



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Beneficis de la revascularització percutània de les oclusions coronàries totals cròniques en pacients amb fracció d'ejecció ventricular esquerra reduïda

Montserrat Cardona Ollé

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**BENEFICIS DE LA REVASCULARITZACIÓ
PERCUTÀNIA DE LES OCLUSIONS CORONÀRIES
TOTALS CRÒNIQUES EN PACIENTS AMB FRACCIÓ
D'EJECCIÓ VENTRICULAR ESQUERRA REDUÏDA.**

Montserrat Cardona Ollé

Any 2016

**BENEFICIS DE LA REVASCULARITZACIÓ
PERCUTÀNIA DE LES OCLUSIONS CORONÀRIES
TOTALS CRÒNIQUES EN PACIENTS AMB FRACCIÓ
D'EJECCIÓ VENTRICULAR ESQUERRA REDUÏDA.**

Tesi doctoral

Biopatologia respiratòria, cardiovascular i renal

Doctorand: Montserrat Cardona Ollé

Directors: Dra. Victoria Martín Yuste i Dr. Manel Sabaté Tenas

Departament de Medicina, Universitat de Barcelona

Barcelona, 2016

SOBRE LA TESI

Aquesta tesi està redactada i compleix els criteris de presentació en el format clàssic.

Dels resultats exposats se n'ha derivat de forma directe una publicació original (annexada a la tesi) en la que la doctoranda consta com a primera autora:

Montserrat Cardona, Victoria Martín, Susanna Prat, José Tomás Ortiz, Rosario Jesús Perea, Teresa Maria de Caralt, Mónica Masotti, Félix Pérez-Villa, Manel Sabaté.

“Benefits of chronic total coronary occlusion percutaneous intervention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from a cardiac magnetic resonance study.” J Cardiovasc Magn Reson. 2016;18(1):78. DOI: 10.1186/s12968-016-0287-5.

FI 5,75 / Q1.

En primer lloc vull agrair a la Dra Victoria Martín la confiança que ha dipositat en mi a l'hora de dirigir aquest treball. Vicky, saps el què ha representat per mi aquest projecte i mai oblidaré tots els moments en què m'has fet costat. Em sento molt afortunada per poder comptar amb tu tan a nivell professional com a nivell personal.

També vull agrair al Dr. Manel Sabaté el seu recolzament en aquest treball i enllarg de la meua carrera professional. Sempre he valorat molt el teu tracte humà i els teus savis consells.

A la Dra. Prat i al Dr. Ortiz, els vull agrair especialment totes les hores dedicades al projecte. Gràcies per les seves idees i per haver-me ajudat a ampliar els meus coneixements sobre la ressonància magnètica cardíaca. Gràcies també a tot l'equip de ressonància magnètica cardíaca de l'Hospital Clínic de Barcelona.

Gràcies als companys de la Unitat de Trasplantament Cardíac de l'Hospital Clínic, el Fèlix, la Maria Angels, la Marta, l'Evelyn, l'Ana i la Fina, pel vostre suport i companyerisme. A tots aquells que en els darrers anys a l'hospital m'han ajudat a créixer com a professional. Em sento molt feliç per haver pogut treballar amb vosaltres. Moltes gràcies també a tots els companys amb els que vaig compartir tantes experiències a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, per haver-me transmès els vostres coneixements i per fer-me gaudir aprenent durant els anys de la residència.

Gràcies a tots els meus companys de l'Hospital de Mollet per la bona acollida que m'han donat i per fer-me sentir tant comfortable en el meu treball del dia a dia. Som un gran equip.

Gràcies a tots els meus amics de Sallent que a pesar de veure'm poc sempre compten amb mi, espero que la nostra amistat perduri per sempre.

Gràcies als ex-companys de pis i "associats" pel seu suport incondicional, i gràcies també a la Ingrid, a la Raquel, i a la Edel.

Però sobretot, gràcies als meus pares, pel seu esforç, comprensió i el seu amor durant tota una vida. Fet i fet, sóc qui sóc i sóc com sóc gràcies a ells. Us estimo molt.

ÍNDEX DE CONTINGUTS

ABREVIATURES	8
I. INTRODUCCIÓ.....	10
1. Epidemiologia de les oclusions totals cròniques coronàries (OTC)	13
2. Fisiopatologia de les OTC	14
3. Riscs associats a la presència d'OTC	17
4. Presentació clínica en pacients amb OTC	18
5. Beneficis amb la recanalització d'OTC	19
5.1. Angina	20
5.2. Tolerància i supervivència en infart agut de miocardi	20
5.3. Supervivència	21
5.4. Necessitat de cirurgia de revascularització miocàrdica	25
5.5. Canvis en la fracció d'ejecció ventricular esquerra	25
6. Estudi de viabilitat miocàrdica en presència d'OTC	29
6.1. Ecocardiografia d'estrés amb dobutamina (ECOED)	30
6.2. Tomografia per emissió de positrons (PET)	31
6.3. Estudis de perfusió miocàrdica amb isòtops (SPECT)	32
6.4. Administració de nitroglicerina per millorar la detecció de la viabilitat	35
6.5. Ressonància magnètica cardíaca (RMC)	35
6.6. Anàlisi de viabilitat en els estudis on es valora el benefici amb la recanalització d'OTC	38
7. Implantació de stents en la recanalització de les OTC. Benefici dels DES	41
8. Teràpia antiagregant post-implantació de stents en les OTC	46
9. Taxa d'èxit en la tècnica de recanalització d'OTC	47
10. Complicacions derivades del procediment de recanalització de les OTC	53
10.1. Complicacions angiogràfiques durant el procediment	53
10.2. Complicacions angiogràfiques diferides: fractures de stents i mala posició....	58
10.3. Nefrotoxicitat induïda per contrast (NIC)	60

10.4. Dany produït per l'exposició a radiació	62
10.5. Esdeveniments cardíacs adversos majors (ECAM)	65
11. Quan es decideix parar un procediment de recanalització d'una OTC	69
12. Indicacions per la revascularització miocàrdica en presència de OTC	71
II. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI	73
III. HIPÒTESIS DE L'ESTUDI	75
IV. OBJECTIUS	77
V. METODOLOGIA	79
1. Disseny de l'estudi	80
2. Selecció de pacients	80
2.1 Criteris d'inclusió	80
2.2 Criteris d'exclusió	80
2.3 Consideracions	82
3. Protocol de l'estudi	82
4. Tècnica de RMC	86
4.1 Estudi de perfusió miocàrdica	86
4.2 Estudi de funció del ventricle esquerre	87
4.3 Estudi de viabilitat miocàrdica	88
4.4 Anàlisi de les imatges de RMC	88
4.5 Il·lustració d'un cas real	90
5. Test de la marxa dels sis minuts (TM6M)	91
6. Test de laboratori amb determinació de Brain Natriuretic Peptide (BNP)	92
7. Tècnica de recanalització de les OTC	92
8. Seguiment clínic	95
9. Anàlisi estadística	95
VI. RESULTATS	97
1. Població amb una o més OTC i FEVE \leq 40%	98

1.1 Característiques clíniques	98
1.2 Tractament mèdic	100
1.3 Característiques angiogràfiques	100
2. Població de l'estudi d'intervenció	101
2.1 Característiques clíniques basals	102
2.2 Tractament mèdic basal	104
2.3 Característiques angiogràfiques basals	104
2.4 OTC tractades i angioplasties de lesions no oclusives	105
2.5 Característiques angiogràfiques de les OTC tractades	106
2.6 Característiques dels procediments de recanalització	107
2.7 Resultats dels estudis de RMC.....	109
2.8 Classe funcional per dispnea i angina en el seguiment	115
2.9 Resultats del TM6M	118
2.10. Resultats de l'estudi del BNP	119
3. ECAM en el seguiment	120
VII. DISCUSSIÓ	124
VIII. ANNEXES A METODOLOGIA	134
IX. ÍNDEX DE TAULES	144
X. ÍNDEX DE FIGURES	147
XI. BIBLIOGRAFIA	150
XII. ANNEX: ARTICLE	166

ABREVIATURES

AAS: Àcid acetil salicílic

ACTP: Angioplàstia coronària transluminal percutània

ADN: Àcid desoxirribonucleic

ARA II: Antagonista dels receptors d'angiotensina II

AVC: Accident vascular cerebral

BBDFH: Bloqueig de branca dreta del feix de His

BBEFH: Bloqueig de branca esquerra del feix de His

BMS: Stent metàl·lic

BNP: Brain Natriuretic Peptide

CD: Coronària dreta

CF NYHA: Classe funcional per dispnea segons classificació de la New York Heart Association

CK: Creatina cinasa

CRM : Cirurgia de revascularització miocàrdica

CV : Cardiovascular

CX: Circumflexa

DA: Descendent anterior

DAI : Desfibril·lador automàtic implantable

DE: Desviació estàndard

DES: Stent alliberador de fàrmac (Drug Eluting Stent)

DLP: Dislipèmia

ECAM: Esdeveniments cardíacs adversos majors

ECG: Electrocardiograma

ECOED: ecocardiografia d'estrés amb dobutamina

ETI: extensió transmural de l'infart

FDG: 18-fluordesoxiglucosa

FEVE: Fracció d'ejecció del ventricle esquerre

FG: Filtrat glomerular

GPTD: gruix de paret del ventricle esquerre en telediàstole

Gy: Gray=unitat de dosi de radiació absorbida

HbA1C: Hemoglobina glicosilada

HTA: Hipertensió arterial

IAM: Infart agut de miocardi

IAMEST: Infart agut de miocardi amb elevació del segment ST

IAMSEST: Infart agut de miocardi sense elevació del segment ST
IC: Insuficiència cardíaca
IECA: Inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina
IMC: Índex de massa corporal
MCP: Marcapassos
NIC: nefrotoxicitat induïda per contrast
NR: No reportat
NS: No significatiu
OTC: Oclusió coronària total crònica
PET: tomografia per emissió de positrons
RI: rang interquartílic
RMC: Ressonància magnètica cardíaca
RM: Regurgitació mitral
RTG: Realç tardà de gadolini
SCA: síndrome coronària aguda
SPECT: gammagrafía amb isòtops
TCE: Tronc comú esquerre
TCMC: tomografia computeritzada multital·l coronària
TrI: Troponina I
TV: Taquicardia ventricular
TM6M: Test de la marxa dels sis minuts
VE: Ventricle esquerre
VPN: valor predictiu negatiu
VPP: valor predictiu positiu
VTDVE: Volum telediastòlic del ventricle esquerre
VTSVE: Volum telesistòlic del ventricle esquerre

I. INTRODUCCIÓ

1. Epidemiologia de les oclusions totals cròniques coronàries

(OTC)

Les malalties cardiovasculars (MCV) són la principal causa de mort a nivell mundial. Segons les dades més recents aportades per la Organització Mundial de la Salut (OMS), l'any 2008 17,3 milions de persones van morir per aquesta causa (constuint el 29% de les morts a nivell mundial) i 7,3 milions d'aquestes morts van ser degudes a cardiopatia isquèmica. Segons les previsions publicades, a l'any 2030, les morts per MCV s'aproximaran als 23 milions¹.

A Espanya segons les dades aportades per l'Institut Nacional de Estadística, a l'any 2008 les MCV van ser responsables del 31,7% del total de morts i en concret, la cardiopatia isquèmica va causar el 9,28% de les morts totals².

La màxima expressió de l'estenosi coronària és la ocupació completa de la llum coronària per material aterotrombòtic que impedeix l'arribada de flux sanguini a nivell distal. Quan aquesta ocupació no es diagnostica de forma aguda o subaguda, (amb predomini de material trombòtic) ens referim a una oclusió coronària total crònica (OTC). Es defineix una OTC, per consens, com una obstrucció coronària completa (flux distal del vas TIMI 0 segons graduació del flux basada en els resultats de l'estudi "Thrombolysis In Myocardial Infarction")³, de mínim 3 mesos d'evolució⁴. Serà important diferenciar la opacificació del vas distal a través d'homocol.laterals en una OTC, d'una oclusió funcional o subtotal (amb mínim pas de contrast a través de la oclusió quasi total i flux TIMI 1).

La prevalença de les OTC en la població general és desconeguda donat que un percentatge important de pacients portadors d'aquestes lesions poden restar asimptomàtics o paucisimptomàtics. En estudis observacionals s'ha trobat una prevalença d'OTC entre el 18 i el 50% en poblacions referides per a la realització de coronariografia invasiva i amb el diagnòstic de malaltia coronària significativa (estenosi coronària $\geq 50\%$) sense cirurgia de by-pass coronari previa^{5,6,7}.

S'ha observat una clara predominància del sexe masculí (70%) en la població de pacients derivats a centres especialitzats per realitzar angioplàstia d'aquest tipus de lesions, com queda reflexat en el European Registry of Chronic Total Occlusion⁸.

Segons dades del registre del National Heart, Lung, and Blood Institute⁹ i les dades aportades pel European Registry of Chronic Total Occlusion⁸, l'artèria coronària on es troben amb més freqüència les OTC és l'artèria coronària dreta (CD), seguit de l'artèria descendent anterior (DA) i la circumflexa (Cx).

Per altra banda, es coneix que la prevalença de les OTC augmenta amb l'edat.

Malgrat l'elevada prevalença d'aquestes lesions, segons dades del National Cardiovascular Data Registry, tansols un 13,6% de les OTC diagnosticades entre Gener del 2004 i Març de 2005 a 388 centres dels Estats Units d'Amèrica es van intentar recanalitzar de forma percutània¹⁰.

A Espanya, segons dades provinents del Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, durant l'any 2013 es van dur a terme 2751 procediments sobre OTC, el què va representar un 3,9% del total d'angioplàsties coronàries¹¹.

Possibles explicacions per aquest baix nombre de procediments percutanis sobre OTC i l'escàs increment amb el temps, podrien ser la menor taxa d'èxit enfront l'angioplàstia de les lesions coronàries subtotals, la major complexitat tècnica del procediment, la percepció d'un major risc de complicacions i la necessitat d'un entrenament específic per part de l'operador . La major taxa de reestenosi de les OTC tractades i l'elevat cost econòmic del procediment també podrien contribuir a aquest fet. Se sap que individus amb malaltia d'un sol vas coronari (OTC) i símptomes anginosos o bé isquèmia miocàrdica silent sovint reben únicament tractament mèdic mentre que aquells amb malaltia multivas i una OTC solen ser derivats a cirurgia de revascularització miocàrdica inclús amb lesions favorables per abordatge percutani⁶.

Tanmateix en presència de malaltia coronària multivas, la presència d'OTC és un factor que modifica la probabilitat d'assolir la revascularització anatòmica miocàrdica completa i té impacte pronòstic en els pacients revascularitzats , tal i com es posa de

manifest en l'anàlisi post-hoc amb 4 anys de seguiment de l'estudi SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Trial) ¹². En aquest estudi randomitzat amb més de 3700 pacients amb malaltia de tronc comú i/o malaltia coronària multivas es va observar que en el grup de pacients amb OTC s'havia assolit amb menor freqüència la revascularització anatòmica completa (quirúrgica o percutània) comparant amb el grup sense OTC i de fet, la presència d'una OTC era el factor predictor independent més potent de revascularització anatòmica incompleta en el grup tractat de forma percutània ($p < 0,001$). En aquest mateix estudi es va demostrar que la revascularització anatòmica incompleta (tant quirúrgica com percutània) s'associava a taxes més elevades de mortalitat i d'esdeveniments adversos majors cardíacs i cerebrovasculars en el seguiment.

2. Fisiopatologia de les OTC

Les poques dades que es coneixen sobre la fisiopatologia de les OTC provenen d'estudis necropsics¹³. El més freqüent és que una OTC s'origini arrel d'una oclusió trombòtica que va sent substituïda per teixit connectiu. De forma característica la oclusió té un extrem proximal que sol ser dur, el segment oclòs i l'extrem distal fibrós que sol ser més tou que el proximal. El segment oclòs està compost per cel.lules musculars llises, i matriu extracel.lular (fibres de col.lagen, lípids i calci en quantitats més elevades a major temps d'evolució). (Figura 1). Les oclusions joves (temps d'evolució menor a un any) solen tenir plaques tobes que faciliten el pas de les guies d'angioplàstia , per contra, les oclusions de més llarga durada solen contenir teixit fibrós dens i calcificat que facilita que les guies d'angioplàstia es desviïn cap al pla subintimal causant disseccions i perforacions.

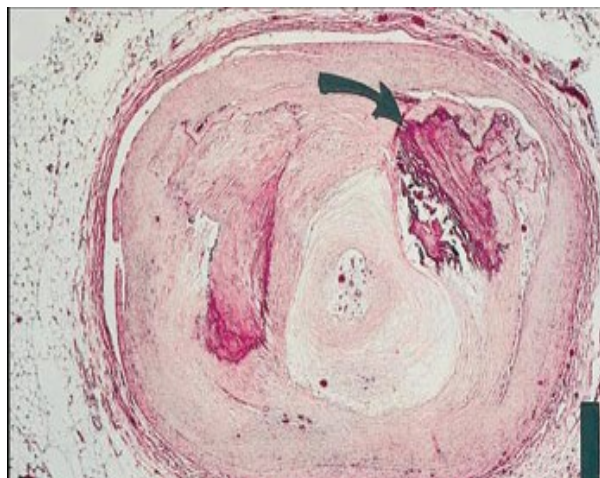


Figura 1. Tinció d'hematoxilina-eosina. Oclusió coronària total crònica fibrocàlcica amb extensa calcificació (fletxa).

En aquests estudis histopatològics s'ha vist que aproximadament la meitat de les OTC no estan totalment ocloses malgrat el seu aspecte angiogràfic i el flux TIMI 0. És freqüent trobar microcanals de 100 a 500 μm en estudis anatomopatològics d'OTC en humans. Aquests microcanals poden comunicar-se amb la vasa vasorum a nivell de la

túnica adventícia del vas i tot aquest sistema, dilatat, pot donar lloc a flux col.lateral al vas distal.

Els canvis en la composició d'una oclusió crònica arterial enllarg de la seva maduració han estat estudiats amb un model de conill, provocant una oclusió crònica amb la injecció de trombina en una artèria femoral¹⁴. Segons aquest estudi la oclusió crònica evoluciona en tres fases :

1. *Inicial (2 setmanes)*: El trombus fresc que oclou el vas conté plaquetes, eritròcits i fibrina. Es desencadena una resposta inflamatoria amb predomini de neutròfils, que seràn substituïts per macròfags a partir de la segona setmana. Quan el trombus desapareix, disminueix la quantitat de macròfags i augmenta la matriu extracel.lular rica en lípids. El dipòsit de matriu comença de forma parxejada i es localitza fonamentalment en els extrems de la oclusió. Al voltant de la segona setmana comença la neovascularització de la zona amb aparició de microvasos entre la túnica íntima i la mitja. Aquests neovasos son molt més densos a la zona d'oclusió i augmenten de tamany i densitat de forma contínua fins la sisena setmana (figura 2).



Figura 2. Tinció de van Gieson. Microcanals neovasculars. Es mostren els canals neovasculars a nivell de la llum central, dins de la placa i a l'adventícia (fletxes).

2. *Intermitja (6-12 setmanes)*: Els macròfags son substituïts per miofibroblasts. La matriu és rica en proteoglicans i pobre en col.lagen, però enllarg d'aquest període, va augmentant la concentració de col.lagen de forma progressiva.

Durant la primera part d'aquesta fase hi ha un remodelat negatiu del vas que resulta en una reducció del diàmetre de fins un 80%. S'acompanya d'una disrupció de la làmina elàstica interna. La neovascularització madura i es produeix la recanalització dels microcanals a la zona proximal de l'oclusió (son canals discontinus i sense connexió). Augmenta la perfusió de la oclusió.

Durant l'etapa tardana (setmana 12) els microvasos dins del cos de la oclusió disminueixen (també doncs, la perfusió), coincidint amb l'augment de la concentració de col.lagen, que és més acusat a la zona proximal de la oclusió.

3. *Tardana (18-24 setmanes)*: Augmenta de forma important la densitat de col.lagen, especialment en el punt d'entrada de la oclusió. Posteriorment hi ha un recés en la recanalització i l'extrem proximal queda amb aspecte rom.

3. Riscs associats a la presència d'OTC

Una OTC ben col.lateralitzada (trobada possible en OTC verdaderes) és funcionalment equivalent a una estenosi del 90%, per tant en repòs pot mantenir la viabilitat i la funció contràctil del miocardi subjacent a expenses dels vasos col.laterals. Però si hi ha un increment de la demanda d'oxígen a nivell miocàrdic (per taquicardització) aquest territori pot patir isquèmia per insuficient aport de flux sanguini a través de les col.laterals, fet que pot desencadenar angor pectoris i aparició d'arítmies malignes.

Per altra banda, es coneix que en individus tractats percutàniament per un infart agut de miocardi amb elevació del segment ST (IAMEST) i portadors de malaltia coronària multivas, la presència d'una o més OTC en vasos no culpables del IAMEST és un predictor independent de mortalitat als 5 anys de seguiment ($p < 0.0001$)¹⁵.

Tanmateix, en un estudi recent amb un grup de pacients tractats percutàniament per un infart agut de miocardi sense elevació del segment ST (IAMSEST) i malaltia de tres vasos, s'ha demostrat que la presència d'almenys una OTC augmenta la mortalitat als 12 mesos de seguiment ($p=0.047$)¹⁶.

La mortalitat intrahospitalària per IAMEST i IAMSEST també es va veure augmentada en els pacients portadors d'OTC però aquest event es relacionava amb la major comorbiditat d'aquest grup (edat major, més prevalença d'infart de miocardi previ, presentació aguda amb edema pulmonar i xoc cardiogènic, i fracció d'ejecció ventricular esquerra - FEVE- més baixa).^{15,16}

4. Presentació clínica en pacients amb OTC

L'individu portador d'OTC pot romandre asimptomàtic des del punt de vista cardíac.

En el Registre Europeu d'OTC⁸, amb 1914 individus portadors d'almenys una OTC, un 43.4% d'aquests pacients tenia l'antecedent d'infart de miocardi previ i quasi en un 50% d'aquests casos l'infart es va localitzar en el territori depenent de l'artèria oclusa. La clínica més freqüent en contexte d'OTC és l'angina crònica estable. Menys habitual és l'angor inestable o l'IAMSEST.

En els casos amb FEVE reduïda (<55 %) la clínica predominant pot ser la dispnea.

En l'estudi TOAST-GISE (Total Occlusion Angioplasty Study – Società Italiana di Cardiologia Invasiva) d'Olivari et al.¹⁷, amb 376 pacients portadors d'OTC, es va veure que fins un 68% tenien l'antecedent d'infart de miocardi previ i tansols un 13% no presentaven angina de pit. Dins d'aquest grup d'individus asimptomàtics, es va demostrar isquèmia silent en un 90% dels casos.

S'ha descrit un percentatge elevat (70%) de malaltia coronària multivas en pacients portadors d'OTC⁸.

Pel què fa a l'electrocardiograma (ECG), és interessant la troballa reportada en el Registre Europeu d'OTC⁸; un 63.3% dels pacients amb OTC presentava ECG sense signes de necrosi miocàrdica en el territori relacionat amb l'artèria oclusa.

5. Beneficis amb la recanalització de les OTC

En presència d'OTC, la malaltia multivas és el més potent predictor per derivació a cirurgia de revascularització miocàrdica⁶. En pacients amb OTC sense estenosi significativa d'altres artèries coronàries, sovint s'opta pel tractament mèdic sense derivar a recanalització de la OTC independentment del territori miocàrdic en risc.

La millora de resultats amb el tractament percutani de les OTC en els últims anys, secundària a la introducció de nous dispositius, a la millora de la corba d'aprenentatge per part dels professionals i a l'aparició dels stents alliberadors de fàrmac (DES), pot canviar la perspectiva en el maneig dels pacients portadors d'OTC.

En el terreny de les OTC no disposem de resultats que provinquin d'estudis randomitzats on es compari el benefici de la recanalització percutània enfront el maneig mèdic com a estratègia planejada. En aquest sentit l'estudi *A Randomized Multicentre Trial to Evaluate the Utilization of Revascularization or Optimal Medical Therapy for the Treatment of Chronic Total Coronary Occlusions* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01760083) dut a terme pel grup EuroCTO i que actualment es troba en fase de reclutament de pacients, evaluarà el benefici clínic amb el tractament percutàni d'OTC amb implantació de stents Biolimus (DES) juntament amb el tractament mèdic òptim versus tractament mèdic òptim sense recanalització percutània, de forma randomitzada, en individus amb angina crònica estable i evidència d'isquèmia miocàrdica i viabilitat en el territori depenent de l'artèria oclusa.

Els beneficis teòrics de la recanalització en les OTC són la millora dels símptomes anginosos, la reducció del risc d'arítmies malignes desencadenades per la isquèmia miocàrdica, la millor tolerància a oclusions coronàries contralaterals futures, la millora de la funció ventricular esquerra¹⁸ i l'augment de la supervivència a llarg plaç.

5.1. Angina

Pel què fa a la clínica anginosa, hi ha tres estudis que han demostrat millora dels símptomes amb l'angioplàstia exitosa d'OTC ;

En l'estudi TOAST-GISE¹⁷, un 88% dels pacients no presentava angor als 12 mesos de l'angioplàstia exitosa d'OTC, mentres que en el grup d'angioplàstia fallida un 75% de pacients estaven lliures d'angina ($p=0.008$). En el grup d'angioplàstia exitosa, el percentatge de pacients amb prova d'esforç convencional negativa per isquèmia miocàrdica en el seguiment va ser major que en el grup d'angioplàstia fallida (73.0% vs. 46.7%; $p=0.0001$)

Cheng et al.¹⁹ en un estudi més recent van demostrar en el seguiment a 6 mesos, millora de l'angina (segons graduació de la Canadian Cardiovascular Society) en el 76% dels pacients amb OTC recanalitzada respecte una millora en el 17% de pacients amb OTC tractats únicament amb fàrmacs.

Per últim, en l'estudi de Pujadas et al.²⁰, en el que es van incloure 43 pacients amb clínica anginosa, portadors d'una OTC i amb FEVE preservada sotmesos a angioplàstia, es va demostrar amb la tècnica de ressonància magnètica cardíaca (RMC) una disminució del número de segments isquèmics per pacient en el grup amb èxit de la recanalització ($n=33$) passats 6 mesos del procediment. Aquesta milloria no es va observar en el grup amb fracàs de l'angioplàstia ($n=10$). Els pacients amb èxit de la recanalització van experimentar també una millora en els símptomes anginosos (88% dels pacients es trobaven en classe funcional >1 abans de l'angioplàstia i tansols un 3% van referir angina classe funcional > 1 als 6 mesos del procediment) mentres que els pacients amb fallida del procediment no van experimentar millora en la seva classe funcional.

5.2. Tolerància i supervivència en infart agut de miocardi

La recanalització de les OTC podria millorar la tolerància clínica en fase aguda d'un infart de miocardi (quan l'artèria culpable no és l'OTC) i la supervivència a llarg plaç.

5.3. Supervivència

La valoració sobre el benefici en la supervivència a llarg plaç amb la recanalització de les OTC ha estat l'objectiu de varis estudis observacionals, amb resultats controversos.

Ja en l'estudi publicat per Noguchi et al.²¹ l'any 2000, amb 226 pacients en els que es va intentar recanalitzar una OTC, es va veure que el grup amb recanalització exitosa va presentar una taxa menor de mortalitat cardíaca (5% vs. 16%; $p < 0.05$) i menor necessitat de cirurgia de revascularització miocàrdica -CRM- (7% vs. 28%; $p < 0.001$) als 4 anys de seguiment respecte el grup amb recanalització fallida.

En un altre estudi del Mid America Heart Institute²² es descriu l'experiència amb més de 2000 pacients amb una OTC tractats percutàniament enfront una cohort del mateix tamany amb angioplàstia sobre lesions coronàries no oclusives. El grup amb recanalització exitosa de la OTC va presentar una major supervivència a 10 anys respecte el grup amb recanalització fallida ($p = 0.001$). Per altra banda, el grup amb recanalització exitosa d'una OTC tenia una supervivència a llarg plaç similar a la del grup amb angioplàstia exitosa de lesions coronàries no oclusives ($p = 0.33$).

En l'estudi d'Olivari et al.¹⁷, la recanalització exitosa d'una OTC es va veure associada a una reducció de la mortalitat a 12 mesos ($p = 0.039$), una menor incidència de mortalitat cardíaca o infart de miocardi (1.1% vs. 7.2%; $p = 0.005$) i una reducció de la necessitat de CRM (2.5% vs. 15.7%; $p = 0.0001$) quan es comparava amb la recanalització fallida.

De forma similar, 874 pacients amb 885 OTC van ser tractats percutàniament al Thoraxcenter (Rotterdam) entre 1992 i 2002, amb un seguiment clínic a 5 anys²³. Els pacients amb recanalització exitosa van presentar major taxa de supervivència (93.5% vs. 88.0%; $p = 0.02$).

Tanmateix, en l'estudi d'Aziz et al.²⁴ amb 543 pacients amb OTC tractades percutàniament entre l'any 2000 i el 2004, es va demostrar una menor mortalitat a 2 anys en el grup amb recanalització exitosa (2.5% vs. 7.3%; $p = 0.04$).

En l'estudi de Valenti et al.²⁵ es va evaluar la supervivència a 2 anys de 486 pacients amb 527 OTC tractades percutàniament i, en un 75% dels casos amb angioplàstia en estenosis coronàries d'altres vasos per tal d'assolir la revascularització miocàrdica completa. La taxa de supervivència va resultar major en el grup amb recanalització exitosa d'OTC en comparació amb el grup recanalització fallida (91.6% vs. 87.4%; $p=0.025$) i en els pacients amb malaltia coronària multivas en els que la revascularització miocàrdica va ser completa (94.0% vs. 83.8%; $p<0.001$). En aquest mateix estudi es van trobar com a factors predictors independents de mortalitat post-intent de recanalització d'una OTC, l'edat, la FEVE i la revascularització miocàrdica incompleta.

Més recentment, amb una cohort de 836 pacients amb OTC i angor estable sotmesos a angioplàstia, Jones et al.²⁶ reporten també major supervivència als 5 anys de seguiment en el grup amb recanalització exitosa (95.5 vs. 82.8 %; $p<0.0001$) i menor necessitat de CRM (3.1 vs. 22.1%; $p<0.0001$).

