura 2). El presente estudio no evaluó la influencia de los datos de IVUS previos a la intervención ni de los datos de IVUS en acciones posteriores (como la dilatación adyuvante con un balón más grande) obtenidos tras la exploración de IVUS realizada durante el implante del SFA. En consecuencia, serán necesarios nuevos estudios para esclarecer las consecuencias clínicas de los criterios de IVUS propuestos.

CONCLUSIONES

Este análisis combinado de 804 pacientes demostró que la tasa total de MACE fue del 3% en los primeros 12 meses tras el implante de un SLE largo guiado por IVUS. Los predictores de MACE independientes fueron el ALM y el cociente ALM/área luminal del segmento de referencia distal, determinados mediante la IVUS posterior a la intervención. Los valores umbral óptimos del ALM y el cociente ALM/área luminal del segmento de referencia distal que

predecían MACE fueron 5,0 mm² y 1,0. En consecuencia, están en riesgo de MACE los pacientes con ALM tras la intervención $< 5,0$ mm² o menor que el área luminal del segmento de referencia distal tras el implante de un SLE largo.

FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado por una subvención del *Korea Healthcare Technology Research and Development Project*, Ministerio de Salud y Bienestar, República de Corea (números A085136 y HI15C1277), el *Mid-career Researcher Program* a través de una subvención del *National Research Foundation of Korea* financiada por el *Ministry of Education, Science and Technology*, República de Corea (número 2015R1A2A2A01002731) y el *Cardiovascular Research Center*, Seúl, Corea.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Aunque en estudios previos de la IVUS se ha observado que un umbral de expansión del *stent* podría predecir la reestenosis en el *stent* tras el implante de un SFA, aún hay pocos datos. Esto resulta especialmente cierto en los pacientes con lesiones coronarias largas. Además, los datos previos se obtuvieron de estudios observacionales retrospectivos o que empleaban SFA de primera generación.

¿QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO?

- Los pacientes con un ALM medida en la IVUS $< 5,0$ mm² o menor que el área luminal del segmento de referencia distal están en riesgo de sufrir MACE tras el implante de SLE largos.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2016.06.024](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.06.024).

BIBLIOGRAFÍA

- Jakabcin J, Spacek R, Bystron M, et al. Long-term health outcome and mortality evaluation after invasive coronary treatment using drug eluting stents with or without the IVUS guidance. Randomized control trial. HOME DES IVUS. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75:578–583.
- Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, et al. Comparison of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients. *EuroIntervention.* 2012;8:855–865.
- Chieffo A, Latib A, Caussin C, et al. A prospective, randomized trial of intravascular-ultrasound guided compared to angiography guided stent implantation in complex coronary lesions: the AVIO trial. *Am Heart J.* 2013;165:65–72.
- Klersy C, Ferlini M, Raisaro A, et al. Use of IVUS guided coronary stenting with drug eluting stent. *Int J Cardiol.* 2013;170:54–63.
- Kim JS, Kang TS, Mintz GS, et al. Randomized comparison of clinical outcomes between intravascular ultrasound and angiography-guided drug-eluting stent implantation for long coronary artery stenoses. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2013;6:369–376.

6. Jang JS, Song YJ, Kang W, et al. Intravascular ultrasound-guided implantation of drug-eluting stents to improve outcome: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2014;7:233–243.
7. Ahn JM, Kang SJ, Yoon SH, et al. Meta-analysis of outcomes after intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided drug-eluting stent implantation in 26,503 patients enrolled in three randomized trials and 14 observational studies. *Am J Cardiol.* 2014;113:1338–1347.
8. Witzensichler B, Maehara A, Weisz G, et al. Relationship between intravascular ultrasound guidance and clinical outcomes after drug-eluting stents: the Assessment of Dual Antiplatelet Therapy with Drug-Eluting Stents (ADAPT-DES) study. *Circulation.* 2014;129:463–470.
9. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:e44–e122.
10. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J.* 2014;35:2541–2619.
11. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation.* 2004;109:1366–1370.
12. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J.* 2006;27:1305–1310.
13. Hong SJ, Kim BK, Shin DH, et al. Effect of intravascular ultrasound-guided vs angiography-guided everolimus-eluting stent implantation: The IVUS-XPL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314:2155–2163.
14. Song HG, Kang SJ, Ahn JM, et al. Intravascular ultrasound assessment of optimal stent area to prevent in-stent restenosis after zotarolimus-, everolimus-, and sirolimus-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83:873–878.
15. Choi YJ, Kim JB, Cho SJ, et al. Changes in the Practice of Coronary Revascularization between 2006 and 2010 in the Republic of Korea. *Yonsei Med J.* 2015;56:895–903.
16. Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1340–1348.
17. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies. A report of the American College of Cardiology task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1478–1492.
18. 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.
19. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1581–1598.
20. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet.* 2010;375:201–209.
21. Moussa I, Moses J, Di Mario C, et al. Does the specific intravascular ultrasound criterion used to optimize stent expansion have an impact on the probability of stent restenosis? *Am J Cardiol.* 1999;83:1012–1017.
22. Sonoda S, Morino Y, Ako J, et al. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation: serial intravascular ultrasound analysis from the SIRIUS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1959–1963.
23. Cho S, Shin DH, Kim JS, et al. Rationale and design: impact of intravascular ultrasound guidance on long-term clinical outcomes of everolimus-eluting stents in long coronary lesions. *Contemp Clin Trials.* 2015;40:90–94.