Aquest benefici en la supervivència amb la recanalització exitosa de les OTC es confirma en un estudi retrospectiu de gran mostra poblacional publicat l'any 2014 per George S. et al.²⁷ En aquest treball es revisa la supervivència a dos anys d'un total de 13.443 casos sotmesos a angioplàstia d'OTC (amb un total de 14.439 OTC), trobant benefici en el grup amb èxit de la recanalització ($p<0,001$) i també una major supervivència amb la revascularització completa anatòmica enfront la revascularització parcial ($p=0,002$).

Per contra, en altres estudis amb el mateix disseny no s'han pogut demostrar diferències en termes de mortalitat amb l'èxit de la recanalització versus el fracàs del procediment. És el cas de l'estudi de Labriolle et al.²⁸ amb seguiment a dos anys de 172 pacients post-intent de recanalització d'OTC: la mortalitat no va diferir de forma significativa entre els grups èxit i fallida de la recanalització (95.1% vs 94.7%; $p=0.3$). En l'estudi de Lee et al.²⁹ amb seguiment durant tres anys de 333 pacients sotmesos

a recanalització d'OTC, no es van trobar diferències significatives en la taxa de supervivència ($p=0.86$) ni en l'objectiu combinat mort, IAMEST o necessitat de nova revascularització de l'artèria tractada ($p=0.53$), en funció de l'èxit o fracàs de la recanalització de l'OTC.

I Mehran et al.³⁰ en el seu estudi amb una població de 1791 pacients seguits durant tres anys post-angioplàstia d'OTC tampoc van trobar una diferència estadísticament significativa en la mortalitat global entre el grup amb èxit del procediment i el grup amb fracàs ($p=0.05$) però sí una reducció significativa de la mortalitat cardíaca ($p<0.01$) i de la necessitat de CRM ($p<0.01$).

Autor (referència)	n	Inclusió	Seguiment (anys)	Tipus angioplàstia (grup èxit)	Supervivència èxit vs. fallida
Noguchi T et al. (21)	226	1986-1996	4	Baló	95.0 vs. 84.0%, $p<0.05$
Suero JA et al. (22)	2007	1980-1999	10	Baló BMS (7%)	73.5 vs. 65.1%, $p=0.001$
Olivari Z et al. (17)	369	1999-2000	1	BMS (90%) Baló	98.9 vs. 96.4%, $p=0.039$
Hoye A et al. (23)	874	1999-2002	4	BMS (81%) Baló	93.5 vs. 88.0%, $p=0.020$
Aziz S et al. (24)	543	2000-2004	2	BMS (83%) DES (17%)	98.0 vs. 94.2%, $p=0.045$
de Labriolle et al. (28)	172	2003-2005	2	DES (84%) BMS (16%)	95.1 vs. 94.7%, $p=0.3$
Valenti R et al. (25)	486	2003-2006	4	DES	91.6 vs. 87.4%, $p=0.025$
Lee SW et al. (29)	333	2003-2006	3	DES	96.7 vs. 94.7%, $p=0.86$
Mehran R et al. (30)	1791	1998-2007	3	DES (66%) BMS (34%)	94 vs. 91.4%, $p=0.05$
Jones DA et al. (26)	836	2003-2010	5	DES	95.5 vs. 82.8 %, $p<0.0001$
George S et al. (27)	13443	2005-2009	2	DES (82,2%) BMS (13,7%) Baló (3,9%)	95,2 vs. 92%, $p<0.001$

Baló=angioplàstia simple amb baló; BMS=stent metàl·lic; DES=stent alliberador de fàrmac

Taula 1. Estudis observacionals de supervivència amb recanalització exitosa d'OTC vs. fallida.

Cal tenir en compte que en alguns dels estudis més remots on es valora el benefici a llarg plaç amb la recanalització de les OTC, les angioplàsties realitzades eren simples,

sense implantació de stents (estudi de Noguchi et al.) o bé amb un molt baix percentatge d'implantació de stents (estudi de Suero JA et al.). Aquest fet va comportar que es reportessin altes taxes de reestenosi post angioplàstia (majors del 30%) i un nombre no despreciable de casos amb reoclusió del segment tractat (fins un 4.4%)^{21,22}.

La taxa d'implantació de stents en els estudis més contemporanis ^{17,23-30} supera el 80%, amb un percentatge creixent de DES, fet que redueix la taxa de reestenosis reportada (fins un 11%).

Dues revisions sistemàtiques publicades l'any 2013 inclouen els estudis prospectius i retrospectius no randomitzats que comparen el risc de mortalitat global en el seguiment post- recanalització exitosa d'OTC versus recanalització fallida:

En la revisió de Pancholy et al. ³¹ amb un total de 6403 pacients inclosos en 13 estudis i seguiment mig de 2.5 anys, la recanalització exitosa de les OTC amb implantació de stents (en més d'un 70% dels casos) es va associar a una reducció de la mortalitat total a curt - ≤ 30 dies - ($p < 0.001$) i a llarg plaç - ≥ 1 any- ($p < 0.001$).

La segona revisió, publicada per Khan et al. ³², va incloure 23 estudis amb un total de 12970 pacients sotmesos a angioplàstia d'OTC (simple o amb implantació de stents) i amb un seguiment mig de 3.7 anys. També en aquest anàlisi la recanalització exitosa de les OTC es va veure associada a una menor taxa de mortalitat ($p < 0.001$), amb una reducció de la necessitat de CRM durant el seguiment ($p < 0.001$) i amb una tendència estadísticament no significativa ($p = 0.051$) cap a la reducció a llarg plaç de la taxa d'esdeveniments cardíacs adversos majors (ECAM) definits com el compost mort cardíaca, infart de miocardi i revascularització repetida de la lesió tractada.

És possible que la localització de la OTC sigui un factor que modifiqui el benefici en termes de supervivència amb la recanalització de les OTC. Els resultats dels estudis que evaluen aquesta possibilitat son controvertos.

En l'estudi retrospectiu de Safley et al.³³ es va demostrar una major taxa de supervivència a 5 anys amb la recanalització exitosa d'OTC de l'artèria descendent anterior (DA) comparant amb la recanalització fallida (88.9% vs. 80.2%, $p < 0.001$) però no amb la recanalització exitosa d'OTC de l'artèria circumflexa -Cx- (86.1% vs. 82.1%, $p = 0.21$) i de l'artèria coronària dreta -CD- (87.7% vs. 84.9%, $p = 0.23$). Per contra, en un estudi més recent publicat per Claessen et al.³⁴, la mortalitat a 5 anys va resultar menor en el grup amb recanalització exitosa d'OTC d'artèria DA i Cx comparant amb el grup recanalització fallida : 6.7% vs. 11.0% ($p=0.03$) i 5.5% vs. 13.9% ($p<0.01$) , però no es modificava de forma significativa quan l'OTC es trobava a l'artèria CD (6.6% vs 4.1 %; $p=0.80$). Per últim, en l'estudi més recent de George S. et al.²⁷ el benefici en supervivència a dos anys de seguiment en el grup amb èxit de la recanalització d'OTC no es modificava en funció de l'artèria coronària tractada.

5.4. Necessitat de cirurgia de revascularització miocàrdica

Alguns dels estudis mencionats en l'apartat anterior i que analitzen els resultats en el seguiment de poblacions amb èxit i fallida en la recanalització de les OTC mostren que l'angioplastia exitosa d'aquestes lesions redueix la necessitat d'una futura CRM en aquests pacients^{17,21,26,30,32}.

5.5. Canvis en la fracció d'ejecció ventricular esquerra

Quan es planteja l'estratègia de tractament en pacients amb OTC, cal tenir en compte el potencial de millora de la funció ventricular esquerra amb la recanalització exitosa d'aquestes lesions, i per tant, la possible millora en el pronòstic d'aquests pacients. Els estudis que evaluen benefici de la recanalització d'OTC en la supervivència a llarg plaç fan escassa menció a l'evolució de la FEVE en el seguiment i els estudis publicats que aporten dades sobre les modificacions de la FEVE post-recanalització d'OTC són estudis de disseny observacional que inclouen majoritàriament poblacions amb FEVE normal ($FEVE \geq 55\%$).

Ja en l'estudi de Sirnes et al.³⁵ de l'any 1998, amb 95 pacients sotmesos a recanalització d'OTC per clínica d'angina de pit o isquèmia miocàrdica induïda en la prova d'esforç, es va demostrar amb ventriculografia esquerra de contrast als 6 mesos de seguiment que el grup amb l'artèria tractada oberta en l'angiografia coronària de seguiment presentava millora de la FEVE (0.62 ± 0.13 a 0.67 ± 0.11 ; $p < 0.001$) amb independència de l'existència de reestenosi, infart de miocardi previ en el territori de l'OTC (valorat mitjançant revisió de la història clínica o bé per la presència d'ondes Q patològiques en l'ECG, i present en un 64% dels casos) i angioplàstia en altres artèries coronàries. L'augment de la FEVE va ser significativament major en els pacients amb FEVE < 50% (n=10). Vuit pacients amb reclusió de l'artèria tractada no van experimentar canvis en la FEVE.

En un estudi similar³⁶ amb 75 pacients portadors d'OTC sotmesos a recanalització i revascularització completa en cas de malaltia multivas, i amb les mateixes indicacions pel tractament, es va reportar una millora de la FEVE estudiada amb ventriculografia de contrast als 6 mesos ($p = 0.001$) a expenses del grup de pacients sense infart de miocardi previ en el territori depenent de la OTC ($53 \pm 16\%$ a $57 \pm 20\%$; $p < 0.001$). En el grup de pacients amb infart previ en el territori de la OTC recanalitzada, la FEVE no va augmentar de forma significativa ($49 \pm 16\%$ a $50 \pm 17\%$; $p = \text{NS}$). Tansols un 15% de la cohort presentava FEVE < 50% pre-recanalització.

Per contra, en l'estudi de Dzavik et al.³⁷ amb la recanalització exitosa d'OTC en 139 pacients, no es van trobar canvis significatius en la FEVE estudiada amb ventriculografia de contrast als 6 mesos del procediment (FEVE basal $62 \pm 11\%$ i canvi als 6 mesos $0.5 \pm 7\%$; $p = \text{NS}$).

Valenti et al.²⁵ van disposar de les dades ecocardiogràfiques basals i als 6 mesos post-recanalització exitosa d'OTC en 290 pacients. Es va trobar en aquests casos una millora de la FEVE en el seguiment ($42.2 \pm 12.1\%$ a $46.5 \pm 11.3\%$; $p < 0.001$). Dos punts a remarcar d'aquest estudi són, primer, que la indicació per tractar percutàniament les OTC va ser la presència de viabilitat en el territori depenent de l'OTC demostrada amb

ecocardiografia d'estrés amb dobutamina o gammagrafia amb isòtops (SPECT) i en segon lloc, que un terç dels pacients amb recanalització exitosa tenien FEVE basal menor del 50%.

En alguns estudis amb limitada mostra poblacional s'ha estudiat mitjançant RMC els canvis en la FEVE post recanalització exitosa de les OTC:

- Baks et al.³⁸ van estudiar 27 pacients abans i passats 5 mesos de la recanalització d'una OTC amb implantació de DES. Es van quantificar volums del ventricle esquerre, FEVE i l'extensió transmural de l'infart (ETI) en cada segment miocàrdic d'acord amb el realç tardà de gadolini. En l'estudi de seguiment es va veure una disminució dels volums telesistòlic i telediastòlic del ventricle esquerre (VTSVE i VTDVE) indexats però la FEVE no es va modificar de forma significativa ($61\pm 9\%$ a $62\pm 11\%$; $p=0.54$). Els canvis en la motilitat miocàrdica segmentària es van veure relacionats amb el grau d'ETI: segments amb ETI $<25\%$ van presentar una millora significativa en l'engruiximent de paret ($p<0.001$) mentre que els segments amb ETI $>75\%$ no van millorar ($p=0.54$). Es va trobar una tendència a la millora de l'engruiximent en aquells segments amb ETI 25-75% ($p=0.10$). La FEVE basal es trobava deprimida (FEVE del 45-54%) en un 19% dels pacients estudiats.

- En un altre treball ³⁹, 21 pacients amb recanalització exitosa d'una OTC (amb implantació de DES) van ser estudiats pre-angioplàstia, als 5 mesos i als 3 anys del procediment. Tots els casos presentaven angina de pit o bé una prova d'esforç positiva per isquèmia miocàrdica abans del tractament de l'OTC. En el seguiment a 3 anys, van disminuir de forma significativa els volums ventriculars indexats i la FEVE va mostrar tendència a la millora ($60\pm 9\%$ a $63\pm 11\%$; $p=0.11$). La contractilitat en els segments miocàrdics amb ETI $<25\%$ va millorar de forma significativa en el seguiment a 5 mesos i a 3 anys, i els segments amb ETI del 25-75% van mostrar millora contràctil en l'estudi de seguiment als 3 anys (pero no als 5 mesos). Els segments amb ETI $>75\%$ del gruix miocàrdic, no van mostrar canvis en la contractilitat en el seguiment a 5 mesos ni a 3 anys. La FEVE basal es trobava lleugerament reduïda en 4 casos.

- En l'estudi de Cheng et al.¹⁹ es van evaluar amb RMC basal i als 6 mesos de seguiment, 17 pacients amb angina de pit i/o evidència d'isquèmia miocàrdica derivats a recanalització d'una OTC i 6 pacients amb una OTC tractats farmacològicament (quatre d'ells amb angina en la valoració basal). Amb la recanalització percutània va millorar l'engruiximent miocàrdic dels segments tractats ($p < 0.05$). Amb el criteri de viabilitat miocàrdica establert d'ETI $< 25\%$, una proporció major de segments viables van presentar una millora de l'engruiximent de més del 10% respecte els no viables (46 de 70; 66% vs 5/15; 27%; $p < 0.05$) sense trobar canvis en l'engruiximent miocàrdic als 6 mesos de seguiment en els casos amb una OTC no tractada percutàniament. Malgrat la millora de l'engruiximent miocàrdic segmentari en el grup amb recanalització de les OTC, l'anàlisi de la FEVE i volums ventriculars, no va mostrar canvis significatius als 6 mesos de seguiment respecte els valors basals en cap dels dos grups, tenint en compte que tots els casos inclosos en l'estudi presentaven FEVE basal normal.

- Pujadas et al.²⁰, troben una millora significativa de la FEVE en un grup de 33 pacients amb recanalització exitosa d'una OTC ($62 \pm 12.2\%$ basal i $65 \pm 11.5\%$ als 6 mesos; $p = 0.02$) i també en el grup de 10 pacients inclosos en l'estudi amb fallida del procediment (57 ± 8.8 basal i 63 ± 9.4 als 6 mesos; $p = 0.01$). La majoria de casos presentaven FEVE basal preservada i tots mostraven criteris de viabilitat en el territori de la OTC.

- En l'estudi de Bucciarelli-Ducci et al.⁴⁰ publicat l'any 2016, 32 pacients amb una OTC i seleccionats en base a la presència de viabilitat i defectes de perfusió significatius en el territori depenent de l'artèria oclusa en l'estudi de RMC, van ser sotmesos a angioplàstia de la OTC. Tots els casos reclutats tenien FEVE preservada. En l'estudi de seguiment a 3 mesos es va documentar una disminució del VTSVE i un augment significatiu de la FEVE ($62 \pm 13\%$ vs $67 \pm 12\%$; $p < 0.0001$).

6. Estudi de viabilitat miocàrdica en presència d'OTC

El concepte miocardi hibernat va ser introduït per Rahimtoola fa més de dues dècades. El terme defineix la disfunció o absència total de contractilitat del teixit miocàrdic en repòs per hipoperfusió, preservant la seva activitat metabòlica i amb millora de la funció post-revascularització⁴¹. Aquest terme és inherent al concepte de miocardi viable.

Les guies de revascularització miocàrdica publicades per la Societat Europea de Cardiologia (ESC) l'any 2010⁴² recomanen la revascularització en pacients amb angor estable o isquèmia silent si presenten estenosis majors del 50% en tronc comú esquerre (recomanació classe I nivell d'evidència A) o en el segment proximal de l'artèria DA (IA), en casos de lesions que causen extensa àrea d'isquèmia (>10% del miocardi del ventricle esquerre) amb recomanació IB, en qualsevol cas amb estenosi coronària major del 50% i angor refractari al tractament mèdic òptim (IA) i en casos de malaltia de 2 o 3 artèries coronàries i FEVE deprimida (IB).

El benefici de la revascularització miocàrdica en casos sense angor/isquèmia és encara motiu de controversia, però en pacients amb símptomes d'insuficiència cardíaca (IC) crònica amb estenosis coronàries significatives i més d'un 10% de miocardi ventricular esquerre disfuncionant i viable, les opinions dels experts es decanten a favor del benefici de la revascularització (IIa B).

Es desaconsella la revascularització miocàrdica en pacients sense evidència de viabilitat miocàrdica (III B).

Tan en aquestes guies mencionades com en les Guies pel diagnòstic i tractament de la IC aguda i crònica publicades per la ESC l'any 2012⁴³, es recomana l'estudi de viabilitat miocàrdica amb tècniques no invasives en aquells pacients amb FEVE deprimida i estenosis coronàries que són valorats per revascularització miocàrdica, sense decantar-se per cap de les tècniques disponibles en l'actualitat.

La importància de la detecció de viabilitat miocàrdica en aquest grup de pacients amb FEVE deprimida, radica en poder valorar la probabilitat de recuperació de la funció contràctil segmentària i global ventricular esquerra amb la revascularització miocàrdica.

En alguns estudis s'ha observat que es requereix més d'un 25-30% de teixit miocàrdic viable en el ventricle esquerre per poder obtenir una millora en la FEVE major del 5% amb la revascularització miocàrdica⁴⁴⁻⁴⁶.

Altres estudis han demostrat que la revascularització en pacients amb miocardi viable pot donar lloc a una disminució dels volums ventriculars i a una millora de la classe funcional^{47,48}.

S'han utilitzat diversos mètodes per detectar el miocardi viable, els més acceptats són la tomografia per emissió de positrons (PET), els estudis de perfusió miocàrdica amb isòtops -tal.li-201 o tecneci-99m- (SPECT), l'ecocardiografia d'estrés amb dobutamina (ECOED) que determina la reserva contràctil dels diferents segments miocàrdics i la RMC que ha guanyat molt de terreny en aquest camp en l'última dècada.

6.1. Ecocardiografia d'estrés amb dobutamina (ECOED)

Amb aquesta tècnica s'estudia la resposta dels segments miocàrdics disfuncionants o amb manca de contractilitat amb l'administració de dobutamina a dosis baixes (5-10 micrograms/kilo/minut). Els segments que augmenten la contractilitat amb la infusió de dobutamina es consideren viables (reserva contràctil positiva) i aquells que no l'augmenten es poden considerar no viables (absència de reserva contràctil). Els segments disfuncionants que empitjoren la seva contractilitat amb dosis baixes de dobutamina es consideren segments isquèmics i viables.

L'ECOED té una sensibilitat del 81%, una especificitat del 86%, un valor predictiu positiu (VPP) i valor predictiu negatiu (VPN) del 83% i 81% per prediure la milloria funcional després de la revascularització de miocardi viable^{49, 50}.

Una de les principals limitacions d'aquesta tècnica és la variabilitat interobservador en la interpretació dels resultats i la qualitat subòptima de les imatges en alguns pacients. L'administració de contrast endovenós pot ajudar a obtenir una definició adequada dels marges endocàrdics i millorar així la valoració de la contractilitat miocàrdica segmentària.

6.2. Tomografia per emissió de positrons (PET)

En situació basal el miocit obté energia mitjançant el metabolisme oxidatiu utilitzant els àcids grassos lliures com a substrate. En situació d'isquèmia disminueix la via oxidativa i l'energia és obtinguda majoritàriament a partir de la glucosa mitjançant la glucòlisi anaeròbica.

Amb la tècnica de PET el traçador més utilitzat per valorar la persistència de metabolisme cel.lular i per tant la viabilitat, és la 18-fluordesoxiglucosa (FDG). Mitjançant l'ús de traçadors de flux (N-amoni, O-aigua o rubidi-82) es pot quantificar el flux miocàrdic.

El fet que el miocardi hipoperfós i disfuncionant continuï utilitzant glucosa (o FDG) és un marcador metabòlic de supervivència cel.lular i viabilitat (conegut com mismatch flux-metabolisme) i per contra, la presència de baix flux en un territori miocàrdic disfuncionant amb poca extracció de FDG és indicativa de cicatriu o manca de viabilitat (match flux-metabolisme). (figura 3)

En la pràctica clínica habitual s'utilitza l'estudi metabòlic amb FDG combinat amb l'estudi de flux o perfusió miocàrdica.

Per altra banda, l'adquisició de les imatges de PET sincronitzades amb el cicle cardíac mitjançant l'ECG (FDG PET sincronitzada) permet l'estudi dels volums i la contractilitat segmentària i global del ventricle esquerre.

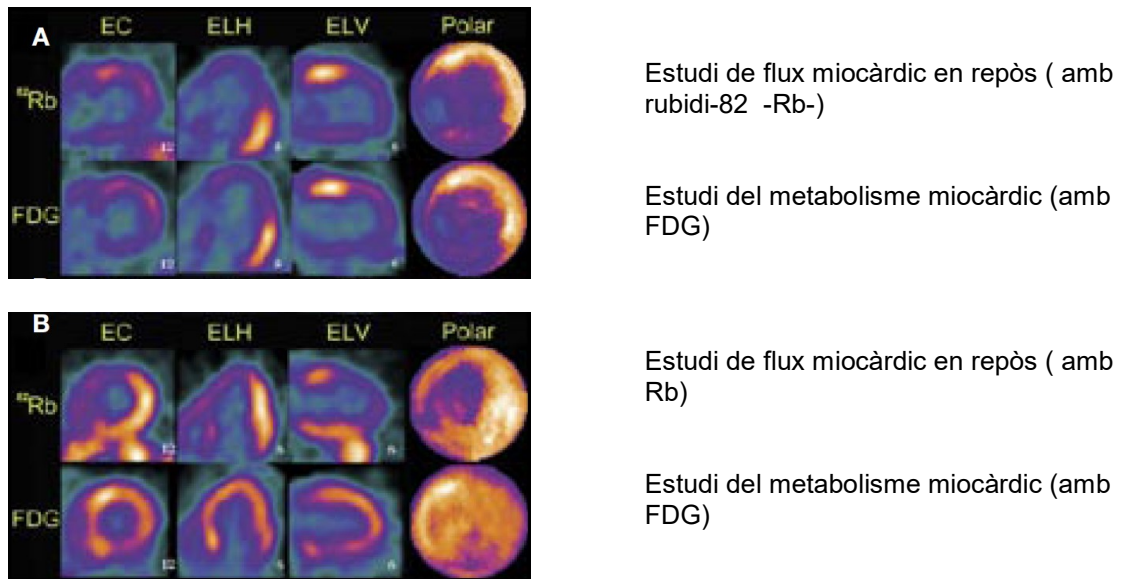


Figura 3. Valoració de viabilitat miocàrdica amb PET.

- A. Patró de no viabilitat (match flux-metabolisme): l'extensió del defecte de flux és igual a l'extensió del defecte de metabolisme.
- B. Patró de viabilitat miocàrdica (mismatch flux-metabolisme): defecte de flux sense defecte de metabolisme.

La sensibilitat de la PET per la detecció de miocardi viable és del 92% amb una especificitat del 63%^{49,50}.

6.3. Estudis de perfusió miocàrdica amb isòtops (SPECT)

Les imatges tomogràfiques del SPECT s'adquireixen sincronitzades amb el cicle cardíac, mitjançant el mètode denominat gated-SPECT. Aquesta adquisició sincronitzada permet valorar la motilitat i engruiximent segmentari enllarg de cada cicle cardíac.

Amb aquesta tècnica es pot estudiar en una sola exploració la presència d' isquèmia miocàrdica, la contractilitat global i segmentària del ventricle esquerre, i els volums cardíacs.

6.3.1 Estudis amb tal.li-201:

L'absorció del tal.li-201 per part del miòcit depèn del flux sanguini, de la integritat de la membrana cel.lular i de la presència de consum d'energia a nivell intracel.lular.

En els estudis SPECT amb tal.li-201 es poden utilitzar dos tipus de protocol:

- Protocol estrés-redistribució-reinjecció: zones de miocardi hipoperfoses post-estrés (mitjançant esforç físic, o bé injecció d'adenosina o dipiridamol) poden tenir un augment de la captació del traçador en les imatges obtingudes a les 4-6 hores de la injecció (concepte denominat redistribució i que reflexa que la membrana cel.lular és íntegra i el miocit capta el traçador de forma tardana i la mateixa disminució del flux sanguini en el territori que ha causat aquesta captació lenta provoca el retràs en la seva sortida de dins la cèl.lula). Es considera que aquests segments miocàrdics són isquèmics i viables. Aquells segments que persisteixen hipoperfoses a les 4-6 hores de la injecció, si amb l'administració d'una nova dosi de traçador presenten un augment de la captació del 10% o major, es consideren també viables. En cas contrari, es definiran com segments necròtics o no viables.

En un estudi amb pacients amb cardiopatia isquèmica i disfunció ventricular es va observar que la recuperació funcional post-revascularització era major en els segments amb isquèmia (83%), és a dir, segments amb patró de redistribució respecte l'estudi d'estrés, en comparació amb els segments sense isquèmia (33%)⁵¹.

- Protocol repòs-redistribució: s'administra una dosi única de tal.li-201 en repòs i s'adquireixen les imatges al cap de pocs minuts i a les 4 hores. Es considera que un segment és viable si presenta un augment de la captació del traçador superior al 10% en les imatges de redistribució respecte les imatges de repòs, o bé si presenta una captació superior al 50% tant en repòs com en les imatges de redistribució.

La sensibilitat, especificitat, VPP i VPN de l'SPECT amb tal.li-201 en l'estudi de viabilitat miocàrdica és del 88%, 59%, 69% i 80%^{49, 50}.

Amb l'SPECT amb tal.li-201 es detecten més territoris teòricament viables que amb l'ECOED (aquesta té una menor sensibilitat) , però l'ECOED detecta millor els territoris

miocàrdics que realment milloraran la contractilitat amb la revascularització (major VPP)⁵². Es creu que el motiu és que els mecanismes cel·lulars responsables de la resposta inotròpica amb la dobutamina requereixen una major integritat funcional del miòcit que la necessària per la captació tardana del tal·li, per tant la resposta inotròpica assegura millor la viabilitat del miòcit.

6.3.2 Estudis amb tecneci-99m

En comparació amb l'SPECT amb tal·li-201, l'estudi amb tecneci-99 aporta una millor qualitat de les imatges.

La retenció intracel·lular del tecneci-99m marcat amb metoxi-isobutil-isonitril (^{99m}Tc-MIBI) depèn de la perfusió regional miocàrdica i de la integritat de la membrana cel·lular. La isquèmia miocàrdica provoca canvis en el potencial de membrana, causant una reducció de la retenció intracel·lular de ^{99m}Tc-MIBI. Els segments miocàrdics no viables no incorporen el traçador i es veuen com a defectes de perfusió. El criteri de viabilitat establert és una captació del traçador en repòs major del 50%.

La sensibilitat del SPECT amb tecneci-99m per la detecció de miocardi viable és del 83% amb una especificitat del 65%^{49,50}.

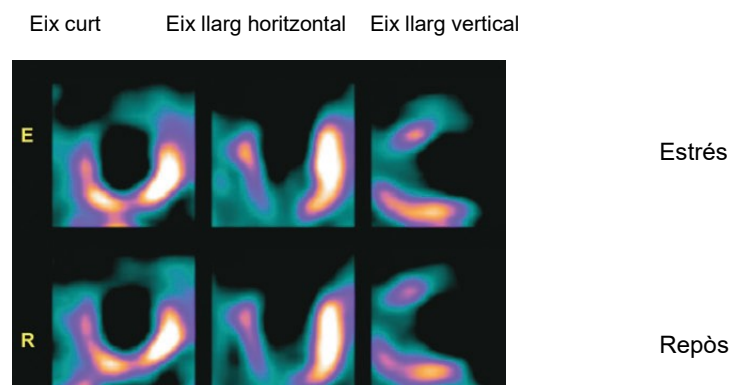


Figura 4. Estudi amb tecneci-99m. Intens defecte de captació en repòs i estrés en la regió antero-septo-apical, indicant no viabilitat.

Cal esmentar que tant les tècniques de SPECT com la PET comporten irradiació del pacient, tot i que en dosis baixes.

6.4. Administració de nitroglicerina per millorar la detecció de la viabilitat

L'administració de nitroglicerina augmenta el flux coronari regional mitjançant el seu efecte vasodilatador coronari. Per tant, administrada abans de la dosi del radiofàrmac augmentarà la seva captació en segments severament hipoperfosos que es mantenen viables, millorant el rendiment de la determinació de teixit viable⁵³.

6.5. Ressonància magnètica cardíaca (RMC)

La RMC permet l'estudi precís de la FEVE, volums ventriculars, morfologia de les cavitats cardíques i viabilitat miocàrdica amb una baixa variabilitat interobservador i sense emissió de radiació. La seva alta resolució espacial ha fet que en la última dècada s'hagi establert com la tècnica de referència per l'estudi de viabilitat miocàrdica.

Per tal d'evaluar la viabilitat amb RMC es poden utilitzar tres tècniques:

6.5.1 L'estudi d'estrés amb dosi baixa de dobutamina

En el metaanàlisi de Romero et al.⁵⁴ s'inclouen 9 estudis on s'utilitza la RMC amb dosis baixes de dobutamina per evaluar la viabilitat miocàrdica pre-revascularització (quirúrgica o percutània). Es conclou que la tècnica té una sensibilitat i especificitat del 81% i 91%, VPP i VPN del 93 % i 75%, amb una precisió global del 84% per predir la recuperació de la funció contràctil.

6.5.2 L'estudi de realç tardà de gadolini (RTG)

L'estudi de RTG es basa en el fet que el gadolini és un contrast extracel·lular, que injectat via endovenosa difón per l'interstici sense travessar membranes cel·lulars i s'elimina ràpidament per via renal. Quan hi ha necrosi de miocits, aquests són substituïts per teixit fibrós, i per tant augmenta el volum de l'espai intersticial. Aquest fet es traduirà en una major concentració de gadolini amb eliminació lenta, visualitzant el contrast a la paret miocàrdica passats 10 minuts de la seva injecció.

La RMC amb estudi de RTG pot detectar de forma precisa el percentatge de transmuralitat de la necrosi miocàrdica respecte el gruix de la paret ventricular, amb una major capacitat per diferenciar els infarts subendocàrdics dels transmursals respecte les altres tècniques d'imatge, donada la seva major resolució espacial⁵⁵.

Un total de 11 estudis inclosos també en el metaanàlisi de Romero et al.⁵⁴ evaluen la viabilitat miocàrdica amb estudi de RTG abans i després de la revascularització (Taula 2). En tots aquests estudis el punt de tall per determinar la viabilitat d'un segment miocàrdic, va ser la presència de RTG en el 50% del gruix de la paret miocàrdica, és a dir, segments amb ETI < 50% eren considerats viables i aquells amb ETI ≥ 50% eren considerats no viables.

Tenint en compte totes les dades aportades en aquests estudis amb el punt de tall d'ETI del 50%, la sensibilitat i especificitat de la tècnica per l'estudi de viabilitat miocàrdica és del 95% i 51%, el VPP i VPN del 69% i 90%, amb una precisió global del 70%.

Autor (referència)	n	Varons (%)	Edat (anys)	FEVE (%) per RMC	Tècnica revasc.	RMC Seguiment (setmanes)	Punt de tall viabilitat (%)
Becker et al. (56)	21	62	59	41	CRM/ACTP	36	<50
Bondarenko et al. (57)	36	84	62	39	CRM	12	<50
Gutberlet et al. (58)	20	95	64	29	CRM	24	<50
Kim et al. (59)	43	88	63	43	CRM/ACTP	11	<50
Kühl et al. (60)	29	72	66	32	CRM/ACTP	24	<50
Pegg et al. (61)	33	94	66	38	CRM	24	<50
Sandstede et al. (62)	12	83	61	NR	CRM/ACTP	12	<50
Schwartzman et al. (63)	29	79	62	28**	CRM	6	<50
Selvanayagam et al. (64)	52	NR	NR	62	CRM	24	<50
Wellnhofer et al. (65)	29	93	68	NR	CRM/ACTP	12	<50
Wu et al. (66)	27	78	66	38	CRM	24	<50

ACTP=angioplàstia coronària transluminal percutània; CRM=cirurgia de revascularització miocàrdica; FEVE=fracció d'ejecció ventricular esquerra; NR=no reportat; RMC=ressonància magnètica cardíaca; Revasc.=revascularització.

** Estudi FEVE amb ecocardiografia.

Taula 2. Estudis prospectius amb evaluació de viabilitat miocàrdica amb RMC i estudi de RTG.

6.5.3 L'estudi del gruix de paret telediastòlic en repòs

En el metaanàlisi de Romero et al.⁵⁴ es van incloure quatre estudis on s'evaluava la viabilitat miocàrdica pre-revascularització amb RMC mitjançant l'estudi del gruix de paret del ventricle esquerre en telediàstole (GPTD) i en repòs. El punt de tall utilitzat en aquests estudis per definir un segment miocàrdic com a viable va ser un GPTD major de 5.5 mm. o major de 6 mm. La sensibilitat i especificitat de la tècnica per predir recuperació funcional post-revascularització van resultar del 96% i 38%, el VPP i VPN del 71% i 85% amb una precisió global diagnòstica del 68%.

Tal i com es conclou en el mencionat metanàlisi, integrant la informació aportada per la RMC amb dosi baixa de dobutamina (major especificitat i VPP) i l'estudi amb RTG (major sensibilitat i VPN), augmenta la precisió a l'hora d'evaluar la viabilitat miocàrdica en pacients amb FEVE reduïda estudiats pre-revascularització miocàrdica (Taula 3).

Tècnica RMC	Sensibilitat mitja (%)	Especificitat Mitja (%)	VPP mig (%)	VPN mig (%)	Precisió diagnòstica mitja (%)
RMC RTG	95	51	69	90	70
RMC DBD	81	91	93	75	84
RMC GPTD	96	38	71	85	68

DBD=dosi baixa de dobutamina; GPTD=gruix de paret telediastòlic; RMC= ressonància magnètica cardíaca; RTG= realç tardà de gadolini; VPP=valor predictiu positiu; VPN= valor predictiu negatiu.

Taula 3. Resum sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu, valor predictiu negatiu i precisió global diagnòstica en l'estudi de viabilitat miocàrdica amb les diferents tècniques de RMC.

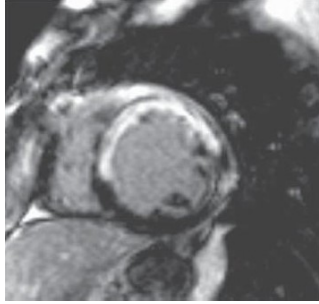
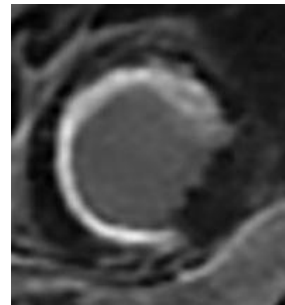


Figura 5. Estudi RMC. Eix curt basal. RTG amb extensió pràcticament transmural (ETI del 75%) en segments anterior, antero-septal i antero-lateral basals .

Figura 6. Estudi RMC. Eix curt apical. RTG subendocàrdic (ETI menor del 50%) en segments anterior, septal i lateral.



6.6. Anàlisi de viabilitat miocàrdica en els estudis on es valora el benefici amb la recanalització d'OTC

6.6.1. Estudis de supervivència

En els estudis publicats on es valora l'impacte en la supervivència amb l'èxit de la recanalització d'OTC, la FEVE mitja basal dels pacients inclosos es trobava preservada (a excepció de l'estudi de Valenti et al. ²⁵) i el percentatge de casos amb FEVE deprimida en cada estudi o bé no es reporta o bé era baix (a excepció dels estudis de Hoyer et al. ²³ i Valenti et al. ²⁵ en els quals més d'un terç dels casos presentaven baixa FEVE basal).

Per altra banda, en tansols dos estudis (Valenti et al. ²⁵ i Lee et al. ²⁹) es va establir la presència de viabilitat miocàrdica en el territori depenent de l'OTC com a criteri d'inclusió. En els vuit estudis restants es decriu que la majoria de pacients sotmesos a angioplàstia de les OTC presentava angor i/o evidència d'isquèmia miocàrdica provocada amb l'esforç sense mencionar el tipus de tècnica emprada (prova d'esforç convencional, SPECT o ecocardiografia) i tenint en compte que en tots els estudis hi havia un percentatge elevat de casos amb malaltia coronària multivas (entre el 40 i el

85%), escenari en el que la prova d'esforç convencional no és capaç de localitzar el territori isquèmic. (Taula 4)

Autor (referència)	n	Any	FEVE mitja (%)	FEVE < 55% (%)	Criteri inclusió: Viabilitat	Millora supervivència (valor p)
Noguchi T et al.(21)	226	2000	56±12	NR	No	<0.005
Suero JA et al. (22)	2007	2001	51±14	15 FEVE <40%	No	0.001
Olivari Z et al. (17)	369	2003	56±10	NR	No	0.039
Hoye A et al. (23)	874	2005	NR	34	No	0.020
Aziz S et al. (24)	543	2007	53	NR	No	0.045
Valenti R et al. (25)	486	2008	42±13	34 FEVE <40%	si ECOED/SPECT	0.025
de Labriolle et al.(28)	172	2008	50±12	NR	No	0.3
Lee SW et al. (29)	333	2011	56±10	7	si*	0.86
Mehran R et al. (30)	1791	2011	54±10	NR	No	0.05
Jones DA et al. (26)	836	2012	56±9	5 FEVE <40%	No	<0.0001
George S et al. (27)	13443	2014	50	24	No	<0.001

ECOED= ecocardiografia d'estrés amb dobutamina; FEVE=fracció d'ejecció ventricular esquerra; NR= no reportat; SPECT= estudis de perfusió miocàrdica amb isòtops.

* Valoració de viabilitat miocàrdica amb diferents tècniques d'imatge sense especificar el tipus.

Taula 4. Estudis de supervivència amb la recanalització exitosa d'OTC vs. recanalització fallida.

6.6.2. Estudis amb valoració de la FEVE

En els estudis on s'analitzen els canvis en la FEVE post-recanalització exitosa d'OTC, de nou, la FEVE mitja basal dels pacients era $\geq 55\%$, el percentatge de casos amb FEVE deprimida era baix i en la majoria d'ells la viabilitat en el territori depenent de l'OTC abans del procediment percutani no era un criteri d'inclusió. Els estudis de Valenti et al.²⁵, Pujadas et al.²⁰ i Bucciarelli-Ducci et al.⁴⁰ en són l'excepció (Taula 5). La majoria dels pacients inclosos en aquests estudis presentaven angor abans de sotmetre's a l'angioplàstia, o bé un test de provocació positiu per isquèmia miocàrdica, sense mencionar si es tractava de tests que localitzen territori isquèmic o bé proves d'esforç convencionals. Aquests fets són rellevants perquè es va incloure una alta

proporció de casos amb malaltia coronària multivas. Nomès en l'estudi de Bucciarelli-Ducci et al.⁴⁰ la presència d'isquèmia en el territori dependent de l'OTC era un criteri d'inclusió.

Autor (referència)	n	Any	FEVE mitja (%)	FEVE <55% (%)	Tècnica valoració FEVE	Criteri inclusió: viabilitat	Millora FEVE
Sirnes PA et al. (35)	95	1998	62±13	10	Ventriculografia contrast	no	<0.001
Dzavik V et al. (37)	139	2001	62±11	NR	Ventriculografia contrast	no	NS
Chung CM et al. (36)	75	2003	59±14	15	Ventriculografia contrast	no	0.001
Baks T et al. (38)	27	2006	61±9	19	RMC	no	0.54
Cheng AS et al. (19)	17	2008	>55	0	RMC	no	NS
Valenti R et al. (25)	290	2008	42±12	34 FEVE <40%	ECO	si ECOED/SPECT	<0.001
Kirschbaum SW et al. (39)	21	2008	60±9	19	RMC	no	0.11
Pujadas S et al. (20)	33	2013	62±12	NR	RMC	si	0.02
Bucciarelli-Ducci C et al. (40)	32	2016	62±13	NR	RMC	si	<0.0001

ECO=ecocardiografia; ECOED= ecocardiografia d'estrés amb dobutamina; FEVE=fracció d'ejecció ventricular esquerra; NR= no reportat; RMC= ressonància magnètica cardíaca; SPECT=estudis de perfusió miocàrdica amb isòtops; NS=no significatiu.

Taula 5. Estudis amb valoració de la fracció d'ejecció ventricular esquerra pre i post-recanalització exitosa d'una OTC.

7. Implantació de stents en la recanalització de les OTC.

Benefici dels DES.

Les taxes de reestenosi i reclusió són més elevades post-angioplàstia d'OTC comparat amb els resultats post-angioplàstia de lesions no oclusives. En la sèrie de pacients estudiats per Elezis et al.⁶⁷ les taxes de reestenosi i reclusió van ser del 43% i 8.7% als 6 mesos de la implantació de stents metàl·lics (BMS) post-recanalització d'OTC versus 27% i 3.0% en lesions coronàries no oclusives ($p < 0.001$), amb una major necessitat de revascularització repetida de la lesió en el grup de pacients amb OTC.

La major incidència de reestenosi i reclusió en les OTC tractades percutàniament es deu possiblement a la major incidència de diabetes en pacients amb aquest tipus de lesions, a la major llargada de les lesions oclusives, major càrrega de placa ateromatosa i calcificació, així com al major grau de remodelat negatiu pre i post-angioplàstia.

Nou estudis randomitzats amb un total de 1409 pacients comparen els resultats de l'angioplàstia amb baló versus l'angioplàstia amb implantació de BMS post-recanalització d'OTC (Taula 6).

Estudi (ref.)	n	Reclusió			Reestenosi			Revascularització repetida lesió			Mortalitat		
		ACTP	BMS	p	ACTP	BMS	p	ACTP	BMS	p	ACTP	BMS	p
SICCO (68)	114	26%	16%	0.058	74%	32%	<0.001	42%	22%	0.025	0%	0%	NE
GISSOC (69)	110	34%	8%	0.004	68%	32%	0.0008	22%	5%	0.04	1.8%	0%	0.97
Mori et al. (70)	96	11%	7%	0.04	57%	28%	0.005	49%	28%	<0.05	NA	NA	NA
SPACTO (71)	85	24%	3%	0.01	64%	32%	0.01	40%	25%	NS	0%	0%	NE
TOSCA (72)	410	20%	11%	0.02	70%	55%	<0.01	15%	8%	0.03	0%	0%	NE
STOP (73)	96	17%	8%	NS	71%	42%	0.032	42%	25%	NS	0%	0%	NE
PRISON (74)	200	7%	8%	0.99	33%	22%	0.14	29%	13%	<0.0001	1%	1%	NS
SARECCO (75)	110	14%	2%	0.05	62%	26%	0.01	55%	24%	0.05	0%	0%	NE
MAJIC (76)	221	9.3%	2.1%	<0.05	54%	57%	NS	49%	31%	<0.005	0.9%	0%	0.32

ACTP=angioplàstia coronària transluminal percutània; BMS=stent metàl·lic; GISSOC=Gruppo Ital.liano di Studi sulla Stent nelle Occlusioni coronariche; MAJIC=Mayo-Japan Investigation for Chronic Total Occlusion; NE=no estimable; NA=no analitzat; NS=no significatiu; PRISON=Primary Stenting of Occluded Native Coronary Arteries; Ref=referència bibliogràfica; SARECCO=Stent or Angioplasty After Recanalization of Chronic Coronary Occlusions; SICCO=Stenting in Chronic Coronary Occlusion; SPACTO=Stent vs Percutaneous Angioplasty in Chronic Total Occlusion; STOP=Stents in Total Occlusion for Restenosis Prevention; TOSCA=Total Occlusion Study of Canada.

Taula 6. Estudis randomitzats comparatius angioplàstia coronària transluminal percutània versus implantació de BMS post-recanalització d'OTC.

Col·lectivament aquests estudis han demostrat que la implantació de BMS redueix les taxes de reestenosi angiogràfica amb significat clínic, les taxes de reoclusió i la necessitat de revascularització repetida de la lesió tractada, sense augmentar la mortalitat (0.4% vs. 0.7%; OR 0.72; 95% IC: 0.21-2.5). Aquests resultats persisteixen en el seguiment a 6 anys^{68,69,73}.

Malgrat la millora dels resultats amb la implantació de BMS post-recanalització de les OTC, les elevades taxes de reestenosi (22-57%) i reoclusió (2-16%) continuen representant una limitació per mantenir els beneficis a llarg plaç que aporta el tractament percutàni d'aquestes lesions.

Els DES han demostrat reduir la incidència de reestenosi en el tractament percutàni de lesions coronàries estenòtiques^{77,78}, i per aquest motiu, malgrat disposar de pocs estudis randomitzats comparatius DES versus BMS en el tractament de les OTC, en els últims anys i de forma generalitzada s'implanten DES un cop assolida la recanalització d'aquest tipus de lesions. De fet, en documents de consens publicats per grups de cardiólegs intervencionistes experts en el tractament percutani de les OTC, com el publicat l'any 2007 per l'EuroCTO Club⁴, es recomana la implantació de DES en tots els casos post-recanalització d'una OTC.

En una revisió publicada recentment per Colmenarez et al.⁷⁹ es van incloure 12 estudis no randomitzats i 2 estudis randomitzats que evaluaven els resultats dels BMS versus DES en el tractament de les OTC, amb un total de 4394 pacients (2004 casos tractats amb BMS i 2390 amb DES) (Taula 7).

Autor (referència)	Disseny	n	Seg. (mes.)	ECAM	Revasc. repetida	IM	Mortalitat	Reestenosi	Reclusió
				BMS/DES Valor p	BMS/DES Valor p	BMS/DES Valor p	BMS/DES Valor p	BMS/DES Valor p	BMS/DES Valor p
Kelbaek et al. (80)	Random.	63/64	17	22/3 0.001	21/3 0.001	1/0 0.99	0/0 NE	38/0 0.001	NA NA
Suttorp et al. (81)	Random.	100/100	36	20/4 0.01	22/8 0.01	6/5 1	4/4 1	41/11 <0.001	13/4 0.004
Kim et al. (82)	Control històric	79/115	6	10/2 0.01	10/1 0.01	0/0 NE	0/1 0.85	16/1 0.003	NA NA
Ge et al. (83)	Control històric	259/122	7	91/20 <0.001	75/21 <0.001	20/10 0.87	3/3 0.35	76/11 <0.001	15/3 0.17
Nakamura et al. (84)	Controlat no random.	120/60	12	50/2 <0.001	44/2 <0.001	3/7 0.72	0/0 NE	38/1 0.001	7/1 0.23
Migliorini et al. (85)	Control històric	26/92	6	6/9 0.07	6/7 0.04	0/0 NE	0/2 0.94	10/15 0.05	5/9 0.21
Werner et al. (86)	Control històric	95/95	36	53/18 <0.001	49/14 <0.001	4/0 0.16	8/0 0.05	55/9 <0.001	22/1 <0.001
García-García et al. (87)	Control històric	71/76	36	13/12 0.71	9/7 0.33	2/2 0.94	4/5 0.81	NA NA	NA NA
Aleksiadi et al. (88)	Cohorts retrospectiu	60/47	6	10/1 0.87	NA NA	NA NA	NA NA	13/2 0.03	NA NA
Obunai et al. (89)	Cohorts retrospectiu	270/560	36	55/71 0.01	48/58 0.006	3/7 0.86	6/10 0.67	49/39 <0.001	NA NA
La Spina et al. (90)	Cohorts retrospectiu	23/88	26	6/19 0.72	4/12 0.68	1/4 0.94	1/4 0.94	NA NA	NA NA
De Felice et al. (91)	Control històric	112/111	18	13/12 0.009	22/5 0.002	1/1 0.99	2/3 0.64	NA NA	NA NA
Han et al. (92)	Cohorts retrospectiu	524/660	60	149/121 <0.001	139/128 0.01	NA NA	51/64 0.98	NA NA	NA NA
Kandzari et al. (93)	Control històric	202/200	12	NA NA	17/19 0.71	NA NA	1/0 0.79	27/21 0.39	21/5 0.004

BMS=stent metàl·lic; DES=stent alliberador de fàrmac; ECAM=esdeveniments cardíacs adversos majors; ; IM=infart de miocardi; Mes=mesos; NE=no estimable; NA=no analitzat; OTC=oclusió total crònica coronària; Random=randomitzat; Ref=referència bibliogràfica; Revasc.=revascularització; Seg=seguiment.

Taula 7. Estudis comparatius BMS vs. DES en el tractament de les OTC.

La revisió d'aquests estudis va mostrar que l'ús de DES post-recanalització d'una OTC s'associa a una menor taxa d'ECAM (mort, infart de miocardi i revascularització repetida de la lesió tractada), menor necessitat de revascularització repetida de la lesió tractada i a una reducció de la taxes de reestenosi i reclusió (Taula 8). El benefici amb l'ús de DES en relació als ECAM i a la necessitat de revascularització repetida de la lesió tractada es manté als 3 anys de seguiment.

	ECAM	Revasc. repetida lesió tractada	IM	Mort	Reestenosi	Reclusió
Nº esdeven. BMS/DES	539/316	466/275	41/29	90/96	358/106	83/23
RR, 95%CI	0.45 (0.34-0.60)	0.41 (0.29-0.58)	0.89 (0.54-1.46)	0.87 (0.66-1.16)	0.25 (0.16-0.41)	0.30 (0.18-0.49)
Valor p	<0.001	<0.001	0.80	0.88	<0.001	<0.001

BMS=stent metàl·lic;; CI=interval de confiança; DES=stent alliberador de fàrmac; ECAM= esdeveniments cardíacs adversos majors; Esdeven.=esdeveniments; IM=infart de miocardi; Revasc.=revascularització; RR=risc relatiu.

Taula 8. Resultats globals amb l'anàlisi dels estudis comparatius BMS vs. DES en el tractament de les OTC.

La reducció de la taxa d'ECAM amb l'ús de DES es deu principalment a la gran reducció de la necessitat de revascularització repetida de la lesió tractada ($p < 0.001$).

En cap dels 14 estudis inclosos en la revisió es va trobar diferència estadísticament significativa en la taxa de mortalitat amb l'ús de DES enfront BMS, amb un risc relatiu (RR) general de 0.87 (95%IC:0.66 a 1.16, $p=0.88$). En l'estudi de Werner et al.⁸⁶, però, es va trobar una forta tendència a la disminució de la taxa de mortalitat amb l'ús de DES ($p=0.05$).

Tampoc les taxes d'infart de miocardi en el seguiment van diferir de forma significativa en cap d'aquests estudis ($p=0.80$) amb l'ús dels diferents stents.

Per últim, mencionar que en l'anàlisi conjunt dels estudis es va trobar una tendència cap a la major taxa de trombosi del stent en aquells pacients tractats amb DES (16 episodis de trombosi en pacients amb DES enfront 4 episodis en el grup amb BMS) amb un RR de 2.79 (95%IC:0.98 a 7.97, $p=0.06$).

En els dos estudis randomitzats on es demostra benefici en referència a taxes d'ECAM, reestenosi i reclusió amb l'ús de DES enfront BMS en el tractament de les OTC^{80,81}, els stents implantats un cop recanalitzada la lesió eren stents alliberadors de sirolimus.

Es disposa de poques dades per valorar si existeixen diferències en els resultats amb els diferents tipus de DES.

Park et al.⁹⁴ en un estudi amb 160 pacients randomitzats a implantació de DES alliberadors de zotarolimus o DES alliberadors de sirolimus observen que els DES alliberadors de zotarolimus no són inferiors als DES alliberadors de sirolimus pel que fa a eficàcia i seguretat en el tractament de les OTC.

Els resultats de l'estudi CIBELES, dut a terme en diferents centres d'Espanya i Portugal, amb la randomització de 206 pacients amb OTC a tractament amb stents alliberadors de sirolimus o everolimus, han mostrat igual eficàcia dels stents alliberadors d'everolimus respecte els alliberadors de sirolimus en relació a la incidència de reestenosi intrastent, reclusió del vas tractat, ECAM (mort, infart de miocardi, necessitat de revascularització repetida) i probable o definitiva trombosi del stent⁹⁵.

Per últim, l'estudi PRISON III⁹⁶ amb resultats pendents de publicació, reclutarà un total de 300 pacients amb OTC randomitzats a implantació de stent alliberador de sirolimus o stent alliberador de zotarolimus amb seguiment angiogràfic als 8 mesos post-implantació per tal de valorar la pèrdua luminal en el segment tractat.

8. Teràpia antiagregant post-implantació de stents en les OTC

Existeix encara certa controvèrsia en relació a la duració òptima de la teràpia amb doble antiagregació post-implantació de stents fora del marc de la síndrome coronària aguda (SCA). En aquest sentit, les guies de revascularització miocàrdica publicades per la ESC l'any 2010⁴² recomanen 1 mes amb teràpia doble antiagregant post-implantació de BMS fora de l'escenari de la SCA (indicació IA) i una durada de 6 a 12 mesos post-implantació de DES (indicació IC).

La recomanació que es dona en les mateixes guies en casos amb SCA és mantenir durant 12 mesos la teràpia amb doble antiagregació independentment de l'estratègia de revascularització (indicació IB).

En els estudis prèviament mencionats on es comparen els beneficis dels DES enfront els BMS en el tractament percutani de les OTC, la durada mínima de la teràpia amb doble antiagregació (aspirina i clopidogrel) en cas d'implantació de DES va ser variable, entre 3 (stents alliberadors de sirolimus) i 6 mesos (stents alliberadors de paclitaxel)⁷⁹.

9. Taxa d'èxit en la tècnica de recanalització d'OTC

La taxa d'èxit en la recanalització d'OTC descrita en series recents es troba entre el 55 i el 80%^{18,22,23,97} mentre que la taxa d'èxit en les angioplàsties d'estenosis no oclusives ronda el 98% . El principal factor limitant per assolir l'èxit de la recanalització de les OTC és la impossibilitat per creuar l'oclusió amb la guia²¹.

La variabilitat en la taxa d'èxit en diferents centres s'explicaria per les diferències en la tècnica emprada, l'experiència dels professionals tractants, la diferent disponibilitat de guies i material específic i els criteris per seleccionar els casos segons el centre.

Per altra banda, la taxa d'èxit angiogràfic amb la recanalització d'OTC reportada en els estudis ha anat augmentant any rera any, com queda palès en el metaanàlisi de Patel et al.⁹⁸ publicat l'any 2013, amb la revisió de 65 estudis i un total de 18061 pacients sotmesos a recanalització d'OTC. Aquest fet es deu probablement a la introducció progressiva d'equipament amb millor perfil per tractar les OTC (ús de stents desde finals dels anys 90 i nous catèters i guies al mercat), a la millora de les tècniques (injecció contralateral i accés retrògrad) i a l'assoliment d'experiència àmplia per part dels professionals en centres amb un alt volum de procediments d'aquest tipus.

9.1. Característiques clíniques relacionades amb la taxa d'èxit

Entre els factors clínics que redueixen la probabilitat d'èxit de la recanalització trobem la baixa tolerància per un procediment invasiu perllongat (per dolors musculoesquelètics, trastorns psiquiàtrics, ortopnea...), malaltia coronària multivas (implica malaltia ateromatosa avançada amb calcificació difusa i per tant major calcificació de l'OTC), malaltia renal crònica i fracàs previ de la recanalització^{4, 21-23}.

9.2. Característiques angiogràfiques de la lesió relacionades amb la taxa d'èxit

S'han identificat característiques angiogràfiques relacionades amb la lesió que són predictores d'èxit en la recanalització de les OTC⁴ i que es mostren a la Taula 9. Si les lesions oclusives no tenen cap de les característiques que indiquen complexitat, es pot esperar una taxa d'èxit de recanalització del 70-90% amb baix risc de complicacions. Per contra, en OTC amb alguna d'aquestes característiques la taxa d'èxit és menor, del 50-60%, amb major risc de complicacions.




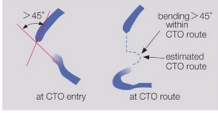
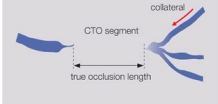

Factors	Simple	Complexa
Durada OTC	< 6 mesos	> 12 mesos
Diàmetre vas (mm)	≥ 3	< 3
Llargada oclusió (mm)	≤ 20	> 20
Calcificació OTC	No-moderada	Severa
Tortuositat segment oclòs	Mínima-moderada	Severa
Monyó de l'oclusió	Agut o en punta de llapis	Absent o rom
Opacificació llit distal OTC	Bo o excel.lent	Pobre
Malaltia proximal o distal a l'OTC	No-moderada	Severa
Tàndem/múltiples oclusions	No	Si
Tortuositat proximal a l'oclusió	Mínima-moderada	Severa
Oclusió ostial	No	Si
Expectativa de suport amb catèter guia	Bo	Pobre
Presència homocol.laterals	No	Si

mm=mil.limetres; OTC=oclusió total crònica coronària.

Taula 9. Factors angiogràfics predictors d'èxit de la recanalització de les OTC.

En un estudi publicat l'any 2011, Morino et al.⁹⁹ descriuen els factors angiogràfics que determinen de forma independent la probabilitat d'aconseguir creuar una OTC amb la guia en 30 minuts, després d'analitzar aquest objectiu en 494 OTC tractades percutàniament i incloses en el registre multicèntric del Japó. Aquests factors angiogràfics són cinc: presència de qualsevol grau de calcificació en el segment oclòs, curvatura o angulació >45° dins del segment oclòs, monyó rom, llargada de la oclusió ≥20mm i intent previ de creuar la oclusió sense èxit (Figura 7).

Els autors estableixen el grau de dificultat i la probabilitat d'aconseguir creuar una OTC amb la guia en 30 minuts en funció del número de factors que presenta la lesió, amb l'escala anomenada *J-CTO Store* (Taula 10).

Variables and definitions			
<p>Tapered</p> 	<p>Blunt</p> 	<p>Entry with any tapered tip or dimple indicating direction of true lumen is categorized as "tapered".</p>	<p>Entry shape</p> <input type="checkbox"/> Tapered (0) <input type="checkbox"/> Blunt (1)
			point
<p>Calcification</p> 	<p>Regardless of severity, 1 point is assigned if any evident calcification is detected within the CTO segment.</p>		<p>Calcification</p> <input type="checkbox"/> Absence (0) <input type="checkbox"/> Presence (1)
			point
<p>Bending >45degrees</p> 	<p>One point is assigned if bending > 45 degrees is detected within the CTO segment. Any tortuosity separated from the CTO segment is excluded from this assessment.</p>		<p>Bending > 45°</p> <input type="checkbox"/> Absence (0) <input type="checkbox"/> Presence (1)
			point
<p>Occlusion length</p> 	<p>Using good collateral images, try to measure "true" distance of occlusion, which tends to be shorter than the first impression.</p>		<p>Occl.Length</p> <input type="checkbox"/> <20mm (0) <input type="checkbox"/> ≥20mm (1)
			point
<p>Re-try lesion</p> <p>Is this Re-try (2nd attempt) lesion ? (previously attempted but failed)</p>		<p>Re-try lesion</p> <input type="checkbox"/> No (0) <input type="checkbox"/> Yes (1)	
			point
<p>Category of difficulty (total point)</p> <input type="checkbox"/> easy (0) <input type="checkbox"/> Intermediate (1) <input type="checkbox"/> difficult (2) <input type="checkbox"/> very difficult (≥3)		<p>Total</p>  points	

Nº factors*	Grau dificultat	Probabilitat èxit** (%)
0	Fàcil	92.3
1	Intermitja	58.3
2	Difícil	34.8
≥3	Molt difícil	22.2

Taula 10. Puntuació J-CTO.

Figura 7. Escala J-CTO Score. Grada la dificultat i la probabilitat d'aconseguir crear una OTC amb la guia en 30 minuts.

* Factors: calcificació, curvatura/angulació > 45°, monyó rom, llargada de l'oclusió ≥ 20mm i intent previ de crear la oclusió sense èxit.

**Èxit en crear una OTC amb la guia en 30 minuts.

9.3. Característiques en la tomografia computeritzada multital coronària relacionades amb la taxa d'èxit

La tomografia computeritzada multital coronària (TCMC) s'ha establert com la millor tècnica d'imatge no invasiva per l'estudi de les artèries coronàries ¹⁰⁰.

Les OTC es veuen en les imatges axials de TCMC com una manca completa de contrast en la llum de l'artèria coronària. La llum del vas distal al segment oclòs sovint està opacifcat, però amb menys intensitat, per l'arribada del contrast a través de la circulació col.lateral. Si no es veu opacifcació del segment distal a l'oclusió, cal sospitar una oclusió aguda o subaguda (Figures 8 i 9).

Amb la tècnica de la TCMC és molt difícil diferenciar una oclusió coronària total (100% d'estenosi) d'una oclusió subtotal o funcional (99%) degut a la seva limitada resolució espacial.

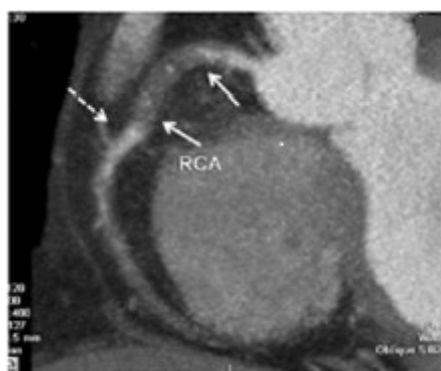


Figura 8.

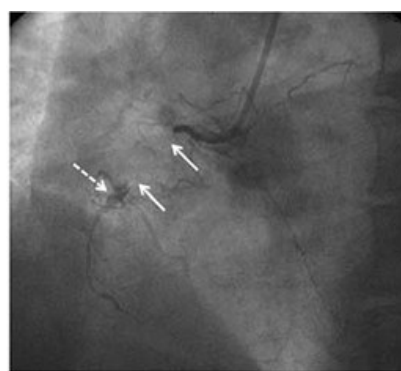


Figura 9.

Figura 8. Imatge d'una OTC per TCMC. S'aprecia l'absència de contrast dins la llum del segment proximal de l'artèria CD (entre les fletxes) i l'opacificació menys intensa de la llum distal a l'oclusió.

Figura 9. Imatge per angiografia coronària invasiva de la mateixa OTC en el segment proximal de l'artèria CD (entre les fletxes) i l'opacificació de la llum distal a la oclusió.

Alguns dels factors angiogràfics que són predictors importants coneguts d'èxit de la recanalització d'OTC, com la quantitat de calci en el segment oclòs, la tortuositat del vas i la llargada de la oclusió, es poden valorar de forma més sensible amb la TCMC en comparació amb l'angiografia coronària invasiva. De fet, varis estudis han evaluat l'associació entre algunes característiques tomogràfiques de les OTC i la probabilitat d'èxit del procediment percutani.

Un dels estudis inicials en aquesta direcció és el de Mollet et al.¹⁰¹ on es varen descriure com a factors predictors independents de fallida de la recanalització, la llargada de l'oclusió major de 15 mm i la presència de calci afectant més del 50% de la circumferència del vas. Estudis posteriors com el de Cho et al.¹⁰² al. i el de García-García et al.¹⁰³ van confirmar que la segona característica tomogràfica representava un factor predictor independent de fallida del procediment.

També la localització del calci enllarg del segment oclòs s'ha relacionat amb la probabilitat d'èxit en la recanalització d'aquestes lesions per via anterògrada. En l'estudi de García-García et al.¹⁰³ la presència de calci en la zona d'entrada del segment oclòs es va poder relacionar amb una menor taxa d'èxit en la recanalització de 142 OTC, i de forma similar Martín-Yuste et al.¹⁰⁴ amb l'estudi de 77 OTC van observar que la presència de calci afectant més del 50% de la circumferència del vas en la porció proximal o mitja del segment oclòs era l'únic factor predictor tomogràfic de fallida en la recanalització.

Una altra característica tomogràfica relacionada de forma independent amb la probabilitat d'èxit de la recanalització és la presència d'una angulació major del 45° en el segment oclòs o bé en el vas proximal a la oclusió¹⁰⁵.

Per altra banda, es poden integrar les imatges de reconstrucció tridimensional de l'arbre coronari amb les imatges bidimensionals de fluoroscòpia durant el procediment de recanalització d'aquestes lesions. Aquesta integració d'imatges podria ajudar a identificar la millor projecció angiogràfica i a direccionar més fàcilment les guies d'angioplàstia. Aquesta tècnica complexa però, necessita encara optimització des del punt de vista tecnològic i es desconeix amb certesa si el seu ús es traduirà en un augment de les taxes d'èxit en els procediments de recanalització d'OTC.

Pel que fa a l'aplicació real de la de les OTC a l'hora de planificar el tractament més idoni d'aquestes lesions, tot i que la tècnica pot aportar informació valuosa que ajuda a predir la taxa d'èxit en les recanalitzacions, el seu ús no està recomanat de forma rutinària en la valoració de les OTC¹⁰⁶. Els motius són la manca d'estudis randomitzats que demostrin una millora en les taxes d'èxit amb l'ús de la TCMC pre-angioplàstia d'aquestes lesions i les dades existents que no recolzen aquesta hipòtesi com són els resultats de l'estudi restrospectiu de Ueno et al.¹⁰⁷ en el que 40 pacients amb TCMC prèvia i 60 pacients sense TCMC van ser sotmesos a recanalització d'OTC i no es van trobar diferències significatives en la prevalença de procediments exitosos entre

ambdós grups (77.5% en el grup amb TCMC vs 80.0% en el grup sense TCMC, $p=0.76$).

Per últim cal tenir en compte que el fet d'aplicar aquesta tècnica en l'estudi pre-angioplàstia de les OTC comporta un augment en la dosi de radiació i de contrast en el cas que el pacient sigui finalment tractat de forma percutània, sense que s'hagi trobat una disminució en el temps de radiació i dosi de contrast en els procediments percutanis guiats per la revisió prèvia de les TCMC¹⁰⁷.

10. Complicacions derivades del procediment de recanalització de les OTC

10.1. Complicacions angiogràfiques durant el procediment.

10.1.1 Dissecció coronària

L'aparició de dissecció coronària durant la recanalització d'una OTC és una complicació pràcticament inherent al propi procediment, donades les característiques d'aquestes lesions i la necessitat d'inflar de forma repetida els balons d'angioplàstia. En l'era actual on la norma és la implantació de stents un cop recanalitzades les OTC, les disseccions solen quedar sellades i no comporten complicacions addicionals.

En cas de dissecció ampla de la llum distal, sovint és millor abandonar el procediment perquè amb freqüència la dissecció es resol de forma natural i en tres o quatre setmanes el reintent de recanalització es pot dur a terme amb èxit.

En la sèrie de Suero et al.²², que engloba una experiència de 20 anys en la era pre-stent, es va veure una incidència de disseccions coronàries del 17.8% en 2007 pacients sotmesos a recanalització d'OTC, envers una incidència de la mateixa complicació del 13.3% ($p < 0.001$) en 2007 pacients sotmesos a angioplàstia de lesions no oclusives.

10.1.2 Perforació coronària

La causa més freqüent de perforació coronària és la ruptura del vas per la guia d'angioplàstia, amb major risc quan s'utilitzen guies hidrofíliques. Altres fets que contribueixen a l'aparició d'aquesta complicació són l'ús de balons sobredimensionats respecte el tamany del vas tractat o l'inflat d'aquests en l'espai subintimal, l'inflat del baló en una branca secundària que és confosa amb el llit distal del vas principal, la implantació d'un stent sobredimensionat o bé en l'espai subintimal, la presència de calcificació severa en el vas tractat, l'edat avançada del pacient, les lesions

estenòtiques llargues (>10 mm), i l'ús d'aparells d'aterectomia. Les perforacions coronàries es classifiquen en 4 tipus¹⁰⁸: tipus I (apareix un cràter extraluminal de contrast sense extravasació), tipus II (aparició de tinció pericàrdica o miocàrdica sense observar jet d'extravasació o jet amb orifici inferior a 1mm. de diàmetre), tipus III (extravasació important de contrast per un orifici amb diàmetre major de 1mm.) i tipus IV (extravasació de contrast dins d'una cavitat anatòmica com el si coronari o un ventricle) (Figura 9). Les perforacions tipus I i tipus II són causades habitualment per l'ús de guies hidrofíliques o guies d'extrem rígid i rarament produeixen taponament cardíac o isquèmia miocàrdica. Les perforacions tipus III i IV solen estar relacionades amb procediments d'aterectomia rotacional en lesions calcificades i s'associen a una major incidència de complicacions.

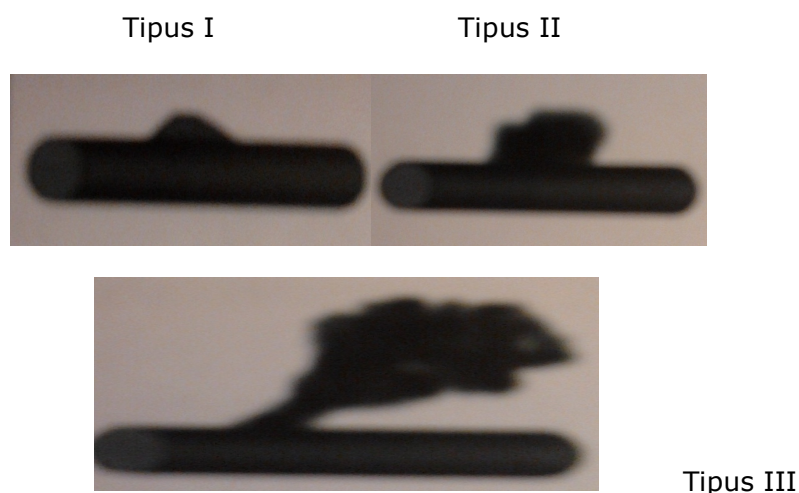


Figura 10. Tipus de perforació coronària.

Els procediments percutanis de recanalització d'OTC s'associen a una major incidència de perforació coronària (entre l'1.05% i el 13.6 % en els estudis amb mostra poblacional elevada^{8, 17, 22, 25, 109-111} -Taula 11-) en comparació amb els procediments percutànics en lesions coronàries no oclusives (amb una taxa de perforació del 0.19%). La incidència global d'aquesta complicació reportada en el metaanàlisi de Patel et al.⁹⁸ és del 2.9%

Estudi	Període	NºOTC/Nºpacients	% perforació coronària
Suero et al. (22)	1980-1999	2007/2007	1.05
Olivari et al. (17)	1999-2000	390/376	2.1
Valenti et al. (25)	2003-2006	527/486	0.4 (taponament cardíac)
Rathore et al. (109)	2002-2008	904/806	9.3 (tipus I); 0.5 (tipus II) 0.6 (taponament cardíac)
Morino et al. (110)	2006-2007	528/498	7.2 (anterògrad); 13.6 (retrògrad) 0.4 (taponament cardíac)
Galassi et al. (8)	2008-2009	1983/1914	2.1 (anterògrad); 4.7 (retrògrad) 0.5 (taponament cardíac)
Michael et al. (111)	2006-2011	1361/1361	0.6 (taponament cardíac)

Nº=número; OTC=oclusió total crònica coronària.

Taula 11. Incidència de perforació coronària en el tractament de les OTC.

Les taxes més elevades de perforació coronària es reporten en estudis on s'utilitza l'accés retrògrad (pas de guies a través de branques septals que formen part de la circulació col.lateral, per accedir al llit distal de l'artèria oclusa)^{8,109-111} (Figures 10 i 11) i en estudis amb ús de la tècnica de dissecció subintimal i reentrada (STAR technique)¹¹² que es basa en provocar una dissecció subintimal en el segment oclòs i dilatar la lesió per tal de reentrar a la llum distal o proximal verdadera de l'artèria. Amb la tècnica de dissecció subintimal i accés anterògrad s'han descrit taxes de perforació de fins el 9,5%¹¹³ i el risc pot elevar-se fins el 14% amb l'ús de l'accés retrògrad¹¹⁴. Aquests dos abordatges no es consideren d'elecció en el primer intent de recanalització d'una OTC per la seva elevada complexitat tècnica, per requerir guies i balons específics i per comportar un major risc de perforació coronària.

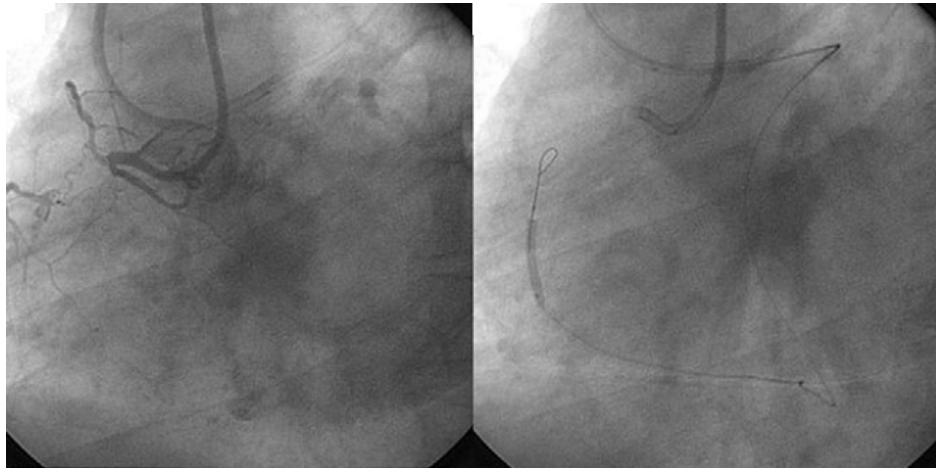


Figura 11. Tècnica d'accés retrògrad. Pas d'una guia a través d'una branca septal (desde l'artèria DA) accedint per via retrògrada al llit de l'artèria CD que presenta una OTC. S'aprecia l'inflat d'un baló en el segment oclòs.

El diagnòstic d'aquesta complicació es fa amb l'angiografia i amb la possible presència de símptomes secundaris al pas de contrast i sang al sac pericàrdic. El pacient pot presentar dolor toràcic, bradicàrdia i hipotensió o inclús pols paradoxal en el cas extrem de patir un taponament cardíac.

Respecte al tractament en cas d'una perforació coronària, aquest ha d'anar dirigit a mantenir l'estabilitat hemodinàmica del pacient amb infusió d'expansors del plasma i fàrmacs vasoactius si és necessari, i en el cas d'aparèixer taponament cardíac, amb la realització d'una pericardiocentesi.

Per altra banda, cal frenar la fuga de sang a través de la perforació, per això s'ha de revertir l'efecte de l'anticoagulant administrat i es pot intentar sellar l'orifici amb l'inflat perllongat d'un baló a la zona o bé implantant un "stent graft" (stent amb doble capa i que conté politetrafluoretilè) si ha fallat la primera mesura. Si la perforació té lloc en l'extrem distal d'una branca, es pot intentar l'embolització distal amb "coils", trombina, grassa del pacient o sang coagulada, mitjançant un microcatèter.

Davant l'aparició d'aquesta complicació el procediment dirigit a recanalitzar l'OTC s'ha de parar.

Durant les intervencions per recanalitzar una OTC s'ha d'evitar l'ús d'antagonistes IIb-IIIa i anticoagulants que no es puguin revertir de forma immediata (com la bivalirudina i les heparines de baix pes molecular) pel risc que comportarien en cas de perforació coronària. Es podrien utilitzar aquests fàrmacs un cop recanalitzada l'artèria i ja en la fase final de l'angioplàstia.

10.1.3 Dissecció iatrogènica de l'arrel aòrtica

Es tracta d'una complicació de potencial gravetat però que es veu amb molt poca freqüència (incidència del 0.02% en una sèrie amb 43143 angiografies coronàries realitzades en el William Beaumont Hospital entre 1993 i 1999)¹¹⁵.

La dissecció aòrtica iatrogènica pot ser de tipus I (limitada a la cúspide coronària ipsilateral), de tipus II (afecta la cúspide i l'aorta toràctica ascendent fins a una distància menor de 40mm) i de tipus III (afecta la cúspide i s'extén més de 40mm en l'aorta ascendent)¹¹⁵.

Aquestes disseccions poden ser causades per traumatisme directe del catèter guia sobre l'ostium de l'artèria coronària, per la injecció vigorosa de contrast en presència de pressió esmorteïda pel mateix catèter o bé per la progressió retrògrada d'una dissecció coronària.

En el cas de les disseccions tipus I i II es recomana sellar el punt d'entrada de la dissecció amb la implantació d'un stent i maneig conservador amb controls seriatos de l'aorta toràctica proximal mitjançant ecocardiografia transesofàgica o RMC.

Algunes disseccions tipus III requereixen reparació quirúrgica.

10.1.4 Dany a la circulació col.lateral

El dany de la circulació col.lateral durant el procediment d'angioplàstia pot causar un empitjorament de la perfusió miocàrdica del territori dependent de l'artèria oclusa¹¹⁶. Per aquest motiu és important preservar la integritat dels vasos de la circulació col.lateral

fins que s'hagi aconseguit recanalitzar l'artèria oclusa amb el reestabliment del flux anterògrad.

La circulació col.lateral pot quedar afectada per l'embolització distal de placa de l'artèria oclusa, per la progressió d'una dissecció o d'un hematoma mural que provoqui l'oclusió distal del vas o bé pel dany dels canals que connecten amb els vasa vasorum i l'adventícia.

Es desconeix la incidència i les implicacions pronòstiques d'aquesta complicació donat que no sol ser reportada en els estudis publicats.

10.2. Complicacions angiogràfiques diferides: fractures dels stents i mala posició.

En estudis amb seguiment angiogràfic als 8-10 mesos de la implantació de DES, s'ha descrit una incidència de fractura del stent que varia entre el 0.8% i el 7.7%¹¹⁷⁻¹²⁵. La franja d'incidència és ampla possiblement per la divergència en el percentatge de seguiment angiogràfic realitzat en els diferents estudis, l'ús d'ecografia intracoronària de forma no homogènia, les diferents definicions de fractura de stent utilitzades així com els diversos tipus de DES analitzats.

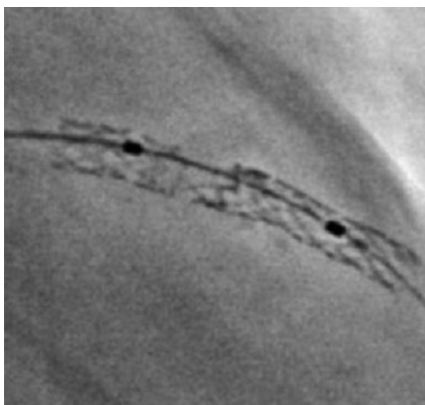


Figura 12. Imatge per radioescòpia d'un stent fracturat.

Aquestes fractures afecten amb major freqüència els stents implantats en l'artèria coronària dreta (un 54% dels stents fracturats en els estudis es trobaven en aquesta

artèria) seguit dels implantats en artèria descendent anterior i circumflexa. Les localitzacions menys freqüents reportades en els estudis són vena safena i tronc comú esquerre (un 2% dels stents en cada una de les localitzacions)¹²⁶.

Aquesta predisposició a major incidència de fractura de DES en artèria coronària dreta podria atribuir-se a la pròpia anatomia del vas, amb tortuositats i angulacions, així com als moviments més accentuats de flexió/extensió i torsió que pateix l'artèria enllarg del cicle cardíac.

Altres factors que contribueixen al major risc de fractura dels DES són : la presència d'angulació major de 75° en la zona d'implantació o proximal a la lesió, el solapament de stents, la rectificació del trajecte original de l'artèria per part del stent, la longitud del DES, així com el seu material i disseny.

Les complicacions derivades de la fractura d'un stent poden ser la reestenosi intra-stent, la necessitat de revascularització repetida, la formació d'aneurismes coronaris, la trombosi del stent, l'infart agut de miocardi i la mort sobtada. Lee et al.¹²⁰ van reportar 6 casos de reestenosi intra-stent i un de trombosi de stent, en 10 pacients amb fractura de DES.

La mala posició d'un stent es defineix com la separació d'un o més dels "struts" respecte la paret del vas, documentada per ecografia intracoronària.

Es desconeix quina és la incidència de mala posició del stent post-recanalització d'OTC per manca d'estudis específics en aquest tipus de lesions, però les característiques que solen tenir les OTC (lesions llargues, sovint amb important calcificació i tortuositat) fan pensar que la taxa de mala posició de stents no és baixa . En l'estudi de Hong et al.¹²⁷ es va observar que les OTC eren un factor predictor independent de mala posició dels DES, juntament amb la llargada total del stent o stents implantats.

La trombosi del stent és la principal complicació associada a la seva mala posició.

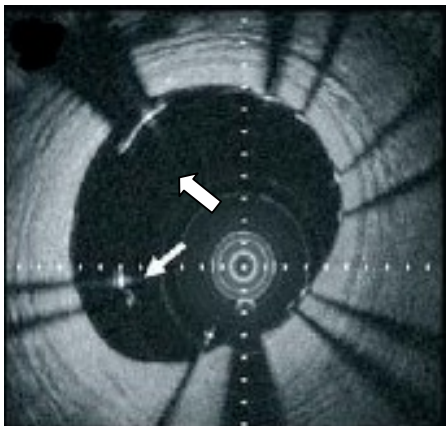


Figura 13. Imatge per ecografia intracoronària d'un stent mal posicionat (les fletxes blanques assenyalen els "struts" d'un stent que no estan en contacte amb la paret vascular).

10.3. Nefrotoxicitat induïda per contrast (NIC)

La nefrotoxicitat induïda per contrast (NIC) es defineix com un augment de la creatinina sèrica de més de 0,5 mg/dL en les primeres 24-72 hores de l'exposició a contrast iodat o bé un augment de la creatinina sèrica del 25% respecte el valor basal¹²⁸. L'elevació dels nivells de creatinina sèrica apareix a les 24-72 hores de l'administració del contrast, amb un pic màxim de valor de creatinina als 3-5 dies i amb la seva normalització entre els 7 i 10 dies.

Generalment la NIC no s'associa a oligúria i el dany renal sol ser reversible, però en alguns casos pot ser necessària la teràpia de substitució renal de forma transitòria o bé permanent. Fins un 30% dels individus que pateixen NIC presentaran algun grau residual d'alteració de la funció renal.

La incidència d'aquesta complicació amb els procediments d'angioplàstia coronària és del 10-15%^{129, 130}.

Durant la recanalització d'OTC s'administra major volum de contrast iodat que en les angioplasties de lesions coronàries no oclusives (mitja de volum de 190 ml envers 170 ml segons el registre de Werner et al.⁹⁷ per tant aquests procediments s'associen a un major risc de NIC i aquesta possible complicació s'ha de tenir en compte a l'hora de valorar beneficis i riscos de sotmetre un individu a angioplàstia d'OTC. No es tenen dades sobre la incidència real de NIC en aquest tipus de procediment perquè és un

event reportat en pocs estudis i possiblement la seva incidència és infraestimada quan es reporta per manca d'anàlisi sistemàtic de la funció renal post-procediment en els estudis.

Els mecanismes involucrats en aquesta complicació són tres: la isquèmia medul·lar, la nefrotoxicitat directa i la obstrucció tubular.

Els marcadors de risc associats a l'aparició de NIC post-intervenció coronària percutània són l'edat (individus majors de 70 anys), la presència de malaltia renal prèvia, la diabetis mellitus, la deplecció de volum, hipotensió arterial, insuficiència cardíaca en classe funcional avançada, implantació de baló de contrapulsació intraaòrtic, anèmia, administració de fàrmacs nefrotòxics, trasplantament renal, arteriopatia perifèrica, antecedents de NIC i el volum de contrast administrat ¹³¹.

Cap esquema de puntuació segons marcadors de risc ha estat validat de forma prospectiva amb diferents grups poblacionals, però l'escala de puntuació de risc publicada per Mehran et al. ¹²⁹ pot resultar útil a l'hora de predir de forma individualitzada el risc d'aparició de NIC, el risc de necessitat de diàlisi i la mortalitat als 12 mesos, després d'una intervenció percutània (Taula 12).

Factors de risc	Puntuació
Hipotensió arterial	5
Baló contrapulsació intraaòrtic	5
Insuficiència cardíaca CF III/IV NYHA	5
Edat > 75 anys	4
Anèmia	3
Diabetis mellitus	3
Volum de contrast	1 per cada 100 ml
Filtrat glomerular estimat < 60ml/min/1.73 m2 186x(Creat sèrica) ^{-1.154} x edat ^{-0.203} x (0.742 si dona) x (1.21 si raça negra)	2 per 40-60 4 per 20-40 6 per < 20

Puntuació	Risc NIC	Risc diàlisi	Mortalitat 12 mesos
≤ 5	7.5% (baix)	0.04%	1.9%
6-10	14.0%	0.12%	5.5%
11-15	26.1% (alt)	1.09%	15.5%
≥ 16	57.3% (molt alt)	12.6%	31.2%

NYHA III/IV= classe funcional III o IV segons la classificació de la New York Heart Association; NIC=nefrotoxicitat induïda per contrast.

Taula 12. Escala de risc de NIC (adaptada de Mehran et. al. ¹²⁹)

Pel que fa als factors predictors de NIC en els procediments de recanalització d'OTC, són escasses les dades que trobem publicades, però recentment en un estudi amb 516 pacients sotmesos a angioplàstia d'OTC i tenint en compte l'escala de Mehran, les característiques basals dels pacients, característiques de les lesions tractades i dels procediments, s'ha observat que una puntuació en l'escala de Mehran major o igual a 11 (alt i molt alt risc de NIC) és factor predictor d'aparició de NIC ($p=0.004$) i la presència de tortuositat severa en el vas tractat és l'únic factor angiogràfic i tècnic que s'associa de forma significativa a l'aparició de l'event ($p=0.040$)¹³².

Per tal de disminuir el risc de NIC es recomana prendre algunes mesures : analitzar adequadament el risc abans d'administrar contrast iodat, intentar limitar al màxim el volum de contrast i utilitzar contrastos de baixa osmolaritat o iso-osmolars. En individus amb risc de NIC moderat o alt, cal retirar de forma transitòria els fàrmacs potencialment nefrotòxics, administrar hidratació endovenosa amb sèrum salí isotònic iniciat 12 hores abans del procediment i mantenir-lo un mínim de 12 hores post-administració de contrast, i monitoritzar el valor de creatinina sèrica a les 24 i 48-72 hores del procediment.

10.4. Dany produït per l'exposició a radiació

Cal reduir el màxim possible la dosi de radiació utilitzada en els procediments de cardiologia intervencionista.

Els efectes nocius de la radiació ionitzant deriven del dany que produeix en l'àcid desoxirribonucleic (ADN) de les cèl.lules. Les cèl.lules més sensibles a la radiació són aquelles més indiferenciades o bé en procés de mitosi.

Els efectes biològics de la radiació ionitzant es poden classificar en dos tipus:

- Estocàstics: esdeveniments probabilístics, amb major probabilitat d'aparició a major dosi de radiació però sense un llindar. Es produeixen per dany a l'ADN que pot acabar derivant en aparició de càncer o teratogenesi.

- Deterministes: la seva freqüència i gravetat depèn de la dosi i tenen un llindar per sota del qual no s'observen. Alguns exemples d'efectes deterministes serien l'opacificació del cristal·lí o les lesions cutànies per radiació.

A partir de 2 Gy (Gray: unitat de dosi de radiació absorbida) ja es poden veure lesions cutànies radioinduides. Aquestes lesions solen presentar-se a la zona d'entrada del feix de radiació i certs factors predisposen a la seva aparició, com són, certa susceptibilitat genètica, malalties cutànies preexistents (esclerodèrmia, lupus eritematós sistèmic, xeroderma pigmentós, porfíria o albinisme) i la diabetis. Poden ser lesions precoces, que apareixen hores-setmanes post-exposició, i aquestes solen ser reversibles. Inclouen l'eritema, la depilació, la pigmentació, la radiodermatitis seca i la radiodermatitis humida. També podem veure lesions cutànies d'aparició tardana, que solen ser irreversibles i apareixen mesos post-exposició, com són l'edema, la induració, la fibrosi subcutània, les telangiectasies, l'ulceració i la radionecrosi¹³³

Degut a la complexitat dels procediments de recanalització d'OTC, aquests solen tenir més llarga durada, amb major dosi de radiació utilitzada (fins tres vegades la dosi administrada en altres tipus d'angioplàsties) i amb manteniment del focus de raigs X en posició fixe durant més temps, en comparació amb els procediments d'angioplàstia de lesions no oclusives^{86, 134}.

Algunes de les recomanacions en els procediments de recanalització d'OTC que caldria tenir en compte per tal de reduir la dosi de radiació i els danys secundaris són¹³⁵.

a) Aplicar protecció directa sobre el tub, utilitzar pantalla emplomada interposada entre el pacient i el personal intervencionista, i material de protecció també emplomat en la superfície corporal del personal (ulleres, davantal, guants i collar) donat que el personal rep dosi de radiació provinent del tub de raigs X i provinent del reflex dels raigs en la superfície del pacient.

- b) Utilitzar mode de fluoroscòpia amb dosi baixa (110 kilovolts) i seleccionar dosis més altes si és necessari per qualitat d'imatge insuficient en el moment de procedir a creuar la OTC amb la guia.
- c) Utilitzar extra-colimació, augmentar la distància entre el tub de raigs X i la pell del pacient, disminuir la distància entre el pacient i el detector d'imatge, intentar utilitzar diferents projeccions per no concentrar el focus de raigs X durant llargs períodes de temps en la mateixa zona de pell del pacient i no fer servir la magnificació si no és imprescindible donat que incrementaria la dosi de radiació administrada.
- d) Monitoritzar la dosi de radiació en cada procediment i reportar-la en l'informe corresponent. En cas de dosi administrada major de 2 Gy, amb risc d'eritema cutani, la Comisió Internacional de Protecció Radiològica recomana fer un seguiment clínic als 10-14 dies post-exposició, als 30 dies i posteriorment cada 6 mesos.

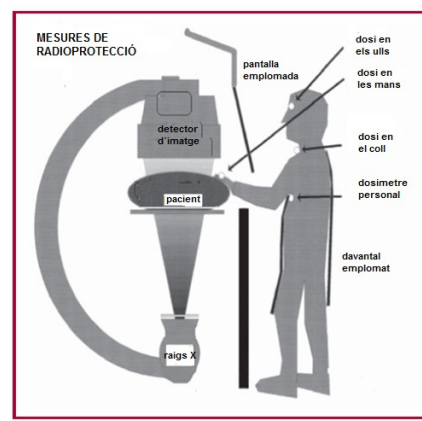


Figura 14. Mesures de radioprotecció.

10.5. Esdeveniments cardíacs adversos majors (ECAM)

Segons la classificació morfològica de les estenosis coronàries publicada en les guies clíniques de l'American College of Cardiology i de l'American Heart Association¹³⁶, les OTC s'han de considerar lesions de tipus C, definides com lesions amb baixa probabilitat d'èxit amb el tractament percutani i amb un alt risc d'esdeveniments adversos post-procediment. Però en el cas de les OTC, la seva classificació com a

lesions d'alt risc bé donada per la major taxa de fallida en l'angioplàstia i el major risc de reestenosi, no per una major incidència de complicacions agudes.

La taxa d'ECAM (mort, infart de miocardi i revascularització repetida de la lesió tractada) als 30 dies del procediment de recanalització d'OTC és major en el grup de pacients amb intent no exitós (5.5% vs. 14.8%; $p < 0.00001$)²³, per aquest motiu és important conèixer les característiques clíniques, angiogràfiques i tomogràfiques dels casos valorats per angioplàstia d'OTC per tal de poder analitzar la probabilitat d'èxit del procediment i seleccionar així els casos amb probabilitat alta d'èxit i baix risc de complicacions.

Per tal de valorar si el risc de complicacions severes durant l'ingrés post-procediment de recanalització d'una OTC diferia del risc post-procediment percutàni d'una lesió no oclusiva, Suero et al.²² van revisar la incidència d'ECAM en una cohort de 2007 pacients consecutius sotmesos a recanalització d'una OTC i en un grup de 2007 pacients sotmesos a angioplàstia d'una lesió no oclusiva, entre els anys 1980 i 1999. La taxa d'implantació de stents en ambdós grups va ser molt baixa, del 7%, i no es van demostrar diferències significatives en la taxa d'ECAM durant l'ingrés (event compost per mort, IAMEST o revascularització miocàrdica urgent) entre els dos grups (3.8% vs 3.7%; $p=0.9$). Tampoc no es van trobar diferències entre grups en relació a la incidència d'IAMSEST post-procediment (1.9% vs. 2.4%; $p=0.27$).

De forma similar, en un estudi més recent publicat per Werner et al.⁸⁶, en el que van participar 35 centres alemanys, es van comparar les taxes de complicacions severes intrahospitalàries entre un grup de 674 pacients sotmesos a recanalització d'una OTC i un grup de 8208 pacients sotmesos a intervenció percutània d'una lesió no oclusiva durant l'any 2006. Tots els individus inclosos en l'estudi presentaven angina de pit estable pre-procediment i la taxa d'implantació de stents es va aproximar al 90% en ambdós grups. De nou, no es van trobar diferències significatives en la incidència d'esdeveniments adversos cardiovasculars majors (mort, infart de miocardi o accident vascular cerebral): 0.9% en el grup OTC i 0.8% en el grup no OTC ($p=0.82$).

En el metaanàlisi de Patel et al.⁹⁸ publicat l'any 2013, on es reporten els ECAM relacionats amb el procediment de recanalització d'OTC, es descriu una taxa de mortalitat del 0.2%, taxa de CRM urgent del 0.1%, IAMSEST del 2.3%, IAMEST del 0.2% i una taxa de taponament cardíac del 0.3%.

A mesura que s'ha anat avançant en el coneixement d'aquest tipus de lesions i el seu tractament percutàni, amb la major sofisticació dels materials utilitzats i la generalització de l'ús de stents, és necessari valorar si hi ha hagut variació enllarg dels anys en la incidència de complicacions majors secundaries al procediment. En l'estudi de Prasad et al.¹³⁷ es va recollir la incidència d'esdeveniments cardiovasculars adversos majors intrahospitalaris (mort, IAMEST, CRM urgent o accident vascular cerebral) en una població de 1262 pacients sotmesos a recanalització d'OTC en el centre Mayo Clinic de Rochester entre els anys 1979 i 2005. Els pacients es van dividir en 4 grups en funció de l'any en que van ser sotmesos al procediment; grup 1 entre 1979 i 1989 (n=169), grup 2 entre 1990 i 1996 (n=459), grup 3 entre 1997 i 2003 (n=482) i per últim el grup 4 entre 2002 i 2005 (n=152). Es va veure que la incidència d'esdeveniments cardiovasculars adversos majors presentava una tendència cap a la disminució en els dos últims períodes de temps però amb diferències estadísticament no significatives (8%, 5%, 3.3% i 3.9% respectivament; p=0.052). Desglossant cada una de les complicacions cardiovasculars severes intrahospitalàries, no es van trobar diferències enllarg dels períodes en relació a la taxa d'infart de miocardi (IAMEST i IAMSEST) amb p=0.081, però si va destacar una menor incidència de mort intrahospitalària (2.4%, 1.3%, 0.4% i 0%; p=0.009) i de CRM urgent (15%, 3%, 1.7% i 0.7%; p<0.001). Aquestes diferències podrien ser explicades per l'inici de la implantació de stents a partir del segon període analitzat.

En el terreny de les OTC han emergit en els últims anys noves tècniques amb major complexitat i sofisticació, com són l'accés retrògrad i l'ús de guies paral·leles, que han contribuït a la millora en la taxa d'èxit en els procediments de recanalització

d'aquestes lesions i no s'han vist associades a un augment en la incidència d'ECAM, segons les dades publicades en tres estudis recents:

- En el primer estudi, del grup japonès de Rathore et al.¹⁰⁹ es van incloure 806 pacients sotmesos a recanalització de 904 OTC en un únic centre entre 2002 i 2008, amb un primer grup de 510 pacients (64%) en el que la tècnica utilitzada va ser la de guia única, un segon grup de 150 pacients (19%) amb tècnica de guies paral·leles i el tercer grup compost per 57 pacients (7.2%) amb ús d'accés retrògrad. Es van recollir tots els ECAM intrahospitalaris observats, sense trobar diferències significatives en relació a les taxes d'IAMSEST (2.1%, 3.1% i 1.6% respectivament; $p>0.05$), IAMEST (0.2%, 1.2% i 0%; $p>0.05$), necessitat de CRM emergent (0.2%, 0% i 0%; $p>0.05$) i mortalitat (0.4%, 0% i 0%; $p>0.05$).
- Pel que fa al segon estudi, publicat per Morino et al.¹¹⁰, malgrat que no compara la incidència d'ECAM amb les diferents tècniques utilitzades per recanalitzar les OTC, si que recull els ECAM durant la hospitalització de 498 pacients sotmesos a angioplàstia de 528 OTC entre els anys 2006 i 2007 amb la particularitat que es va utilitzar la tècnica de guies paral·leles en un 31% dels casos i l'accés retrògrad en un 25%. La incidència d'ECAM va resultar molt baixa en aquesta sèrie malgrat l'ús de tècniques complexes en la meitat dels procediments, amb taxes d'IAMEST, IAMSEST, CRM emergent i mortalitat del 0.2%, 2.1%, 0.4% i 0.4% respectivament.
- El tercer estudi, fruit de les dades recollides en el Registre Europeu d'OTC entre els anys 2008 i 2009, i publicat per Galassi et al.⁸ l'any 2011, comparava la incidència d'ECAM en el període de 30 dies en procediments de recanalització d'OTC amb la tècnica d'accés anterògrad (n=1749) i d'accés retrògrad (n=234). No es van trobar diferències significatives en les taxes d'IAMSEST

(1% vs. 2.1%; p=0.08), IAMEST (0.1% vs. 0.4%; p=0.1), necessitat de CRM emergent (0.2% vs. 0%; p=0.5) i mortalitat (0.3% vs.0.4%; p=0.8).

Per últim, a l'hora de valorar els beneficis i riscos amb la recanalització d'una OTC, és important conèixer que la probabilitat de presentar ECAM pot diferir en funció de l'artèria coronària tractada, tal i com queda reflexat en l'estudi de Safley et al.³³ Els autors recullen la incidència d'ECAM intrahospitalaris en 2608 pacients derivats per angioplàstia d'una OTC al Mid America Heart Institute entre 1980 i 2004. L'OTC es trobava localitzada a l'artèria DA en 936 casos, a l'artèria Cx en 682 casos i a l'artèria CD en 990 casos. Quan es va analitzar la incidència d'ECAM segons l'artèria coronària on es trobava l'OTC es van trobar diferències en relació a mortalitat (1.9%, 0.4% i 0.5%; p=0.002) i necessitat de revascularització miocàrdica urgent (1.4%, 0.3% i 0.3%; p=0.006) però no en la incidència d'IAMEST (0.2%, 0.1% i 0.5%; p=0.35).

Tenint en compte aquests resultats, els procediments de recanalització d'OTC localitzades a l'artèria DA s'associen a un major risc de necessitar revascularització miocàrdica de forma urgent i a una major mortalitat intrahospitalària respecte les angioplàsties d'OTC localitzades a l'artèria Cx i CD. Tot i que la mortalitat total intrahospitalària en el grup d'angioplàstia d'OTC de l'artèria DA va ser de l'1.9%, en el subgrup de pacients amb fallida de la recanalització aquesta taxa es va elevar a un 7.7%.

Una de les limitacions que no permet l'extrapolació d'aquests resultats a la pràctica actual és el baix percentatge d'implantació de stents en l'estudi, amb inferioritat en el cas d'OTC localitzades a l'artèria DA (16%, 17% i 21% respectivament; p=0.01)

11. Quan es decideix parar un procediment de recanalització d'una OTC.

Es tenen en compte varis factors a l'hora de decidir parar un procediment de recanalització d'OTC abans d'aconseguir l'èxit¹³⁸ :

En primer lloc, donat l'efecte nefrotòxic dosi-depenent del contrast iodat, s'ha arribat a l'acord per consens de suspendre el procediment un cop administrats 300ml de contrast si no s'ha aconseguit passar l'oclusió amb la guia. Possiblement cal valorar parar abans en procediments realitzats a pacients diabètics o amb malaltia renal crònica.

Un altre factor limitant és l'exposició a raigs X. El risc d'aparició de lesions cutànies està directament relacionat amb el temps d'exposició, l'índex de massa corporal del pacient i la dosi rebuda en una àrea determinada¹³⁹. Es recomana monitoritzar la dosi d'exposició durant tot el procediment i suspendre'l quan s'han assolit 30 minuts de fluoroscòpia o bé un cop passats 90 minuts desde la inserció de la guia d'angioplàstia sense haver aconseguit avançar la guia a través de l'oclusió.

L'aparició de complicacions angiogràfiques també poden obligar a parar un procediment. Aquestes complicacions inclouen la perforació coronària, la dissecció iatrogènica de l'arrel aòrtica, la dissecció coronària amplia que pot empitjorar amb la manipulació reiterada, la pèrdua de branques i l'aparició d'un hematoma intramural que impedeixi visualitzar el vas per l'oclusió de la circulació col.lateral.

Es recomana suspendre el procediment en cas d'aparició de signes o símptomes d'insuficiència cardíaca esquerra, fet més habitual en pacients amb FEVE deprimida després de l'administració de grans quantitats de contrast.

Per últim, cal parar atenció a la tolerància del pacient que està sent sotmès a un procediment que habitualment és de llarga durada.

Un cop parat el procediment, i si la causa no ha estat l'aparició de complicacions, es pot reprogramar un segon intent passades quatre setmanes, tenint en compte que

l'èxit en els segons intents s'aconsegueix en més d'un 50% dels casos⁴, especialment si s'ha analitzat la causa de la fallida en el primer intent i es planeja una nova estratègia d'abordatge, com és l'accés retrògrad.

12. Indicacions per la revascularització miocàrdica en presència de OTC

La decisió d'actuar percutàniament sobre una OTC és encara motiu de controvèrsia, donada la manca d'estudis randomitzats que demostrin una millora de la supervivència amb la recanalització d'OTC versus el tractament mèdic òptim com a estratègia planejada.

Per aquest motiu les guies per la revascularització miocàrdica de la Societat Europea de Cardiologia de l'any 2014¹⁴⁰ i les guies de l'American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiac Angiography and Interventions del 2011¹⁴¹ recomanen l'angioplàstia de les OTC en presència d'angina i/o evidència d'isquèmia o viabilitat significativa en el territori depenent de la lesió, però encara amb un baix nivell d'evidència (recomanació classe IIa amb nivell d'evidència B).

L'any 2005 Stone et al. van publicar la segona part del document de consens sobre la recanalització percutània de les OTC¹⁴². En aquest consens s'estableix que en cas que la OTC sigui la única lesió significativa en l'arbre coronari, no estaria justificada la recanalització en pacients sense angor pectoris amb FEVE normal i sense isquèmia o bé amb isquèmia lleu en el territori que depèn de l'artèria oclusa. En absència de símptomes anginosos, estaria justificada la recanalització de la OTC si es demostra isquèmia miocàrdica significativa (més del 10% del miocardi) amb tests de provocació o bé el pacient presenta símptomes d'IC, sempre i quan el territori depenent de la OTC sigui viable i la probabilitat d'èxit del procediment sigui de moderada a alta (>60%) amb càlcul de taxa de mortalitat menor de l'1%.

Referent als casos amb malaltia multivas i mínim una OTC i que són candidats a revascularització miocàrdica, el consens esmenta que es poden beneficiar també del tractament percutàni amb l'objectiu de revascularitzar de forma completa. Es valoren però algunes condicions que podrien fer més convenient la revascularització quirúrgica

en aquest context, com són la malaltia de tronc comú esquerre, la OTC d'artèria DA proximal poc favorable per tractament percutàni, múltiples OTC amb previsió d'èxit baixa, i malaltia de tres vasos coronaris en individus diabetics insulino-depenents o amb severa depressió de la FEVE (FEVE < 30%) o bé amb malaltia renal crònica.

En casos amb FEVE reduïda (FEVE ≤ 54%) la revascularització d'una o més OTC amb miocardi subjacent viable podria millorar la contractilitat del territori revascularitzat i de forma directa la FEVE (amb alleujament dels símptomes d'IC i millora del pronòstic vital), inclús en absència de símptomes anginosos o isquèmia demostrada en tests de provocació. En aquest sentit, les guies per la revascularització miocàrdica de la Societat Europea de Cardiologia de l'any 2014¹⁴⁰ fan menció a la necessitat de considerar la revascularització miocàrdica en presència de qualsevol estenosi coronària significativa i miocardi viable en el territori corresponent, en els casos amb FEVE ≤ 35% i signes o símptomes d'insuficiència cardíaca crònica.

A l'hora d'indicar la revascularització miocàrdica percutània o quirúrgica en presència d'OTC, cal fer una anàlisi individual i exhaustiva del cas, tenint en compte els beneficis i riscos de cada tècnica en funció del nombre d'artèries coronàries estenòtiques i característiques de les lesions, la FEVE i altres variables clíniques com són l'edat del pacient, la funció renal, el grau d'experiència en el centre, la presència d'arteriopatia obliterant perifèrica, la qualitat de vida i comorbiditat del pacient.

II. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

Manquen estudis dirigits a la valoració dels beneficis de la recanalització percutània de les OTC en casos amb FEVE deprimida (FEVE < 55%).

Es volen definir les característiques d'una cohort de pacients amb FEVE deprimida de forma moderada o severa (FEVE \leq 40%) i portadors d'una o més OTC, diagnosticats en un centre de referència per procediments d'intervencionisme coronari percutani i pel maneig de la insuficiència cardíaca.

Es vol analitzar també si en aquesta població de pacients amb insuficiència cardíaca crònica i FEVE reduïda, el procediment percutani de recanalització d'OTC és segur i si aporta una millora en la FEVE estudiada mitjançant RMC, en els símptomes d'insuficiència cardíaca i en altres marcadors de pronòstic.

III. HIPÒTESIS DE L'ESTUDI

Aquest estudi té dues hipòtesis:

1. En pacients portadors d'OTC, amb FEVE moderada o severament deprimida ($FEVE \leq 40\%$) i amb viabilitat i/o isquèmia demostrada mitjançant RMC en un mínim de dos segments miocárdics contigus del territori depenent de l'artèria oclusa, la recanalització exitosa d'aquestes lesions s'associa a un augment de la FEVE igual o major al 10% (≥ 10 punts) als 6 mesos de seguiment.

2. En pacients portadors d'OTC, amb FEVE moderada o severament deprimida ($FEVE \leq 40\%$) i amb viabilitat i/o isquèmia demostrada mitjançant RMC en un mínim de dos segments miocárdics contigus del territori depenent de l'artèria oclusa, la recanalització exitosa d'aquestes lesions s'associa a una millora de l'angina, de la classe funcional per dispnea, a una disminució dels nivells plasmàtics de Brain Natriuretic Peptide (BNP) i a un augment significatiu en els metres caminats en el test de la marxa dels sis minuts (TM6M) , als 6 mesos de seguiment.

IV. OBJECTIUS

1. Definir les característiques basals d'una cohort de pacients amb FEVE moderada o severament deprimida ($FEVE \leq 40\%$) i portadors d'almenys una OTC i descriure en aquesta població la incidència d'ECAM (mort, IAM i CRM) durant un seguiment mínim de 12 mesos.
2. Analitzar els canvis en la isquèmia induïble, els volums ventriculars, la FEVE, i la contractilitat segmentària mitjançant la tècnica de RMC passats 6 mesos de la recanalització exitosa d'una o més OTC en el subgrup de casos seleccionats en base a la presència de viabilitat i/o isquèmia miocàrdica en almenys dos segments miocàrdics contigus del territori depenent de l'artèria oclusa.
3. Determinar si la recanalització exitosa d'una o més OTC modifica la capacitat funcional (valorada de forma subjectiva mitjançant l'escala de la NYHA i de forma objectiva amb els metres caminats en el TM6M) i si es troba associada a una disminució dels nivells plasmàtics de BNP als 6 mesos de seguiment.
4. Valorar la seguretat del procediment percutani mitjançant l'anàlisi dels ECAM intrahospitalaris (mort, IAMEST i necessitat de revascularització repetida urgent) i l'efectivitat clínica als 12 mesos de seguiment amb la valoració de la incidència de la variable combinada mort, IAM i necessitat de CRM.

V. METODOLOGIA

1. Disseny de l'estudi

Estudi prospectiu, monocèntric, de pacients consecutius amb el diagnòstic d'almenys una oclusió coronària total crònica amb FEVE deprimida de forma moderada o severa (FEVE \leq 40%). En l'estudi d'intervencionisme es van incloure els casos amb viabilitat i/o isquèmia miocàrdica en el territori depenent de l'artèria oclusa. El diagnòstic es va realitzar durant el període comprès entre Gener de l'any 2011 i Juny del 2013.

2. Selecció de pacients

2.1 Criteris d'inclusió

- Estudi descriptiu: Pacients remesos al laboratori de cardiologia intervencionista per la realització d'una angiografia coronària i amb la troballa d'almenys una OTC i amb la FEVE moderada o severament disminuïda (FEVE \leq 40%) detectada per ecocardiografia o ventriculografia isotòpica/amb contrast realitzades en un període comprès entre els 3 mesos pre-angiografia i el mes posterior al procediment.

- Estudi d'intervenció: No complir cap dels criteris d'exclusió esmentats en l'apartat 2.2 i evidenciar mitjançant RMC una FEVE \leq 40% amb isquèmia miocàrdica i/o viabilitat en almenys dos segments miocàrdics contigus del territori depenent de l'artèria coronària oclusa. Disposar del consentiment informat signat pel pacient per la realització de RMC, test de laboratori, test de la marxa dels sis minuts i angioplàstia coronària.

2.2 Criteris d'exclusió

Per a l'estudi d'intervenció es varen establir varis criteris d'exclusió:

- Criteris clínics:
 - Edat menor de 18 anys o major de 80 anys.
 - Dona en edat fèrtil o embarassada.
 - Asma bronquial.
 - Claustrofòbia.

- Malaltia amb esperança de vida inferior a un any.
- Ingress hospitalari en els últims 90 dies per descompensació de la clínica d'IC, infart de miocardi o angor inestable.
- Valvulopatia de grau sever candidata a cirurgia de reparació/recanvi.
- Major benefici amb la CRM per malaltia de tronc comú esquerre o malaltia coronària multivas amb dificultat per revascularització miocàrdica completa per via percutània.
- Portador de marpassos definitiu o desfibril·lador automàtic implantable.
- En llista d'espera per rebre un trasplantament cardíac.
- Criteris d'alt risc esdeveniments adversos:
 - Al·lèrgia al contrast iodat.
 - Al·lèrgia al contrast de gadolini.
 - Al·lèrgia a l'àcid acetil salicílic (AAS) o al clopidogrel.
 - Insuficiència cardíaca (IC) amb dispnea classe funcional IV segons la classificació de la New York Heart Association (CF NYHA)
 - Pluripatologia important.
 - Diagnòstic de cirrosi hepàtica.
 - Malaltia renal crònica amb nivells sèrics de creatinina ≥ 2.5 mg/dL o bé Filtrat Glomerular calculat per MDRD ≤ 30 ml/min/1,73m².
 - Evidència de sangrat actiu.
 - Alt risc d'hemorràgia secundària a alguna de les següents patologies:
 - Diàtesis hemorràgica.
 - Patologia digestiva amb sagnat recent o alt risc de sagnat: ulcus gastroduodenal actiu, malaltia inflamatòria intestinal amb brots no controlats, angioplàssies d'intestí prim o colòniques...
 - Patologia genito-urinària amb risc augmentat de sagnat
 - Patologia del tracte respiratori amb risc elevat d'hemoptisi.
- Criteris tècnics:

- Llit vascular distal a l'OTC no visible per circulació col.lateral
- Vas distal a l'OTC amb diàmetre menor de 2mm.
- Absència d'accés vascular adequat.
- Altres criteris:
 - Inclusió en un altre protocol clínic d'investigació.
 - Dificultats previsibles pel seguiment clínic (residència a l'estranger, impossibilitat per contacte telefònic , falta de recursos per mobilitat....).
 - Impossibilitat per seguir el tractament amb dos fàrmacs antiagregants plaquetars durant temps perllongat o bé incompliment terapèutic conegut de forma reiterada.
 - Revascularització miocàrdica percutània o quirúrgica durant la valoració.

2.3 Consideracions

Un cop valorats tots els criteris d'inclusió i d'exclusió, es va considerar imprescindible que el cardiòleg que tractava de forma habitual el pacient es mostrés d'acord amb la decisió d'intentar recanalitzar de forma percutània l'OTC.

El període d'inclusió va abarcar desde l'1 de Gener de l'any 2011 fins el dia 30 de Juny del 2013.

El seguiment clínic mínim de la cohort estudiada va ser de dotze mesos.

3. Protocol de l'estudi

Visita 1. Valoració del cas

Es va revisar l'angiografia coronària amb l'expert en cardiologia intervencionista i en el tractament d'OTC per confirmar la presència d'almenys una OTC i la suficient qualitat de les projeccions per valorar les característiques anatòmiques de l'oclusió, el tamany del vas nadiu i del seu llit distal, el grau de calcificació present així com l'origen i la

qualitat de la circulació col.lateral que suplia parcialment la irrigació del territori depenent de l'artèria oclusa.

Es confirmava que el pacient presentava FEVE reduïda en grau moderat o sever ($FEVE \leq 40\%$) estudiada amb tècnica de ventriculografia isotòpica o amb contrast, ecocardiografia o bé RMC.

A continuació es va revisar la història clínica del pacient per determinar si hi havia símptomes d'insuficiència cardíaca o angor pectoris, i es recollien les característiques basals, els antecedents d'esdeveniments cardiovasculars, el seu tractament mèdic i la presència o no de signes de necrosi miocàrdica en l'electrocardiograma basal. (Annex 1, pàgina 135)

La determinació del temps de l'oclusió es va fer mitjançant la revisió de possibles angiografies coronàries previes, amb la presència de l'antecedent d'infart de miocardi localitzat en el territori depenent de l'oclusió, amb proves que determinaven quina era la FEVE temps endarrera, amb la data d'inici dels símptomes anginosos o bé amb la data en que el patró de l'angina va canviar en aquells casos amb angina de llarg temps d'evolució. Si no es disposava de dades sobre l'edat de l'oclusió es va definir aquesta com OTC de duració indeterminada.

Visita 2. Ressonància magnètica cardíaca

Si el cas no complia cap criteri d'exclusió per a l'estudi d'intervenció s'informava el pacient i el seu cardiòleg de la possibilitat de participar en l'estudi. En cas d'acceptació el següent pas era la realització de la RMC basal (Annex 2, pàgina 137).

Visita 3. Inclusió en l'estudi d'intervenció

Si la RMC confirmava $FEVE \leq 40\%$ amb viabilitat i/o isquèmia miocàrdica en almenys dos segments contigus del territori depenent de l'artèria oclusa, el pacient quedava inclòs en l'estudi d'intervenció i es sol·licitava signar el consentiment informat un cop assegurada la comprensió de les explicacions (Annex 3, pàgina 138)

En un breu període de temps es realitzava el test de la marxa dels sis minuts (TM6M) i l'anàlisi amb determinació dels nivells de Brain Natriuretic Peptide (BNP).

Seguidament es programava l'angioplàstia coronària i es paütava el tractament amb AAS 100mg i clopidogrel 75 mg diaris si el pacient no l'estava rebent.

Visita 4. Procediment de recanalització de les OTC

Un cop realitzada l'angioplàstia el pacient va romandre ingressat a l'hospital durant 24 hores per tal de descartar possibles complicacions derivades del procediment. Es van extreure analítiques post procediment per valorar l'hemograma, la funció renal, el ionograma i els valors pic de creatina cinasa (CK) i troponina I (TrI).

Es varen recollir els ECAM intrahospitalaris (mort, IAMEST i necessitat de revascularització repetida urgent).

En el moment de l'alta hospitalària es prescribia l'AAS i clopidogrel amb la recomanació de 12 mesos de durada del tractament.

Visita 5. Procediment d'angioplàstia d'altres lesions coronàries

En els casos amb malaltia coronària multivas l'objectiu era aconseguir una revascularització anatòmica completa. En general es va procedir en primer lloc a intentar la recanalització de l'OTC perquè si fracassava l'angioplàstia el pacient pogués ser valorat per CRM. L'angioplàstia de lesions coronàries significatives no oclusives amb viabilitat demostrada en el territori dependent es va dur a terme de forma esglaonada.

Es varen recollir les dades de totes les angioplasties (Annex 4, pàgina 141)

Visita 6. Seguiment telefònic

Als 30 dies es va contactar via telefònica amb el pacient per assegurar el compliment terapèutic amb AAS i clopidogrel, per valorar el seu estat clínic i registrar possibles esdeveniments intercurrents.

Visita 7. Control clínic

Als 90 dies es feia una evaluació clínica del pacient amb electrocardiograma i exploració física. En aquesta visita es comunicava al pacient la data per realitzar les exploracions de control als 6 mesos de la recanalització de l'OTC.

Visita 8. Proves de seguiment

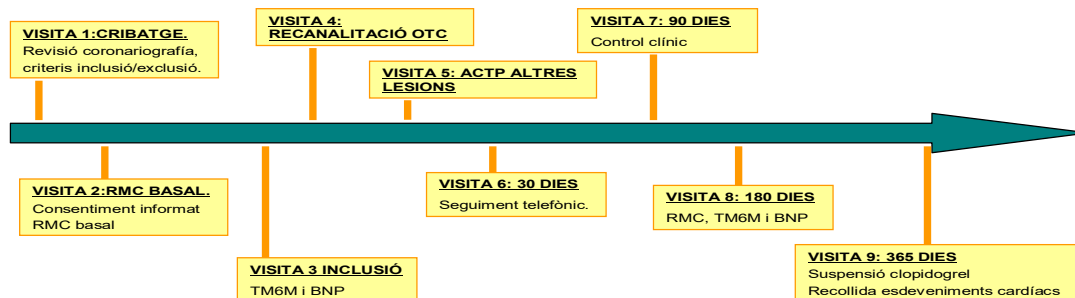
Als 180 dies es realitzava l'analítica amb determinació de nivells de BNP, el TM6M i la RMC de control.

Visita 9. Seguiment

Als 365 dies post-recanalització es valorava la retirada del tractament amb clopidogrel si el pacient no havia presentat cap event cardiovascular durant el seguiment que requerís continuar amb el doble tractament antiagregant i si no era portador de stents amb diàmetre reduït ($\leq 2,25$ mm) o bé d'una longitud total major de 40mm.

Es contactava via telefònica amb el pacient per comunicar la retirada del fàrmac i es revisava el seu estat clínic.

Durant tot el seguiment del pacient (amb un mínim de 12 mesos) es varen recollir els possibles ECAM (mort, infart de miocardi i necessitat de cirurgia de revascularització miocàrdica) (Annex 5, pàgina 142).



Abreviatures: RMC=ressonància magnètica cardíaca; OTC= oclusió coronària total crònica; ACTP=angioplàstia coronària transluminal percutània; TM6M=test de la marxa dels 6 minuts; BNP=Brain Natriuretic Peptide.

Figura 15. Esquema protocol de l'estudi.

4. Tècnica de RMC.

Tots els estudis es van realitzar amb un equip General Electric Signa HDxt 1.5 Tesla (Wisconsin, Milwaukee) amb antena dedicada de 8 canals i sincronització amb l' electrocardiograma. El protocol d'adquisició en cada pacient va tenir una durada aproximada de 45 minuts i abarcava: estudi de perfusió miocàrdica sota estrés farmacològic i en repòs, estudi de la funció ventricular esquerra global i segmentària i estudi de viabilitat miocàrdica.

4.1 Estudi de perfusió miocàrdica

En primer lloc es varen adquirir una sèrie de talls localitzadors en els plans toràcics axial, coronal i sagital, sobre els quals s'obtenien plans en l'eix longitudinal vertical i horitzontal i en l'eix transversal o eix curt del ventricle esquerre (VE).

Per l'estudi de primer pas de contrast es programaven 3 talls paral·lels a partir de dos eixos llargs, obtenint tres eixos curts del VE a nivell basal, mig i apical (Figura 16).

L'estudi utilitzava una seqüència *Fast-GRE* (de gradient echo ràpida) amb adquisició de les imatges en apnea i amb la injecció simultània de 0.1 mmol/kg de gadobutrol

(Gadovist®, Bayer Hispania, S.L) per via intravenosa perifèrica, amb una bomba automàtica a una velocitat de 4-5 ml/seg.

El protocol es realitzava en dues etapes :

1. Estudi d'estrés: adquisició d'imatges al minut 4 de l'administració d'una infusió d'adenosina de 140 mcgr/kg.
2. Estudi basal: adquisició d'imatges passats 15 minuts de la infusió d'adenosina.

Durant l'estudi les constants vitals del pacient eren monitoritzades amb medicació no invasiva de la pressió arterial i visualització del traçat d'electrocardiograma.

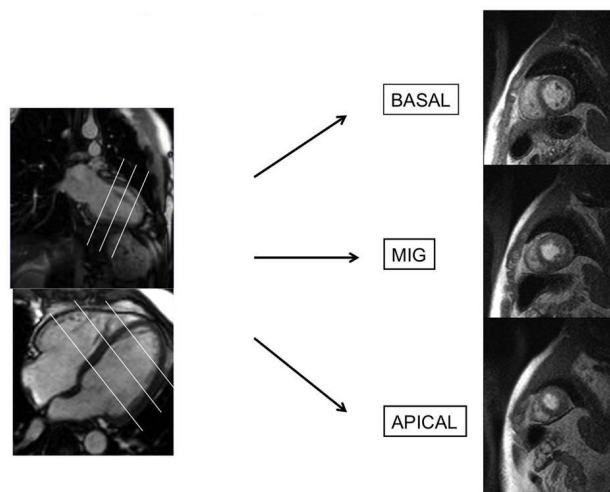


Figura 16. Planificació de l'estudi de perfusió miocàrdica.

4.2 Estudi de funció del ventricle esquerre

L'estudi de funció del VE es feia mitjançant seqüències de cine-RM *FIESTA* obtingudes en apnea del pacient, en l'eix curt del VE des de 1 cm per sota de la vàlvula mitral fins l'apex.

Durant l'espera de 15 minuts entre l'estudi d'estrés i el de repòs de perfusió miocàrdica es realitzava l'estudi de funció del VE, utilitzant una seqüència cine estàndard de precessió lliure en estat estable (SSFP de l'anglès *Steady State Free Precession*) en l'eix curt, 2, 3 i 4 cambres.

4.3 Estudi de viabilitat miocàrdica

Després de la seqüència de perfusió de repòs, passats 5 minuts s'adquirien les imatges per detectar si hi havia retenció del contrast en el miocardi en fase tardana (realç tardà de gadolini-RTG-), utilitzant una seqüència estàndard d'inversió recuperació gradient echo en l'eix curt del VE des de 1 cm per sota de la vàlvula mitral fins l'àpex, i també en plans longitudinals (eixos llargs) del VE.

4.4 Anàlisi de les imatges de RMC

4.4.1 Estudi de perfusió miocàrdica

L'anàlisi de l'estudi de perfusió es realitzava de forma qualitativa seguint els territoris miocàrdics en els 16 segments (s'exclou el segment 17) segons el model de 17 segments establert l'any 2002 pel Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association (figura 17).¹⁴³

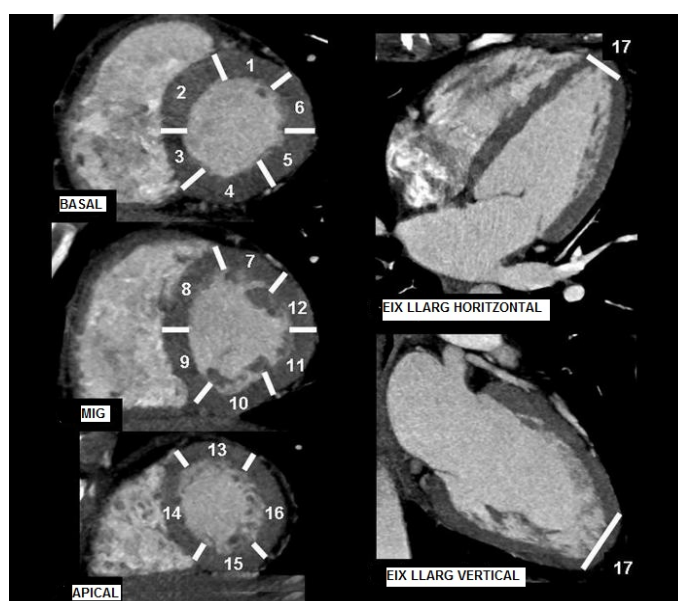


Figura 17. Divisió del territori miocàrdic en 17 segments. Model de 17 segments establert pel Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association l'any 2002.

S'evaluava de forma visual l'augment d'intensitat de senyal miocàrdica (per arribada de contrast) en cada un dels segments. Dos observadors experimentats evaluaven la presència de defectes de perfusió miocàrdica així com la seva localització i extensió/transmuralitat.

Els defectes de perfusió de caràcter reversible (només vistos en l'estudi d'estrés) tradueixen isquèmia miocàrdica provocada, però els defectes de perfusió que es veuen tant en l'estudi basal com en l'estudi d'estrés es deuen a àrees de miocardi amb necrosis (i això es confirma amb la presència de RTG en aquests territoris)..

4.4.2 Estudi de volums, massa i funció del ventricle esquerre

Per tal d'analitzar la massa miocàrdica, el VTSVE i el VTDVE i la FEVE, es traçaven manualment els contorns endocàrdics i epicàrdics en les imatges en telesístole y telediàstole de cada un dels talls en eix curt del VE de cine-RM. Es va utilitzar l'estació de treball de General Electric (ReportCard).

La valoració de la contractilitat miocàrdica segmentària es va fer de forma visual puntuant cada un dels 17 segments com: 0=normocinèsia/hipercinèsia, 1=lleu/moderada hipocinèsia, 2=severa hipocinèsia, 3=acinèsia, 4=discinèsia.

4.4.3 Estudi de viabilitat miocàrdica

En cada segment miocàrdic es valorava la presència o absència de RTG i la seva transmuralitat amb una escala de puntuació on 0=no RTG, 1= RTG en 1-25% gruix del segment, 2= 26-50%, 3= 51-75% i 4= RTG en 76-100% del gruix del segment.

Dacord amb els criteris clàssics acceptats es va considerar que un segment era viable quan l'extensió del RTG abarcava $\leq 50\%$ del gruix miocàrdic⁵⁹.

Es calculava també la massa miocàrdica necrosada del ventricle esquerre mitjançant planimetria de les àrees amb RTG en els eixos curts

4.4.4 Consideracions

El personal que realitzava la RMC i els experts que n'informaven els resultats desconeixien l'anatomia coronària del pacient, la localització de la/les OTC així com el resultat del procediment percutani (èxit/fallida o bé revascularització completa/incompleta).

La correspondència entre els segments amb infart o isquèmia i l'anatomia coronària en cada cas es va evaluar segons els criteris descrits¹⁴⁴.

4.5 Il·lustració d'un cas real

S'il·lustra un cas inclòs en l'estudi amb les imatges angiogràfiques i l'estudi posterior amb RMC (Figures 18-20).

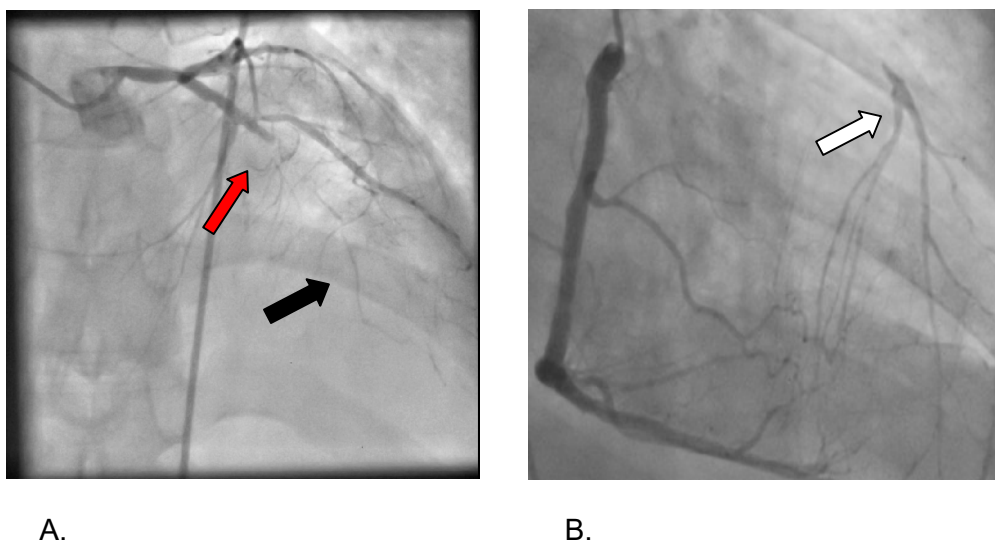


Figura 18. A). Estudi amb coronariografia invasiva. OTC d'artèria descendent anterior a nivell mig (fletxa vermella). S'opacifica el llit distal per circulació homocol.lateral (fletxa negra). B). Ompliment llit mig i distal d'artèria DA (fletxa blanca) per heterocol.lateral provinents d'artèria CD. Artèria CD permeable i sense lesions significatives (amb l'antecedent d'implantació d'un stent coronari a nivell del segment mig per antic IAMEST inferior).

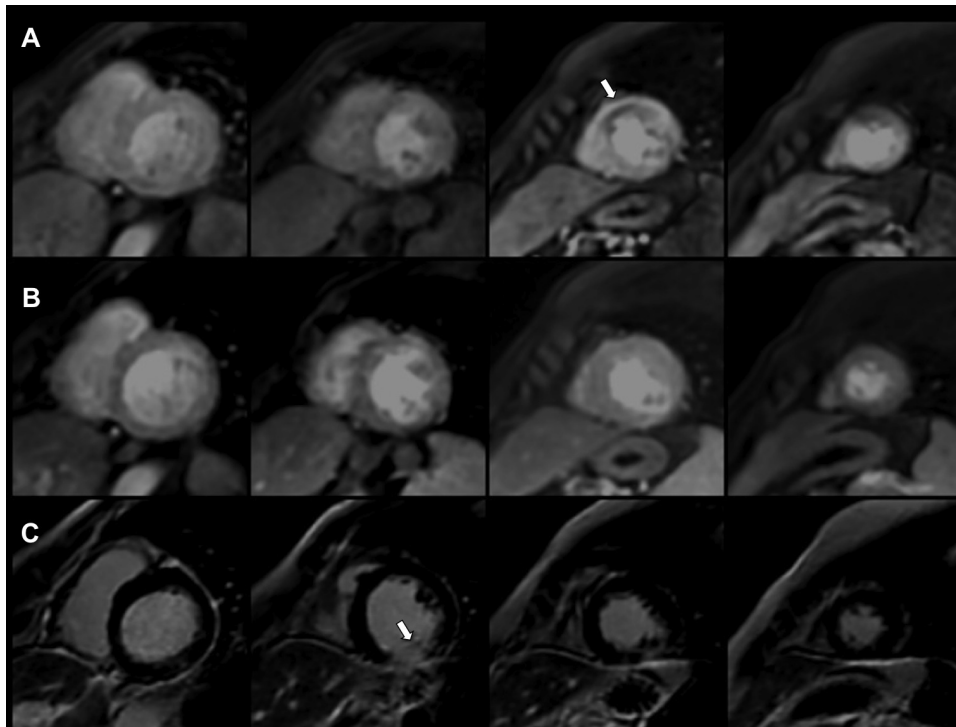


Figura 19 . A) Estudi de perfusió miocàrdica d'estrés amb adenosina en el mateix cas de l'estudi. S'observa hipoperfusió/hipocaptació del gadolini en els segments anterior i anteroseptal a nivell mig-apical (fletxa blanca). B) Estudi de perfusió en repòs sense la hipocaptació en els segments mig- apicals. C) Estudi de realç tardà en els mateixos talls que l'estudi de perfusió. S'identifica realç tardà transmural a nivell inferior mig en >75% del gruix (fletxa blanca). No s'aprecia realç tardà de gadolini a nivell antero-septal basal, mig ni apical .

5. TM6M

Els casos inclosos en el protocol van realitzar aquest test abans de procedir a la recanalització de la/les OTC i als sis mesos de seguiment, per tal de valorar la tolerància del pacient a l'exercici físic.

La prova va consistir en caminar a la màxima velocitat possible, durant sis minuts cronometrats en un circuit pla de 15 metres senyalitzat, amb una pausa en sedestació de 10 minuts abans d'iniciar la marxa i un cop acabada la prova.

Es varen recollir els metres totals caminats i la intensitat de la dispnea que va percebre el pacient durant l'esforç mitjançant l'escala de dispnea de Borg, interrogant-lo cada dos minuts durant la prova.

Tanmateix, es varen registrar els possibles esdeveniments com són la presència de dolor toràcic, sensació de mareig o pèrdua de coneixement, dolor a les extremitats inferiors, o necessitat de parades durant la marxa i el motiu (Annex 6, pàgina 143).

No es va realitzar el test en casos amb dificultat per la marxa (artrosi degenerativa important, problemes mecànics de columna vertebral o pelvis, seqüeles de poliomielitis....).

6. Test de laboratori amb determinació de nivells de BNP

Quan el pacient ja havia estat inclòs en l'estudi, se li va extraure analítica amb determinació dels nivells plasmàtics de BNP (pg/ml). La determinació de BNP es va fer en el Centre Diagnòstic Biomèdic del nostre hospital utilitzant l'immunoanàlisi de quimioluminiscència i autoanalitzador ADVIA Centaur[®] BNP (Siemens Healthcare Diagnostics).

En aquesta analítica també es van determinar els nivells d'hemoglobina (g/dL), creatinina sèrica (mg/dL), el filtrat glomerular estimat per MDRD-4 ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) i l'hemoglobina glicosilada .

Passats sis mesos del procediment percutàni, es repetien les mateixes determinacions en l'analítica de control.

7. Tècnica de la recanalització de les OTC

Es va prescriure un segon antiagregant plaquetar (AAS o clopidogrel) 15 dies abans del procediment percutani en aquells pacients que no seguien tractament amb doble antiagregació. Es va realitzar pauta de nefroprotecció amb sèrum fisiològic 500ml cada 12 hores abans i després de tots els procediments.

En aquells casos amb malaltia coronària multivas, amb llits distals aptes per CRM, es va programar com a primer procediment l'angioplàstia de l'OTC de tal forma que si es fallava en la recanalització de la lesió el pacient podia ser derivat a cirurgia si es creia

adient. Si el pacient no era bon candidat per CRM i aquesta opció ja s'hagués descartat, es tractaven inicialment les estenosis no oclusives de forma percutània deixant la recanalització de l'OTC com a últim procediment. Entre procediment i procediment es va deixar un període de 4 setmanes per tal d'evitar la NIC i el dany per raigs X secundaris a la sobreexposició.

L'accés vascular d'elecció va ser el femoral uni o bilateral, amb la possibilitat d'optar per l'abordatge radial en funció de la qualitat dels accesos femorals. Un cop canulada la via arterial, s'administrava una dosi d'heparina sòdica ajustada al pes del pacient segons protocol habitual en angioplàsties (100 UI heparina sòdica/kg).

L'abordatge anterògrad va ser l'escollit per recanalitzar les OTC en tots els casos, amb possibilitat de canviar a accés retrògrad en els segons intents en cas de fallida del procediment. Les guies d'angioplàstia emprades per l'angioplàstia de les OTC són guies especialment dissenyades per aquest procediment, amb alt suport i alta capacitat de penetració. La seqüència d'utilització d'aquestes guies i les tècniques aplicades per la seva manipulació són decisions que es van deixar a criteri de l'operador.

Un cop passada la guia fins el llit distal de l'artèria oclusa, es va dilatar la lesió amb balons de baix perfil i petit tamany, dissenyats específicament pel tractament d'OTC. Posteriorment, es feien dilatacions amb balons convencionals d'angioplàstia fins obtenir un diàmetre adequat que permetés la posterior implantació de stents.

Es va optar per la implantació de stents alliberadors de fàrmac (DES) ja que es coneix que aquests disminueixen la necessitat de revascularització repetida de la lesió tractada per una menor taxa de reestenosi i reoclusió en comparació amb els BMS.

Si la lesió requeria implantar varis stents, es va seguir la recomanació d'utilitzar el mateix tipus de stent per evitar barrejar diferents materials amb diferent composició química. Tanmateix es va evitar implantar de forma solapada múltiples stents de curta longitud, escollint stents més llargs.

Per evitar exposició excessiva al contrast iodat i als raigs X durant un procediment de recanalització d'OTC, es parava la intervenció en cas d'haver administrat 300 ml de contrast o quan s'havien assolit 30 minuts de fluoroscòpia o bé un cop passats 90 minuts desde la inserció de la guia d'angioplàstia, sense haver aconseguit avançar la guia a través de l'oclusió. El procediment també s'havia de parar si el pacient presentava incomoditat important, signes o símptomes d'insuficiència cardíaca esquerra aguda o bé si apareixia alguna complicació severa com una perforació coronària, taponament cardíac, una dissecció coronària ampla intractable o un hematoma intramural.

En el cas de fallida en el procediment de recanalització sense haver presentat complicacions, es valorava un nou intent d'angioplàstia passades almenys 4 setmanes, amb material d'angioplàstia diferent o bé amb accés retrògrad.

Un cop acabat el procediment, si no hi havia complicacions, el pacient quedava ingressat durant 24 hores en una sala convencional de cardiologia i es feien els controls analítics habituals per protocol post-angioplàstia (analítica amb nivells d'hemoglobina, creatinina, sodi, potassi i estimació del filtrat glomerular). En cas de complicacions durant la intervenció, un cop tractades, el pacient havia de quedar ingressat a la Unitat Coronària o Unitat Postcoronària sota monitorització cardíaca.

Els introductors arterials femorals es retiraven passades 4-6 hores de la finalització del procediment, un cop l'efecte anticoagulant de l'heparina ja havia revertit. Els introductors arterials radials es retiraven al laboratori d'hemodinàmica al finalitzar el procediment.

Es va definir com **èxit del procediment** aquella recanalització d'OTC que quedava amb flux TIMI III amb una estenosi residual menor del 30% i sense complicacions angiogràfiques immediates.

8. Seguiment clínic.

El tractament amb AAS i clopidogrel es va mantenir durant 12 mesos de forma general, però la decisió de seguir el tractament doble durant un temps més perllongat es va deixar a criteri del cardiòleg que tractava de forma habitual el pacient. En cas que el pacient presentés algun esdeveniment coronari agut durant el seguiment, també estaria indicat perllongar la duració del tractament amb els dos antiagregants plaquetars.

Durant tot el seguiment clínic, es va fa menció de forma reiterada al benefici de deixar l'hàbit tabàquic, seguir una dieta cardioprotectora, practicar activitat física de forma regular i controlar el pes. S'insistia també en la necessitat de controlar els factors de risc cardiovascular clàssics de forma periòdica.

No es va fer cap intervenció directa sobre el tractament mèdic del pacient durant el seguiment, excepte la prescripció d'AAS i clopidogrel post-recanalització de l'OTC i la recomanació de mantenir el tractament durant 12 mesos. La prescripció i modificació de la resta de fàrmacs es va deixar a criteri del cardiòleg tractant.

No es va fer tampoc seguiment angiogràfic dels casos si no hi havia cap esdeveniment que ho fés recomanable.

9. Anàlisi estadística

Es van realitzar anàlisis descriptius del global de casos (n=256) i dels pacients inclosos en l'estudi d'intervenció (n=39). Les variables discretes s'expressen mitjançant n i percentatge i les variables contínues mitjançant mitja i desviació estàndard quan la seva distribució és normal i mediana (rang interquartílic) quan la distribució no és normal.

Les comparacions entre grups (inclosos versus no inclosos) es van fer amb el test de la khi-quadrat o el test de Fischer en el cas de les variables discretes i mitjançant la prova t de Student o la U de Mann Whitney en el cas de les contínues.

Es van analitzar també les variables de resultat mortalitat total, mortalitat cardiovascular, infart de miocardi, necessitat de CRM i la variable resultat combinada de les anteriors, durant el seguiment, mitjançant corbes de supervivència de Kaplan-Meier. Es van comparar les corbes de supervivència entre grups mitjançant el log-Rank-test.

En el grup de pacients inclosos en l'estudi d'intervenció es varen analitzar les diferències en diversos paràmetres clínics i de RMC abans i als sis mesos del procediment percutani sobre les OTC, mitjançant el test de Wilcoxon, la prova t de Student per dades aparellades i el test de McNemar. En concret es van analitzar, com a variables clíniques la CF NYHA, la presència d'angor, els metres caminats en el TM6M, la puntuació en l'escala de Borg durant el test i els nivells plasmàtics de BNP. Pel què fa a la RMC els paràmetres analitzats foren:

- FEVE
- VTSVE i VTDVE
- Massa total i massa necrosada del VE
- Contractilitat miocàrdica segmentària
- Mitja de segments isquèmics per cas

Es van repetir els anàlisis de contractilitat segmentària i isquèmia en la RMC tenint en compte només aquells segments que es van considerar dependents de les OTC tractades.

Donat el baix número de casos amb fallida de la recanalització i RMC de control, en aquest grup tansols es van analitzar les diferències en FEVE, volums ventriculars i les masses abans i després de la intervenció fallida.

En el grup amb èxit de la recanalització de les OTC es va analitzar també la diferència entre la FEVE basal i als 6 mesos de seguiment en un model multivariat d'efectes mixtos ajustant per la puntuació ACEF basal i per ACTP de lesions no oclusives.

Es va considerar que tenien significació estadística els valors de $p < 0,05$. Per fer tots els anàlisis es va utilitzar el programa estadístic SPSS versió 13.0.

VI. RESULTATS

1. Població amb una o més OTC i FEVE \leq 40%

Entre l'1 de Gener de l'any 2011 i l'1 de Juny de l'any 2013 es van diagnosticar 256 pacients amb una o més OTC (mitjançant angiografia coronària invasiva realitzada al nostre centre) i FEVE \leq 40%.

1.1. Característiques clíniques basals

Les característiques clíniques basals d'aquesta cohort de pacients queden reflexades a la Taula 13. L'edat mitja era de $65,5 \pm 11,6$ anys, amb un clar predomini del sexe masculí (85,9%). Destaca l'alta prevalença de factors de risc cardiovascular clàssics i d'arteriopatia obliterant perifèrica. La majoria de casos no manifestava clínica anginosa al diagnòstic (69,1%) però un 87 % dels pacients referien dispnea CF II-III de la NYHA. L'antecedent d'infart de miocardi per història clínica es va trobar en un 46,9% dels casos i l'antecedent d'ACTP i CRM prèvies en un 18,4% i 11,7% respectivament. Les causes que amb més freqüència van motivar la realització de la coronariografia diagnòstica van ser en primer lloc l'estudi causal de la baixa FEVE i la valoració de l'estat de l'arbre coronari prèvia a la cirurgia valvular (39%), seguit del diagnòstic d'IAMEST (18,8%), IAMSEST (17,6%) i angor inestable (11,3%). La puntuació ACEF (edat/FEVE + 1 si creatinina >2 mg/dL) calculada va ser elevada ($2,4 \pm 0,8$) principalment degut a la baixa FEVE. Aquest valor estima un risc elevat de mortalitat i ECAM en procediments de revascularització miocàrdica, ja sigui quirúrgica o percutània, realitzats en aquesta població. Cal destacar la baixa prevalença de fibril·lació i flutter auricular (12,1%), i el baix percentatge de portadors de desfibril·lador automàtic implantable –DAI- (6,2%) en aquesta cohort de casos amb FEVE reduïda (FEVE mitja del $31 \pm 7\%$ i la majoria amb FEVE \leq 35%) i alta prevalença de dispnea CF II-III de la NYHA.

		n=256
Edat (anys), mitja±DE		65,5±11,6
Dones, n(%)		36(14,1)
IMC (Pes/Talla ² ; kg/m ²), mitja±DE		27,6±4,4
HTA, n(%)		182(71,1)
DLP, n(%)		153(59,8)
Diabetes, n(%)	No	146(57)
	Antidiabètics orals	58(22,7)
	Insulina	52(20,3)
HbA1C (%), mitja±DE		6,7±1,9
Tabaquisme, n(%)	No	93(36,3)
	Si	92(35,9)
	Ex	71(27,7)
Creatinina (mg/dL), mitja±DE		1,36±1,1
FG (MDRD-4 ; ml/min), mitja±DE		53,4±13,4
Antecedent AVC, n(%)		25(9,8)
Vasculopatia perifèrica, n(%)		63(24,6)
FEVE (%), mitja±DE mediana (RI)		31±7 30(25-36)
FEVE ≤35%, n(%)		194(75,8)
Angor, n(%)	No	177(69,1)
	Estable	37(14,5)
	Inestable	42(16,4)
CF NYHA, n(%)	1	32(12,5)
	2	155(60,5)
	3	68(26,6)
	4	1(0,4)
Antecedent fibril·lació/flutter auricular, n(%)		31(12,1)
Antecedent IAM, n(%)	IAMEST anterior	120(46,9)
	IAMEST inferior	57(43,5)
	IAMEST lateral	53(40,5)
	IAMEST	4(3)
	IAMSEST	17(13)
Ondes Q en ECG, n(%)	No	89(34,8)
	V1-V2-V3-V4	50(19,5)
	DII, DIII, aVF	63(24,6)
	DI, aVL, V5, V6	3(1,2)
	BBEFH/MCP	41(16)
	BBDFH	14(5,5)
CRM prèvia, n(%)		30(11,7)
ACTP prèvia, n(%)		47(18,4)
Dispositius, n(%)	MCP	9(3,5)
	DAI	16(6,2)
Motiu angiografia coronària diagnòstica, n(%)	Angor estable	14(5,5)
	Angor inestable	29(11,3)
	IAMSEST	45(17,6)
	IAMEST	48(18,8)
	Estudi baixa FEVE/precirurgia valvular	100(39)
	Mort sobtada/TV sostinguda	20(7,8)
Puntuació ACEF (edat/FEVE + 1 si creatinina >2 mg/dL), mitja±DE mediana (RI)		2,4±0,8 2,3(1,8-3)

ACTP=angioplàstia coronària transluminal percutània; AVC=accident vascular cerebral; BBDFH=bloqueig de branca esquerra del feix de His; BBDFH=bloqueig de branca dreta del feix de His; CF NYHA= classe funcional segons classificació de la New York Heart Association; CRM=cirurgia de revascularització miocàrdica; DAI=desfibril·lador automàtic Implantable; DE=desviació estàndard; DLP= dislipèmia; ECG=electrocardiograma; FG= Filtrat glomerular; FEVE=fracció d'ejecció ventricular esquerra; HBA1C=hemoglobina glicosilada; HTA=Hipertensió arterial; IAM=infart agut de miocardi; IAMSEST=infart agut de miocardi sense elevació del segment ST; IAMEST=infart agut de miocardi amb elevació del segment ST; IMC=Index de Massa Corporal; MCP=marcapassos; RI=rang interquartílic; TV=taquicardia ventricular.

Taula 13. Característiques clíniques basals de la cohort general.

1.2. Tractament mèdic basal

El tractament mèdic basal d'aquesta cohort de pacients queda reflexat a la Taula 14. Crida l'atenció la baixa proporció de casos tractats amb antagonistes de l'aldosterona (un 39,8%) tenint en compte les característiques clíniques d'aquesta població.

Fàrmacs	n=256
IECA/ARA II, n(%)	216(84,4)
Betabloquejants, n(%)	213(83,2)
Antagonistes aldosterona, n(%)	102(39,8)
Diurètics, n(%)	150(58,6)
Furosemida 20 mg/dia	9(6)
Furosemida 40-60 mg/dia	100(66,7)
Furosemida ≥ 80 mg/dia	34(22,7)
Torasemida ≥ 5 mg/dia	7(4,7)
Estatines, n(%)	230(89,8)
Simvastatina	42(18,3)
Atorvastatina	171(74,3)
Rosuvastatina	7(3)
Pravastatina	9(3,9)
Lovastatina	1(0,4)
Digoxina, n(%)	13(5,1)
Anticoagulants orals, n(%)	45(17,6)

ARA II= antagonista dels receptors d'angiotensina II; IECA=Inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina;

Taula 14. Tractament mèdic basal de la cohort general.

1.3. Característiques angiogràfiques basals

En aquest grup de 256 pacients es van trobar un total de 328 OTC. La majoria de casos presentaven OTC d'una sola artèria (73%). Entre les artèries coronàries ocloses predominava l'artèria CD, seguida de l'artèria DA i la Cx. La localització menys freqüent de les OTC va ser el tronc comú esquerre, amb tansols un cas. La majoria de casos presentaven malaltia coronària significativa multivas. (Taula 15)

		n=256
Artèries amb OTC, n(%)	1	328
	2	187(73)
	3	66(25,8)
		3(1,2)
Localització OTC, n(%)	CD i branques	328
	DA i branques	139(42,4)
	CX i branques	102(31,1)
	Intermitja	83(25,3)
	TC esquerra	3(0,9)
Artèries coronaries amb estenosi significativa, n (%)	1	1(0,3)
	2	56(21,9)
	3	103(40,2)
		97(37,9)

OTC=oclusió coronària total crònica.

Taula 15. Característiques angiogràfiques basals de la cohort general.

2. Població de l'estudi d'intervenció

Es van excloure 217 casos per no complir els criteris d'inclusió o presentar almenys un criteri d'exclusió de l'estudi.

Les causes principals d'exclusió varen ser la manca d'isquèmia i viabilitat miocàrdica en almenys dos segments contigus del territori depenent de l'artèria oclusa en l'estudi de RMC (n=25; 11,5%), el fet de ser portadors de dispositius tipus marcapassos o DAI (n=25; 11,5%) i la realització de revascularització miocàrdica quirúrgica o percutània durant la valoració del cas (n=25; 11,5%).

La població final de l'estudi d'intervenció va constar de 39 casos. La Figura 20 mostra l'esquema d'inclusió de casos.

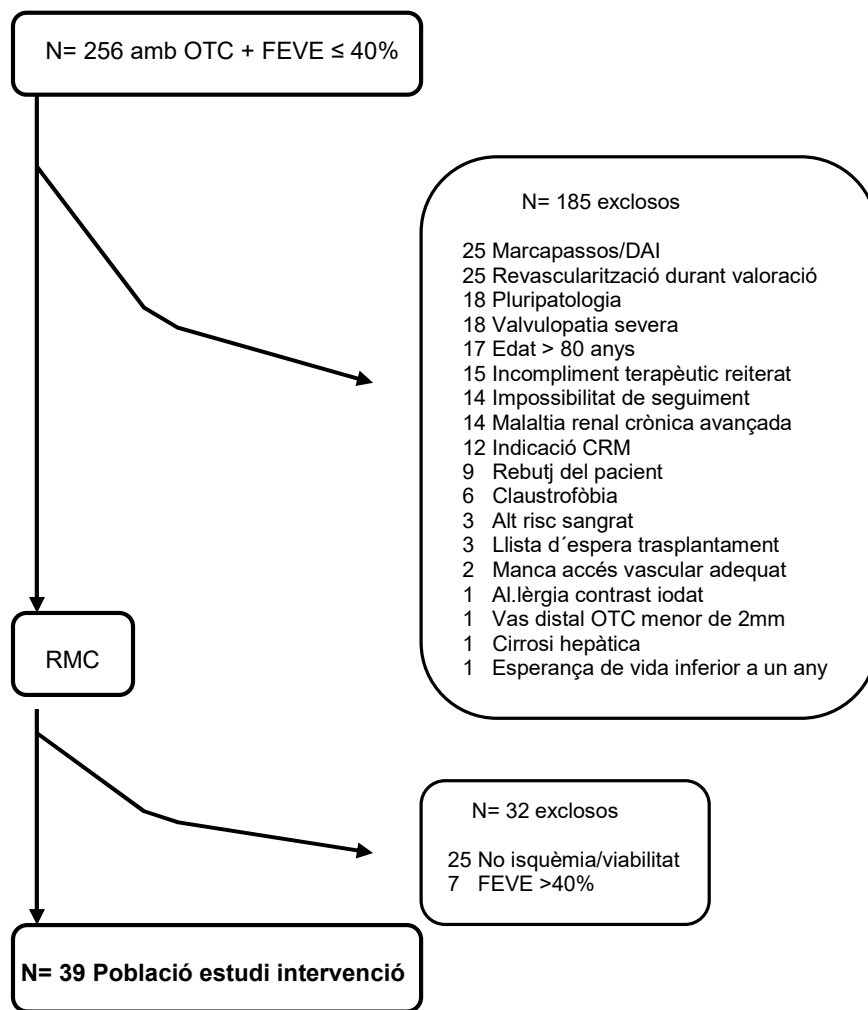


Figura 20. Esquema d'inclusió població de l'estudi.

2.1. Característiques clíniques basals

L'edat mitja dels 39 casos inclosos va ser de $59,8 \pm 9,6$ anys, amb predomini del sexe masculí (79,5%). La FEVE valorada per ecocardiografia era del $29,8 \pm 7,8\%$, mediana 29(25-35). La majoria de pacients no presentaven clínica anginosa i pràcticament la totalitat aqueixava dispnea CF II-III de la NYHA. Es va recollir l'antecedent d'infart de miocardi en la meitat dels casos.

	Global n=256	No inclosos n=217	Inclosos n=39	p
Edat (anys), mitja±DE	65,5±11,6	65,5±11,7	59,8±9,6	<0,001
Dones, n(%)	36(14,1)	28(12,9)	8(20,5)	0,21
IMC (Pes/Talla ² ; kg/m ²), mitja±DE	27,6±4,4	27,4±4,4	28,7±4,6	0,1
HTA, n(%)	182(71,1)	166(76,5)	16(41)	<0,001
DLP, n(%)	153(59,8)	131(60,4)	22(56,4)	0,64
Diabetes, n(%)				0,35
No	146(57)	120(55,3)	26(66,7)	
ADO	58(22,7)	50(23)	8(20,5)	
INS	52(20,3)	47(21,7)	5(12,8)	
HbA1C (%), mitja±DE	6,7±1,9	6,7±1,9	6,8±1,6	0,65
Tabaquisme, n(%)				0,19
No	93(36,3)	79(36,4)	14(35,9)	
Si	92(35,9)	82(37,8)	10(25,6)	
Ex-tabaquisme	71(27,7)	56(25,8)	15(38,5)	
Creatinina (mg/dL), mitja±DE	1,4±1,1	1,4±1,1	1±0,2	<0,001
FG (MDRD-4 ; ml/min), mitja±DE	53,4±13,4	52,5±14,2	58±5,2	<0,001
Antecedent AVC, n(%)	25(9,8)	23(10,6)	2(5,1)	0,39
Vasculopatia perifèrica, n(%)	63(24,6)	52(24)	11(28,2)	0,57
FEVE (%), mitja±DE	31±7	31±7	29,8±7,8	0,25
mediana (RI)	30(25-36)	32(25-36)	29(25-35)	
Angor, n(%)				0,13
No	177(69,1)	152(70)	25(64,1)	
Si	79(30,9)	65(30)	14(35,9)	
CF NYHA, n(%)				0,11
1	32(12,5)	31(14,3)	1(2,6)	
2	155(60,5)	128(59)	27(69,2)	
3	68(26,6)	57(26,3)	11(28,2)	
4	1(0,4)	1(0,5)	0	
Fibril·lació/Flutter auricular, n(%)	31(12,1)	30(13,8)	1(2,6)	0,22
Antecedent IAM, n(%)	120(46,9)	99(45,6)	21(53,8)	0,34
Ondes Q	116(45,3)	96(44,2)	20(51,3)	0,31
CRM prèvia, n(%)	30(11,7)	24(11,1)	6(15,4)	0,42
ACTP prèvia, n(%)	47(18,4)	34(15,7)	13(33,3)	0,009
Puntuació ACEF (edat/FEVE + 1 si creatinina >2 mg/dL), mitja±DE	2,4±0,8	2,4±0,8	2,2±0,8	0,036
mediana(RI)	2,3(1,8-3)	2,3(1,9-3)	2(1,5-2,8)	

ACTP=angioplàstia coronària transluminal percutània; AVC=accident vascular cerebral; CF NYHA= classe funcional segons classificació de la New York Heart Association; CRM=cirurgia de revascularització miocàrdica; DE=desviació estàndard; DLP=dislipèmia; FEVE=fracció d'ejecció del ventriclle esquerra; FG=filtrat glomerular; HBA1C=hemoglobina glicosilada; HTA=hipertensió arterial; IMC= Index de Massa Corporal; IAM=infart agut de miocardi; RI=rang interquartílic.

Taula 16. Comparació de les característiques basals clíniques entre el grup d'inclosos i el grup de no inclosos.

A la Taula 16 es mostren les característiques clíniques basals de la població de l'estudi i es comparen amb les dels casos exclosos. El grup de pacients inclosos en l'estudi eren d'edat més jove, amb menor proporció de casos amb diagnòstic d'hipertensió arterial, menor grau de malaltia renal crònica i menor puntuació en l'escala ACEF. Per contra, en aquest grup es va veure una major proporció de casos amb ACTP prèvia respecte el grup de no inclosos.

2.2. Tractament mèdic basal

Es compara el tractament mèdic en la població de l'estudi amb el dels casos no inclosos, sense trobar diferències significatives (Taula 17).

Fàrmacs	Global n=256	No inclosos n=217	Inclusos n=39	p
IECA/ARA II, n(%)	216(84,4)	183(84,7)	33(84,6)	0,99
Betabloquejants, n(%)	213(83,2)	178(82,4)	35(89,7)	0,26
Antagonistes aldosterona, n(%)	102(39,8)	84(38,9)	18(46,2)	0,39
Diurètics, n(%)	150(58,6)	130(59,9)	20(51,3)	0,18
Furosemida 20 mg/dia	9(6)	7(5,4)	2(10)	0,21
Furosemida 40-60 mg/dia	100(66,7)	84(64,6)	16(80)	
Furosemida ≥ 80 mg/dia	34(22,7)	32(24,6)	2(10)	
Torasemida ≥ 5 mg/dia	7(4,7)	7(5,4)	0	0,6
Estatines, n(%)	230(89,8)	193(89,4)	37(94,9)	0,39
Simvastatina	42(18,3)	38(19,7)	4(10,8)	0,09
Atorvastatina	171(74,3)	141(73)	30(81,1)	
Rosuvastatina	7(3)	4(2,1)	3(8,1)	
Pravastatina	9(3,9)	9(4,7)	0	
Lovastatina	1(0,4)	1(0,5)	0	
Digoxina, n(%)	13(5,1)	12(5,6)	1(2,6)	0,7
Anticoagulants orals, n(%)	45(17,6)	40(18,4)	5(12,8)	0,22

ARA II= antagonista dels receptors d'angiotensina II; IECA=Inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina.

Taula 17. Comparació del tractament mèdic entre el grup d'inclosos i el grup de no inclosos.

2.3. Característiques angiogràfiques basals

Es van trobar un total de 49 OTC en els 39 pacients de l'estudi. Sense trobar diferències significatives respecte el grup de no inclosos, la majoria dels casos presentava malaltia coronària multivas amb una única OTC i aquestes oclusions es trobaven amb major freqüència en artèria CD, seguides de les OTC d'artèria DA i Cx. La puntuació Syntax i Syntax de les OTC no diferia de forma significativa entre el grup d'inclosos i el grup de no inclosos (Taula 18).

	Global n=256	No inclosos n=217	Inclosos n=39	p
Artèries amb OTC, n(%)	328	279	49	0,5
1	187(73)	157(72,3)	30(76,9)	
2	66(25,8)	58(26,7)	8(20,5)	
3	3(1,2)	2(0,9)	1(2,6)	
Localització OTC, n(%)	328	279	49	0,78
CD i branques	139(42,4)	118(42,3)	21(42,9)	
DA i branques	102(31,1)	84(30,1)	18(36,7)	
CX i branques	83(25,3)	73(26,2)	10(20,4)	
Intermitja	3(0,9)	3(1,1)	0	
TCE	1(0,3)	1(0,3)	0	
Artèries coronàries amb estenosi significativa, n (%)				0,009
1	56(21,9)	49(22,6)	6(15,4)	
2	103(40,2)	80(36,9)	22(56,4)	
3	97(37,9)	88(40,5)	11(28,2)	
Puntuació Syntax basal, mitja±DE mitjana(RI)	25,2±11,5 24,5(16-32,5)	25,7±11,7 25(16,5-34,5)	22,7±10,2 21,5(15,5-29,5)	0,13
Puntuació Syntax OTC, mitja±DE mitjana(RI)	12,5±6,3 10(8-17,2)	12,6±6,4 10(8-17,5)	12,5±5,5 11,2(9-15,7)	0,9

DA=descendent anterior; CD=coronària dreta; CX=circumflexa; OTC=oclusió coronària total crònica; RI=rang interquartilic; TCE=tronc comú esquerre.

Taula 18. Comparació de les característiques angiogràfiques basals entre el grup d'inclosos i el grup de no inclosos.

2.4. OTC tractades i angioplasties de lesions no oclusives

El número d'OTC que es van intentar recanalitzar (per presència de viabilitat i/o isquèmia en el territori depenent de l'oclusió) en els 39 casos inclosos va ser de 43; 17 OTC d'artèria CD, 17 d'artèria DA i 9 OTC localitzades en l'artèria Cx. Es van realitzar també angioplasties d'estenosis significatives no oclusives, assolint la revascularització miocàrdica anatòmica completa en 30 casos (77%) (Taula 19).

n =39		Èxit	n	ACTP no OTC	n
1 OTC	35	Si	29	No	17
				1 vas	11
				2 vasos	1
		No	6	No	3
				1 vas	3
				2 vasos	0
2 OTC	4	Si	2	No	1
				1 vas	1
				2 vasos	0
		No	1	No	0
				1 vas	1
				2 vasos	0
Si+No	1	No	1		
		1 vas	0		
		2 vasos	0		

ACTP=angioplastia coronària transluminal percutània; OTC=oclusió coronària total crònica.

Taula 19. OTC tractades i angioplasties de lesions no oclusives.

La majoria dels casos (n=35) presentaven una sola OTC amb criteris per intentar la recanalització.

El procediment de recanalització va ser exitós en un total de 32 casos (82%). Quatre d'aquests casos van requerir un segon procediment d'angioplàstia, tres d'ells per impossibilitat de passar la guia a través de la zona oclusa i un quart cas per impossibilitat de passar el baló d'angioplàstia a través de l'oclusió.

La recanalització va ser exitosa en un total de 34 OTC (79,1%). De les 9 OTC que no es van poder recanalitzar, tres d'elles van ser sotmeses a dos intents i en sis d'elles es va optar per no repetir el procediment. Totes les fallides del procediment van ser degudes a la impossibilitat per passar la guia d'angioplàstia a través de la zona oclusa.

2.5. Característiques angiogràfiques de les OTC tractades

El diàmetre mig del vas proximal a la zona oclusa valorat per angiografia en les 43 OTC era de $2,1 \pm 0,6$ mm i la longitud mitja estimada de la oclusió era de $24,6 \pm 14,6$ mm amb un rang ampli, arribant a ser major de 50mm en alguns casos. La majoria de les lesions (62,8%) no estaven calcificades o bé presentaven lleugera calcificació. Altres característiques angiogràfiques relacionades amb la taxa d'èxit de la recanalització queden reflexades a la Taula 20.

Característiques OTC		n=43
Segment BARI	12 (DAproximal) 13 (DAmitja) 1 (CDproximal) 2 (CDmitja) 3 (CDdistal) 18 (CXproximal) 19 (CXmitja) 21 (2ªobtusa marginal)	7(16,3) 10(23,3) 2(4,7) 13(30,2) 2(4,7) 4(9,3) 4(9,3) 1(2,3)
Diàmetre (mm), mitja±DE mitjana(RI)		2,1 ± 0,6 2,2(1,7-2,5)
Longitud (mm), mitja±DE mitjana(RI)		24,6 ± 14,6 22(13,4-29,6)
Calcificació OTC	No Lleugerament Moderadament Severament	26(60,5) 1(2,3) 12(27,9) 4(9,3)
Angulació > 45°		16(37,2)
Monyó agut		28(65,1)
Branca proximal		31(72,1)
Branca distal		14(32,5)
Ostial		5(11,6)
Bifurcació		9(20,9)
Homocol.laterals	No Qualitat pobre Qualitat acceptable	25(58,1) 7(16,3) 11(25,6)
Heterocol.laterals	No s'opacifica Opacificació parcial Opacificació quasi completa Opacificació completa	13(30,2) 2(4,7) 12(27,9) 16(37,2)
Escala Rentop, mitja±DE mitjana(RI)		1,74 ± 1,25 2(0-3)
Reestenosi intrastent		3(7)

OTC=oclusió coronària total crònica; RI=rang interquartílic.

Taula 20. Característiques angiogràfiques de les 43 OTC tractades.

2.6. Característiques dels procediments de recanalització

El número de procediments realitzats amb la finalitat de recanalitzar les OTC va ser de 50. L'accés utilitzat amb més freqüència va ser el doble accés radial i femoral seguit per l'accés femoral dret, amb catèter de 7 French en la majoria de casos. La injecció contralateral per visualitzar la circulació heterocol.lateral va ser la tècnica més emprada i la implantació de stents la norma (en 33 de les 34 OTC recanalitzades amb èxit). La majoria de stents van ser del tipus DES (96%) i més concretament l'stent Xience® alliberador d'everolimus. Mitja de stents/lesió 2±1,1 (rang 0-5), longitud de stents 47,4±27,6mm (rang 0-116) i diàmetre mig de 2,4±0,4mm amb mediana 2,4(2,1-2,7).

No es va observar cap de les complicacions intrahospitalàries que poden derivar d'aquest procediment. Es va veure elevació dels nivells de troponina I en un 76% dels procediments (mitja de $0,45 \pm 0,7$ ng/ml). Tansols en 14 procediments els nivells del marcador van assolir els valors diagnostics d'IAM tipus 4a (o associat al procediment percutani). No hi va haver elevació patològica dels nivells de CK en cap cas. A les Taules 21 i 22 es detallen les característiques dels procediments percutanis.

Característiques procediment		n=50
Accés	Femoral dret Bifemoral Radial/femoral Radial dret	21(42) 2(4) 26(52) 1(2)
Tècnica	Simple Injecció contralateral Retrògrada	22(44) 25(50) 3(6)
Catèter	JL4 AR1 AL1 JR4 AL 0,7 JL 3,5 AL 3 XB 3,5 XB 4 HS	13(26) 12(24) 10(20) 5(10) 4(8) 2(4) 1(2) 1(2) 1(2) 1(2) 1(2)
Guia eficaç	Fielder Extreme® Progress 40® Miracle 3® Confianza® Fielder® Pilot 200® Confianza Pro® Progress 120® BMW® Runtrough® Cap	11(22) 10(20) 4(8) 3(6) 2(4) 1(2) 1(2) 1(2) 1(2) 1(2) 15(30)
French catèter	5 6 7	2(4) 13(26) 35(70)
Duració (min), mitja±DE mitjana(RI)		81,4±47,5 71(61-107)
Volum contrast (ml), mitja±DE mitjana(RI)		215,7±114,7 200(132-285)
Temps escòpia (min), mitja±DE mitjana(RI)		31±16,7 27(22-39)
TrI post-procediment (ng/ml)		0,3±0,6
CK post-procediment (U/l)		78±29,2
Complicacions intrahospitalàries	Mort IAMEST Revascul. repetida urgent NIC Perforació/dissecció coronària Dissecció arrel aòrtica Necessitat assistència percutània Pseudoaneurisme femoral Trombosi radial Necessitat trasfusió	0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

BCIA=Baló de contrapulsació intraaòrtic; CK= creatina quinasa; IAMEST=infart agut de miocardi amb elevació del segment ST; min=Minuts; NIC=Nefropatia induïda per contrast; Revascul= revascularització; RI=rang interquartílic; TrI= Troponina I.

Taula 21. Característiques dels procediments percutanis.

Característiques procediment		
Stents per OTC	0 1 2 3 4 5	n=43 10(23,3) 11(25,6) 12(27,9) 5(11,6) 4(9,3) 1(2,3)
Tipus stent	BMS Integrity® Mini Vision® DES Xience® Biomatrix® Resolute® Endeavor® Nobori®	n=71 2(2,8) 1(1,4) 53(74,6) 11(15,5) 2(2,8) 1(1,4) 1(1,4)
Longitud stentada (mm), mitja±DE mitjana(RI)		n=34 47,4±27,6 40.5 (28-71.5)
Estenosi residual (%)	0-10 11-25 26-50 50-75 >75	n=43 26(60,5) 8(18,6) 0 0 9(20,9)
Estenosi residual en casos d'èxit (%)		n=34 7,7±6

BMS=stent metàl·lic; DES=stent alliberador de fàrmac; OTC= oclusió coronària total crònica; RI=rang interquartilic.

Taula 22. Característiques dels procediments percutanis.

2.7. Resultats dels estudis de RMC

2.7.1. Resultats dels estudis basals de RMC

Es va realitzar RMC als 39 casos inclosos en l'estudi. La FEVE mitja va ser del 31,6%±7,2%. La quantitat important de massa necrosada que es va observar (mitja de 22,7±10,7 gr) correlaciona bé amb els fets que tots els casos són portadors de com a mínim una OTC, un 53,8% dels pacients tenien l'antecedent de IM i la majoria d'ells presentaven malaltia coronària multivas.

La massa miocàrdica mitja (137,5±40 gr) es trobava dins els límits de referència (entre 75 i 238 grams de forma aproximada).

El VTDVE mig en aquesta població va ser de 231,3±61 ml, superior als valors mitjos de referència (entre 52 i 195 ml de forma aproximada), però possiblement el que més destacava eren els elevadíssims VTSVE, amb una mitja de 150,1±56,7 ml (valors de referència 13-72 ml).

En referència a la contractilitat miocàrdica segmentària global, la majoria de segments presentaven contractilitat normal (mitja de $5,2 \pm 4$ segments per pacient) o severament disminuïda (mitja de $5,1 \pm 4$) amb un terç dels pacients que tenien almenys un segment discinètic. En la majoria d'aquests casos la discinèsia es trobava localitzada únicament en el segment miocàrdic número 17 (69%) i en la resta d'estudis es va trobar discinèsia de dos o tres segments miocàrdics amb un únic cas amb 5 segments disquinètics. Si només es tenen en compte els segments miocàrdics dependents de l'OTC a tractar, predominaven els segments amb contractilitat severament disminuïda (mitja $2,75 \pm 1,86$ per pacient) i en quasi un 50% dels casos els segments discinètics no es trobaven en el territori dependent de l'OTC.

Pel que fa a l'estudi d'isquèmia miocàrdica amb RMC valorant 16 segments de cada pacient, en 12 casos (30,8%) es va detectar isquèmia en almenys un segment, amb una mitja de segments isquèmics de $1,14 \pm 2$. Si tenim en compte només els segments dependents de l'OTC a tractar, la mitja de segments isquèmics per cas va ser de $1,25 \pm 1,4$, reflexant que la isquèmia es localitzava en els territoris dependents de les OTC valorades com a viables.

En relació a l'estudi de viabilitat, es va trobar un clar predomini dels segments viables respecte els segments sense viabilitat, tant en la valoració global de tots els segments (mitja de segments viables $14 \pm 1,9$ vs. $2,9 \pm 2$ no viables) com en l'anàlisi específic dels segments dependents de l'OTC a tractar (mitja de segments viables $5,8 \pm 1,7$ vs. $1,2 \pm 1,1$ no viables). La majoria de segments no viables es trobava en territoris no dependents de l'OTC valorada per tractament percutani (en el territori d'una OTC valorada com a no viable o bé en el territori dependent d'una artèria coronària no oclusa).

Les característiques basals d'aquests estudis queden reflexades a la Taula 23.

RMC basal		n=39
FEVE (%)		31,6±7,2 32(26-37)
VTDVE (ml)		231,3±61 220,3(182,2-277)
VTSVE (ml)		150,1±56,7 144(124-197,2)
Massa VE (g.)		137,5±40 131,4(106,5-156,1)
Massa necrosada VE (g.)		22,8±10,7 22,7(14,4-30,1)
Contractilitat segments (global)	Normal (0)	5,2±4
	Hipocinèsia lleu-moderada (1)	3,7±2,8
	Hipocinèsia severa (2)	5,1±4
	Acinèsia (3)	2,3±2
	Discinèsia (4)	0,6±1,1
	0+1	8,9±4,2
	2+3+4	8±4,3
Contractilitat segments (depenents OTC)	Normal (0)	1,5±1,6
	Hipocinèsia lleu-moderada (1)	1,5±1,3
	Hipocinèsia severa (2)	2,8±1,9
	Acinèsia (3)	0,9±1
	Discinèsia (4)	0,3±0,6
	0+1	3,1±2,2
	2+3+4	3,9±1,8
Segments isquèmics (global)		1,1±2
Segments isquèmics (depenents OTC)		1,2±1,4
Viabilitat global (% transmuralitat RTG)	0% (0)	5,2±4,1
	1-25% (1)	3,7±2,7
	26-50% (2)	5,1±4
	51-75% (3)	2,3±2
	76-100% (4)	0,6±1,1
	0+1+2	14±1,9
	3+4	2,9±2
Viabilitat segments depenents OTC (% transmuralitat RTG)	0% (0)	1,5±1,6
	1-25% (1)	1,5±1,3
	26-50% (2)	2,8±1,9
	51-75% (3)	0,9±1
	76-100% (4)	0,3±0,6
	0+1+2	5,8±1,7
	3+4	1,2±1,1

FEVE=Fracció d'ejecció del ventricle esquerre; OTC=oclusió coronària total crònica; RTG=Realç tardà de gadolini; VTDVE=Volum telediastòlic del ventricle esquerre; VTSVE= Volum telesistòlic del ventricle esquerre.

Taula 23. Resultats dels estudis basals de RMC.

2.7.2. Resultats dels estudis de RMC post-recanalització exitosa de les OTC

Es van realitzar un total de 29 RMC als sis mesos de la recanalització exitosa de les OTC. Els motius per no realitzar les tres RMC de control que manquen van ser en dos casos la negativa per part del pacient i la defunció del tercer cas abans de la realització de la prova. Un total de 493 segments miocàrdics van ser analitzats en els estudis de contractilitat segmentària i viabilitat i 464 segments en l'estudi de perfusió.

2.7.2.1 Estudis de FEVE, Volums i masses

En els estudis de RMC als 6 mesos post-recanalització exitosa de les OTC es va observar una disminució significativa del VTSVE respecte l'estudi d'imatge basal ($p=0,029$) amb una reducció mitja de 17 ml. La FEVE es va veure augmentada de forma significativa respecte els estudis basal ($p<0,001$) amb un increment mig de 6,4 punts. Per contra, no es van trobar diferències significatives en el VTDVE ($p=0,25$), la massa del ventricle esquerre ($p=0,63$) i la massa necrosada ($p=0,13$). El fet que no es trobés un augment significatiu de la massa miocàrdica necrosada del VE en les RMC de seguiment posa de manifest la seguretat del procediment de recanalització d'aquestes lesions (Taula 24).

Es va fer angioplàstia de lesions no oclusives en 11 casos (38%).

	Basal n=29	Seguiment n=29	Diferència	p
FEVE (%)	31,3±7,4 32(26-37)	37,7±8 39(35-43)	6,4	<0,001
VTDVE (ml)	230±64 216(182-257)	221±58 205(185-262)	-9,1	0,25
VTSVE (ml)	160±54 144(127-194)	143±58 130(106-166)	-17	0,029
Massa VE (g)	142±43 132(107-164)	138,5±47 128(108-157)	-3,5	0,63
Massa necrosada VE (g)	22±12 20(13-31)	20,4±10,6 19(12-29)	-1,63	0,13

FEVE= Fracció d'ejecció del ventricle esquerre; VE=Ventricle esquerre; VTDVE= Volum telediastòlic del ventricle esquerre; VTSVE=Volum telesistòlic del ventricle esquerre.

Taula 24. Estudi FEVE, volums i masses amb RMC basal/seguiment en els casos amb èxit de la recanalització.

La millora de la FEVE post recanalització exitosa de les OTC no va diferir en funció de la presència de factors de risc cardiovascular, angina pre-procediment, infart de miocardi previ ni tampoc en funció del tractament basal amb IECA o ARA II, betabloquejants o antagonistes de l'aldosterona. La FEVE basal, la quantitat de massa necrosada i el fet d'haver rebut o no angioplastia de lesions no oclusives són factors que tampoc van influir de forma significativa en la millora de la FEVE. (Taula 25).

	Característiques basals n=29	Increment FEVE n=29		p
HTA	No 19(66%) Si 10(35%)	4,8±6,4 9,3±8,3	6(0-11) 7,6(5-13,6)	0,117
DLP	No 13(45%) Si 16(55%)	8,3±8,3 4,8±6,3	8,2(3-11) 6(0,5-8,5)	0,210
Diabetes	No 20(69%) Si 9(31%)	5,3±6,7 8,8±8,5	5,5(1-11) 8(6-9)	0,248
Angor	No 19(66%) Si 10(34%)	6,3±8 6,5±6,3	6,5(2-11) 6,5(1-12)	0,967
IM previ	No 13(45%) Si 16(55%)	8,50±8,3 4,7±6,1	8(2-12) 5,5(0,5-8,6)	0,163
IECA/ARA II	No 6(21%) Si 23(79%)	7,9±7 6±7,5	9(3-13,6) 6(1-11)	0,569
Betabloquejants	No 3(10%) Si 26(90%)	2,7±6 6,8±7,4	2(3-9) 6,75(2-11)	0,363
Antagonistes aldosterona	No 17(59%) Si 12(41%)	5,2±6,2 8,1±8,7	6(1-9) 7,05(3,5-12)	0,310
ACTP no OTC	No 18(62%) Si 11(38%)	6,9±8,2 5,9±6,7	6,55(2-11) 6,5(0-11)	0,726
FEVE	< mediana 14(48%) > mediana 15(52%)	8,5±8,9 4,4±5	8,5(2-13,6) 6(0-8,2)	0,140
Massa necrosada VE	< mediana 15(52%) > mediana 14(48%)	8,8±7,2 3,8±7	8(6-11) 3,5(1-8)	0,097

ACTP=angioplàstia coronària transluminal percutània; ARA II=antagonista dels receptors d'angiotensina II; DLP=dislipèmia; FEVE=fracció d'ejecció ventricular esquerra; HTA=Hipertensió arterial; IECA= Inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; IM=infart de miocardi; OTC=oclusió coronària total crònica; VE=ventricle esquerre.

Taula 25. Increment de la FEVE en el grup amb èxit de la recanalització d'OTC i en funció de variables basals.

La millora de la FEVE post-recanalització exitosa d'una OTC es va mantenir en el model multivariable d'efectes mixtos ajustant per puntuació ACEF basal i per la variable angioplàstia de lesions no oclusives associades a la recanalització exitosa d'OTC ($p < 0.001$).

2.7.2.2 Anàlisi de la contractilitat miocàrdica segmentària

En els estudis de RMC post-recanalització exitosa de les OTC es va observar un increment significatiu del número de segments amb contractilitat normal o hipoquinesia lleu/moderada respecte els estudis basals ($8,5 \pm 4,5$ vs. $11,2 \pm 3,5$; $p = 0.001$) i el número de segments amb severa hipoquinesia, aquinesia o disquinesia es va veure reduït ($8,3 \pm 4,6$ vs. $5,7 \pm 3,5$; $p = 0.002$). En analitzar únicament els segments miocàrdics depenents de les OTC tractades es van observar els mateixos canvis (Taula 26).

Contractilitat segmentària n=29		Basal	Seguiment	Diferència	p
Global	Normal (0)	4,8±4	6,9±4,5	2,1	0,005
	Hipocinèsia lleu-mod. (1)	3,7±2,8	4,3±3,1	0,58	0,36
	Hipocinèsia severa (2)	5,3±4,2	3±2,8	-2,2	0,01
	Acinèsia (3)	2,4±2,1	1,8±2	-0,62	0,056
	Discinèsia (4)	0,6±1,1	0,9±1,2	0,27	0,23
	0+1	8,5±4,5	11,2±3,5	2,7	0,001
	2+3+4	8,3±4,6	5,7±3,5	-2,6	0,002
Segments depenents OTC	Normal (0)	1,4±1,5	1,9±2	0,5	0,045
	Hipocinèsia lleu-mod. (1)	1,5±1,3	1,7±1,4	0,2	0,41
	Hipocinèsia severa (2)	2,7±1,8	2,2±1,2	-0,5	0,2
	Acinèsia (3)	0,9±1	0,6±0,8	-0,4	0,1
	Discinèsia (4)	0,3±0,6	0,5±0,8	0,2	0,18
	0+1	2,9±2,2	3,6±2	0,7	0,011
	2+3+4	3,9±1,8	3,3±1,3	-0,62	0,029

Mod=moderada; OTC= oclusió coronària total crònica.

Taula 26. Estudi de la contractilitat miocàrdica segmentària en els casos amb èxit de la recanalització.

2.7.2.3 Anàlisi de la isquèmia miocàrdica

El número de segments isquèmics en els territoris depenents de les OTC recanalitzades (on es localitzava la isquèmia en els estudis basals) es va veure reduït de forma significativa en els estudis de seguiment respecte els estudis basals ($0,5 \pm 1$ vs. $0,2 \pm 0,5$; $p=0,043$)

En l'anàlisi global dels 16 segments miocàrdics es mantenia la tendència a la reducció del número de segments amb isquèmia en el seguiment ($1 \pm 1,8$ vs. $0,3 \pm 0,8$; $p=0,055$).

2.7.2.4 Anàlisi de la viabilitat miocàrdica

El número de segments valorats com a viables no es va modificar en els estudis de seguiment respecte els basals ($13,8 \pm 1,9$ vs. $14,3 \pm 2,3$; $p=0,17$) i tampoc el número de segments no viables (3 ± 2 vs. $2,7 \pm 2,2$; $p=0,27$). Aquesta troballa correlaciona amb el fet que no es modifiqués la massa miocàrdica necrosada en els estudis de RMC de seguiment respecte els basals.

2.7.3. Resultats dels estudis de RMC post-recanalització fallida de les OTC

Es va disposar dels estudis de RMC de seguiment en 5 casos amb fallida del procediment (amb pèrdua de dos casos: un per defunció i l'altre perquè va ser sotmès a cirurgia de bypass coronari post fallida de la recanalització d'una OTC). No es van trobar diferències significatives en la FEVE ni en els volums ventriculars al seguiment i la massa necrosada no es va veure augmentada (Taula 27). Val a dir que en 4 d'aquests 5 casos (80%) es va realitzar angioplàstia de lesions no oclusives amb implantació de stents.

	Basal n=5	Seguiment n=5	Diferència	p
FEVE (%)	32,6±5,7 35(26,5-38,5)	34,2±10 38,3(24,3-42)	1,6	0,69
VDVE (ml)	222,7±50,9 236,7(163,1-275,4)	231,8±34,4 239,7(194,5-265,2)	9,1	0,34
VTSVE (ml)	151±44 137,4(106,5-202,5)	154,1±39,3 148(112,7-198,7)	3,1	0,22
Massa VE (g.)	118,2±26,2 124,9(91,7-141,5)	101,5±12,1 101,7(88,6-114,2)	-16,7	0,22
Massa necrosada VE (g.)	25,2±3 25,2(22,3-28,2)	23,4±4 24,4(19,3-27,1)	-1,8	0,05

FEVE= Fracció d'ejecció del ventricle esquerre; esquerre; VE=Ventricle esquerre; VDVE=Volum telediastòlic del ventricle esquerre; VTSVE=Volum telesistòlic del ventricle.

Taula 27. Estudi FEVE, volums i masses amb RMC basal/seguiment en els casos amb fallida de la recanalització.

2.8. Angina i classe funcional per dispnea en el seguiment

En l'anàlisi basal no hi havia diferència en la proporció de casos amb angina entre el grup amb èxit i el grup amb fallida de la recanalització (34,4% vs. 42,9%; p=0,84). La proporció de casos amb angor als 6 mesos de seguiment va disminuir en el grup amb èxit de la recanalització (p=0,002). No es va veure un canvi significatiu en l'estatus anginos en el grup amb fallida del procediment (p=0,5). A pesar de les diferències observades entre ambdós grups, l'escàs tamany de la mostra amb fallida del procediment fa que la potència estadística sigui insuficient a l'hora d'afirmar que

l'estatus anginos en el seguiment es modificava en funció de l'èxit o fallida de la recanalització de les OTC (Taula 28).

	Angor basal	Angor seguiment	p
Global n=39	No 25(64,1) Si 14(35,9)	No 37(94,9) Si 2(5,1)	p<0,001
Èxit n=32	No 21(65,6) Si 11(34,4)	No 31(96,9) Si 1(3,1)	p=0,002
No èxit n=7	No 4(57,1) Si 3(42,9)	No 6(85,7) Si 1(14,3)	p=0,5

Taula 28. Anàlisi de la clínica anginosa basal i en el seguiment en funció de l'èxit o fallida de la recanalització.

En relació a la CF NYHA, no hi havia diferències significatives en la valoració basal entre el grup amb èxit i el grup amb fallida de la recanalització (I=0%, II=71,9%, III=28,1% vs. I=14,3%, II=57,1% i III=28,6%; p=0,2).

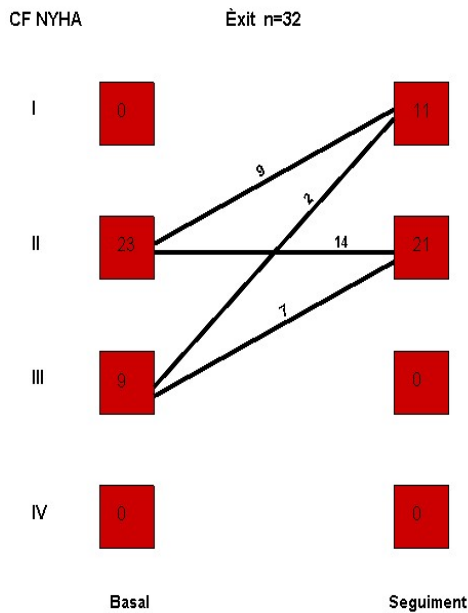
En el grup amb èxit de la recanalització de les OTC es va observar una millora significativa de la CF NYHA amb major proporció de casos en classe I i II als 6 mesos de seguiment respecte l'estudi basal (p=0,004), mentre que els canvis en el grup amb fallida del procediment no varen resultar significatius (p=1). Novament l'escàs tamany de la mostra sense èxit de la recanalització fa que la potència estadística sigui dèbil a l'hora de relacionar els canvis en la CF NYHA amb l'èxit o fallida del procediment (Taula 29).

	NYHA	Basal	Seguiment	p
Global n=39	1 2 3 4	1(2,6) 27(69,2) 11(28,2) 0	12(30,8) 25(64,1) 1(2,6) 1(2,6)	0,004
Èxit n=32	1 2 3 4	0 23(71,9) 9(28,1) 0	11(34,4) 21(65,6) 0 0	0,004
No èxit n=7	1 2 3 4	1(14,3) 4(57,1) 2(28,6) 0	1(14,3) 4(57,1) 1(14,3) 1(14,3)	1

NYHA=New York Heart Association.

Taula 29. Canvis en la CF NYHA en funció de l'èxit o fallida de la recanalització.

A les Figures 21 i 22 es mostren els canvis en la CF NYHA entre l'evaluació basal i el seguiment als 6 mesos, en el grup amb èxit i en el grup amb fallida de la recanalització de les OTC.



Als 6 mesos de seguiment cap cas presentava empitjorament de la CF NYHA i 18 casos (56,3%) aqueixaven menor grau de dispnea respecte l'estat basal. Tanmateix, tots els casos amb dispnea CF III basalment van presentar millora simptomàtica

Figura 21. Canvis en la CF NYHA en el grup amb èxit de la recanalització.

Als 6 mesos de seguiment dos casos havien empitjorat la seva CF i tansols un cas (14,3%) presentava millora de la dispnea. Els dos casos que es trobaven en CF III en l'estudi basal no van presentar millora simptomàtica.

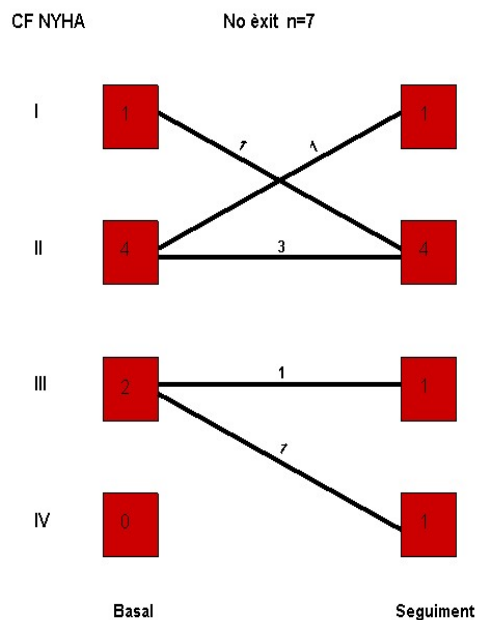


Figura 22. Canvis en la CF NYHA en el grup amb fallida de la recanalització.

2.9. Resultats del TM6M

No es va poder fer el TM6M de seguiment en dos casos per èxits (un en el grup amb èxit i l'altre en el grup amb fallida de la recanalització). En el grup amb èxit de l'angioplàstia de les OTC es va trobar un augment significatiu de la distància caminada en l'estudi de seguiment respecte l'estudi basal ($380,1 \pm 109$ m vs. $445,5 \pm 88,9$ m; $p < 0,001$), amb un augment de més del 10% en els metres caminats en 19 casos (63,3%). En el grup amb angioplàstia no exitosa de les OTC també es va observar una millora de la distància recorreguda en el l'estudi de seguiment (369 ± 73 m vs. 416 ± 111 ; $p < 0,001$), amb un increment major del 10% en els metres caminats en 5 casos (83,3%). En el grup amb èxit de la recanalització es va observar un major increment dels metres caminats respecte la prova basal i en comparació amb el grup sense èxit (61 ± 90 m vs. 56 ± 54 m), però aquesta diferència no va resultar significativa ($p = 0,9$) (Taula 30).

	Global n=37	Èxit n=31	No èxit n=6	p
TM6M basal (m)	379±105	380,1±109	369±73	0,56
TM6M 6 mesos (m)	446±94	445,5±88,9	416±111	0,55
Increment TM6M (m)	66±83	61±90	56±54	0,9

TM6M=Test de la marxa dels 6 minuts.

Taula 30. Comparació de resultats del TM6M.

La intensitat de la dispnea percebuda pels pacients durant la prova i plasmada mitjançant la puntuació en l'escala de Borg no va diferir entre els dos grups en l'estudi basal (puntuació Borg $2,8 \pm 1,6$ vs. $3,8 \pm 2,1$; $p = 0,109$) i va millorar de forma significativa en el seguiment en els casos amb èxit de la recanalització de les OTC ($2,8 \pm 1,6$ vs. $1,4 \pm 1,4$; $p < 0,001$). En el grup amb angioplàstia no exitosa de les OTC no es van trobar canvis significatius en el seguiment ($3,8 \pm 2,1$ vs. $3,3 \pm 2,4$; $p = 0,18$).

Com a incidències en el test basal, un pacient va abandonar el test abans dels 6 minuts per angor (amb 391 metres caminats), un altre cas als 72,5 metres caminats

per angor i dispnea i dos casos van fer pauses de 60 i 70 segons per dispnea i dolor de membres inferiors suggestiu de claudicació intermitent. Quatre casos en total van aqueixar símptomes compatibles amb claudicació intermitent durant el test basal. Pel què fa al test de control als 6 mesos, cap cas va abandonar la prova abans dels 6 minuts ni va aqueixar dolor toràcic, però es van observar parades per claudicació intermitent de membres inferiors en 3 casos (60 segons en dos d'ells i 120 segons en el tercer cas). Un total de 6 casos van presentar claudicació intermitent durant la prova de seguiment.

2.10. Resultats de l'estudi del BNP

Els pacients inclosos en l'estudi presentaven nivells plasmàtics de BNP elevats en la valoració basal (mitja de 349 ± 626 pg/ml i mediana 148,4 (60,8-251,4) pg/ml. No es van poder obtenir els nivells plasmàtics de BNP en el seguiment en dos casos per èxits (un en el grup èxit i un altre en el grup amb fallida). Els valors del pèptid van disminuir de forma significativa als 6 mesos de seguiment en el grup de pacients amb èxit de la recanalització de les OTC ($p=0,004$) (Figura 23) mentres que la disminució en el grup amb fallida del procediment no va resultar significativa ($p=0,57$). (Taula 31).

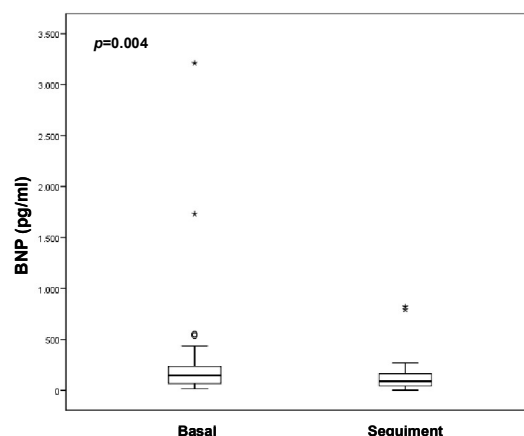


Figura 23. Reducció dels nivells de BNP en els casos amb èxit de la recanalització.

	BNP basal (pg/ml)	BNP 6 mesos (pg/ml)	p
Global n=37	308±573 138(60,8-230,7)	138±188 86(45-154)	0,001
Èxit n=31	323±657 148(60,2-241,9)	123±151 85,8(40,6-162)	0,004
No èxit n=6	474±670 173,1(73,2-841,2)	226±333 91,3(61,1-337,7)	0,57

BNP=Brain Natriuretic Peptide.

Taula 31. Valors de BNP basals i als 6 mesos de seguiment.

3. ECAM en el seguiment

El seguiment realitzat als casos inclosos en l'estudi (n=39) va ser de 732±289 dies i en el cas dels pacients no inclosos (n=217) de 706±392. L'últim seguiment clínic es va realitzar mitjançant trucada telefònica o bé seguiment d'esdeveniments mitjançant revisió del sistema d'Història Clínica Compartida de Catalunya. En el grup de casos no inclosos en l'estudi d'intervenció, 76 (35%) van rebre angioplàstia coronària amb èxit i 41 (18,9%) van ser sotmesos a CRM, amb una taxa global de revascularització anatòmica complerta del 18%. Entre els casos inclosos en l'estudi d'intervenció sobre les OTC, 36 (92%) van rebre angioplàstia coronària amb èxit, un sol cas (2,6%) va ser derivat a CRM i la taxa de revascularització anatòmica completa va ser del 77%.

La taxa d'ECAM (IAM, mort i CRM) en el període de seguiment va variar de forma significativa entre el grup de casos inclosos i el grup de no inclosos (12,8% vs. 42,4%; p<0,001). Aquesta diferència observada va ser deguda a la major proporció de casos sotmesos a CRM en el grup de no inclosos. Les taxes d'IAM i de mortalitat global no van diferir de forma significativa entre els grups (p=0,33 i p=0,09 respectivament) (Taula 32).

ECAM	Global n=256	No inclosos n=217	Inclosos n=39	p
Dies seguiment	710±378	706±392	732±289	0,63
ECAM	97(37,9)	92(42,4)	5(12,8)	<0,001
IAM	20(7,8)	19(8,8)	1(2,6)	0,33
Mort CV	47(18,4)	44(20,3)	3(7,7)	0,055
Mort global	52(20,3)	48(22,1)	4(10,3)	0,09
CRM	42(16,4)	41(18,9)	1(2,6)	0,011

CRM=Cirurgia de revascularització miocàrdica; CV= Cardiovascular; ECAM= Esdeveniments cardíacs adversos majors; IAM=Infart agut de miocardi.

Taula 32. ECAM en el grup d'inclosos i no inclosos.

La majoria de morts van ser de causa cardiovascular -CV- (90,4%); 22 casos (46,8%) per insuficiència cardíaca crònica, mort sobtada en 14 (29,8%), 7 casos per IAM (14,9%), una dissecció aòrtica aguda tipus A (2,1%), una sepsis post-CRM (2,1%), un cas per accident vascular cerebral isquèmic (2,1%) i una mort per shock sèptic secundari a isquèmia severa de les extremitats inferiors (2,1%).

En 5 casos la mort va ser de causa no CV; un cas per shock hipovolèmic secundari a gastroenteritis aguda, dos casos per pneumonia, una mort per neoplàsia gàstrica i una altra per neoplàsia esofàgica.

Es presenten les corbes de supervivència lliure d'ECAM en els dos grups (corbes de Kaplan-Meier). (Figures 23-27)

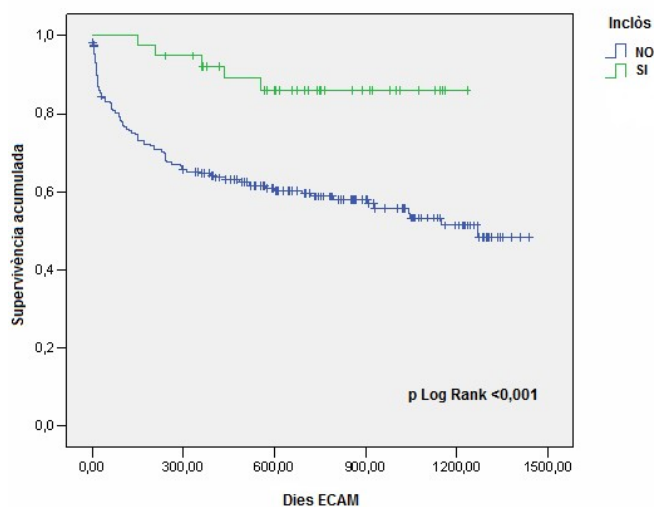


Figura 24. Corba de supervivència lliure d'ECAM.

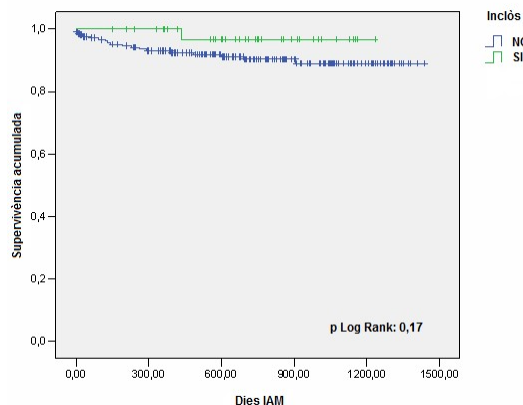


Figura 25. Corba de supervivència lliure d'IAM.

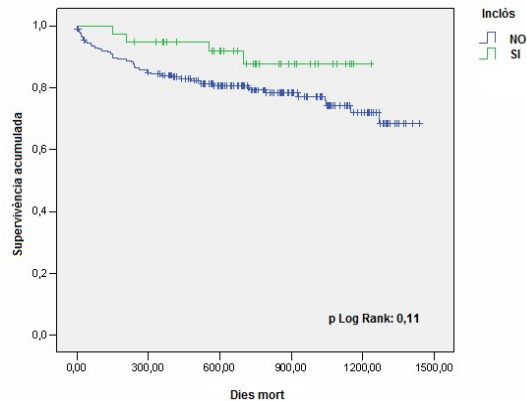


Figura 26. Corba de supervivència lliure de mort global.

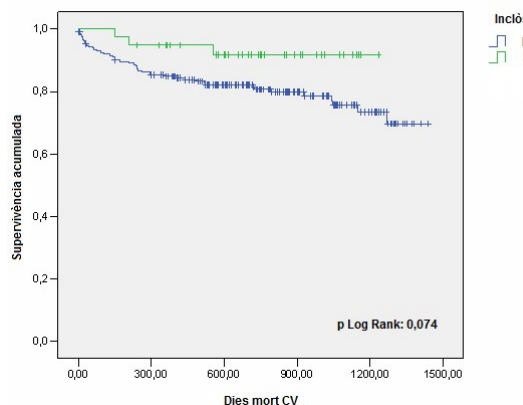


Figura 27. Corba de supervivència lliure de mort CV.

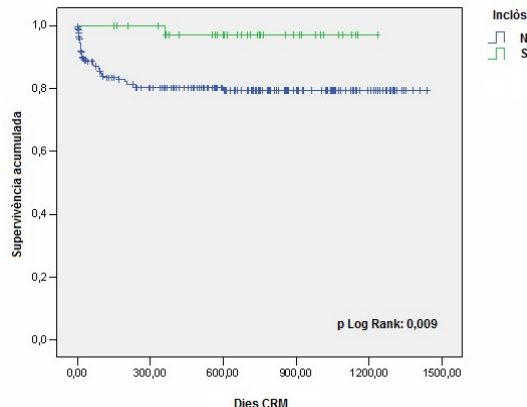


Figura 28. Corba de supervivència lliure de CRM.

Cal destacar l'alta taxa de mortalitat (20,3%), principalment de causa CV, que s'ha observat durant el seguiment de la cohort amb el diagnòstic d'almenys una OTC i FEVE moderada-severament reduïda.

Es van analitzar també els ECAM en el grup de pacients inclosos en l'estudi d'intervenció i en funció de l'èxit o fallida de la recanalització de les OTC (Taula 33).

La taxa d'ECAM en el seguiment va ser major en el grup de pacients amb fallida del procediment (42,9% vs. 6,3%; $p=0,04$) amb dos casos d'èxits de causa CV (als 6 i

12 mesos del procediment, per insuficiència cardíaca crònica avançada refractària a tractament mèdic) i un tercer cas amb necessitat de CRM per angor d'esforç malgrat tractament mèdic optimitzat. En el grup amb èxit del procediment hi van haver dos èxits durant el seguiment però nomès un va ser de causa CV (mort sobtada als 6 mesos de la recanalització exitosa d'una OTC d'artèria Cx). La segona mort va ser al cap de 18 mesos de l'angioplàstia exitosa, a causa d'una pneumonia en el context clínic d'artritis reumatoidea sota tractament crònic amb corticoids i metotrexate oral. Cap cas en el grup amb èxit de la recanalització de les OTC va requerir CRM.

ECAM	Global n=39	Èxit n=32	No èxit n=7	p
Dies seguiment	732±289	790±276	622±304	0,16
ECAM	5(12,8)	2(6,3)	3(42,9)	0,04
IAM	0	0	0	1
Mort CV	3(7,7)	1(3,1)	2(28,6)	0,09
Mort global	4(10,3)	2(6,2)	2(28,6)	0,16
CRM	1(2,6)	0	1(14,3)	0,12

CRM=Cirurgia de revascularització miocàrdica; CV= Cardiovascular; ECAM= Esdeveniments cardíacs adversos majors; IAM=Infart agut de miocardi.

Taula 33. ECAM en funció de l'èxit o fallida del procediment.

VII. DISCUSSIÓ

Aquest és el primer estudi que descriu les característiques clíniques d'una població portadora d'OTC amb FEVE reduïda i que en valora els events amb un seguiment a llarg plaç. Tanmateix, és el primer estudi que analitza els beneficis del tractament percutani de les OTC en pacients amb FEVE reduïda.

Les principals troballes d'aquest treball són l'objectivació de la millora de paràmetres de funció ventricular mitjançant l'estudi amb RMC (VTSVE, FEVE i isquèmia miocàrdica) i de paràmetres clínics (angina, CF NYHA i nivells de BNP) en un grup de pacients amb FEVE reduïda, sotmesos a angioplàstia d'OTC en presència de viabilitat i/o isquèmia en el territori depenent de l'artèria oclusa. Per altra banda, els resultats suggereixen que el procediment percutani és segur en aquesta població de pacients si va precedit d'una bona selecció dels casos a tractar.

1. Descripció d'una població portadora d'OTC i amb FEVE deprimida de forma moderada-severa

Cal destacar en aquesta sèrie de pacients amb OTC i FEVE reduïda l'alta prevalença de factors de risc cardiovascular clàssics i arteriopatia obliterant perifèrica, així com l'alta proporció de casos sense clínica anginosa malgrat l'elevada freqüència de malaltia coronària multivas. Possiblement la dispnea d'esforç que aqueixaven pràcticament tots els casos de la cohort era en algun d'aquests casos un equivalent anginós.

L'alta prevalença de l'antecedent d'infart de miocardi correlaciona amb les dades del European Registry of Chronic Total Occlusion⁸ i la distribució de les OTC localitzades amb major proporció a l'artèria CD, seguit de l'artèria DA i la Cx es troba també en consonància amb les dades reportades en estudis previs^{8,9}.

L'alta taxa de mortalitat de causa cardiovascular observada en aquesta cohort ve determinada per la important càrrega de factors de risc cardiovascular, l'alta

prevalença de malaltia coronària multivas associada a les OTC, i la presència de FEVE moderada-severament reduïda com a factor predictor de mortalitat en el context de la cardiopatia isquèmica. Els principals determinants de la mortalitat cardiovascular que es varen trobar van ser la progressió de la insuficiència cardíaca crònica i la mort sobtada, ja sigui per aritmies malignes secundaries a un event coronari agut o bé per una arítmia maligna primària en el contexte de FEVE reduïda i cicatriu miocàrdica. La revascularització miocàrdica en determinades lesions coronàries, el tractament amb IECA's/ARAII, beta bloquejants i antagonistes de l'aldosterona juntament amb la implantació d'un desfibril·lador automàtic implantable són tractaments que han evidenciat millorar el pronòstic en la població amb malaltia coronària i IC amb FEVE reduïda de forma moderada-severa. En aquest sentit cal destacar que el tractament mèdic que rebien els casos d'aquesta cohort s'assimila al descrit en la pràctica clínica habitual en el nostre medi en pacients amb IC i FEVE reduïda¹⁴⁵, i possiblement la baixa proporció de casos portadors de desfibril·lador automàtic implantable sigui també el reflex d'una realitat en el nostre medi en el camp de la prevenció primària de mort sobtada en pacients amb aquestes característiques. En referència a les taxes de revascularització miocàrdica que es van observar en la nostra cohort, un 43% dels casos va rebre tractament percutani de les lesions coronàries i un 16% va ser sotmès a CRM. La taxa de revascularització anatòmica complerta va ser del 24%. El 41% dels casos no va rebre tractament de revascularització miocàrdica.

2. Millora de paràmetres de funció ventricular

En presència de FEVE moderada-severament deprimida i viabilitat i/o isquèmia demostrada mitjançant RMC en un mínim de dos segments miocàrdics contigus del territori dependent d'una OTC, la recanalització percutània d'aquestes lesions es va associar als 6 mesos de seguiment a canvis significatius en paràmetres de funció ventricular estudiats mitjançant RMC. Es va observar una disminució del VTSVE

($p=0,029$) i una millora significativa de la FEVE ($p<0,001$) amb un augment de 6,4 punts respecte la FEVE basal. Aquests resultats correlacionen de forma parcial amb les dades dels estudis de Baks et al. i Kirschbaum et al.^{38,39}, en els quals es va objectivar una disminució del VTDVE i del VTSVE en les RMC post-recanalització exitosa d'OTC però sense una millora significativa de la FEVE. Aquests dos estudis presenten diferències metodològiques respecte el nostre ja que no van tenir en compte la viabilitat miocàrdica com a criteri d'inclusió i tots els casos estudiats tenien FEVE > 40%. Cheng et al.¹⁹ van reportar una millora en l'engruiximent miocàrdic dels segments dependents de la OTC tractada percutàniament sense canvis en la FEVE i volums ventriculars en l'estudi de RMC en 17 pacients amb FEVE preservada. Més recentment i en consonància amb les nostres troballes, Bucciarelli-Ducci et al.⁴⁰ descriuen una millora significativa del VTSVE i la FEVE post-recanalització exitosa d'una OTC en un grup de 32 pacients amb FEVE preservada i evidència de viabilitat i isquèmia miocàrdica en els estudis de RMC basals.

Si s'exclouen els articles més clàssics que valoren la FEVE mitjançant ventriculografia de contrast^{35,36}, l'únic estudi extens que reporta una millora significativa de la FEVE post-recanalització exitosa de les OTC, és el de Valenti R. et al.²⁵, amb l'anàlisi mitjançant ecocardiografia de 290 casos amb viabilitat demostrada en el territori de les OTC i la majoria d'ells amb FEVE preservada.

La millora de la FEVE i del VTSVE en el nostre estudi va anar lligada a la millora de la contractilitat segmentària en els territoris dependents de les OTC, amb un increment significatiu dels segments amb contractilitat normal o amb hipocinèsia lleu-moderada i una reducció d'aquells amb hipocinèsia severa, acinèsia o discinèsia.

Cal tenir en compte que un terç dels casos amb èxit de la recanalització de les OTC i seguiment amb RMC van ser sotmesos també a angioplàstia de lesions coronaries no oclusives. No es van observar diferències en el grau de millora de la FEVE quan aquest grup es va comparar amb el grup de pacients que no va rebre angioplastia de lesions no oclusives, suggerint que els canvis en la FEVE post recanalització exitosa

de les OTC van derivar del tractament de les oclusions. El fet de no trobar millora en els volums ventriculars ni en la FEVE en el seguiment dels casos amb fallida de la recanalització de les OTC havent rebut la majoria d'ells angioplàstia de lesions no oclusives, ajuda a reforçar aquesta hipòtesi.

La millora de la FEVE post recanalització de les OTC tampoc es va modificar de forma significativa en funció de característiques basals dels pacients, tals com la FEVE, la presència de tractament farmacològic específic per la IC amb baixa fracció d'ejecció o de factors de risc cardiovascular.

Tenint en compte que la mitja de segments no viables en el grup amb èxit de la recanalització era baix (3 ± 2) i que només 5 d'aquests casos presentaven una altra OTC sense criteris de viabilitat i per tant no tractada, cal atribuir la manca de millora esperada de la FEVE post-recanalització de les OTC (en la hipotesi del treball de ≥ 10 punts) a un possible número insuficient de segments viables en el territori depenent de la OTC escollit com a criteri d'inclusió de l'estudi. Probablement amb un major número de segments viables en aquest territori la recanalització de les OTC hauria resultat en un major benefici en la contractilitat segmentària i en un augment més significatiu de la FEVE. Un altre factor que pot haver contribuït a la discreta millora de la FEVE en aquests casos, és la marcada dilatació ventricular amb uns VTSVE molt elevats en l'estudi basal de RMC. El VTSVE ha estat descrit com a factor predictor de millora de la FEVE post-cirurgia de revascularització miocàrdica en casos amb FEVE reduïda i malaltia coronària^{146,147}, amb menor probabilitat de millora a major VTSVE prequirúrgic. Aquests resultats podrien ser extrapolables a la revascularització de forma percutània.

Pel què fa a la isquèmia miocàrdica induïda mitjançant infusió d'adenosina, el número de segments amb isquèmia en els territoris depenents de les OTC va disminuir de forma significativa post-recanalització exitosa d'aquestes lesions ($p=0,043$). La millora de la isquèmia estudiada mitjançant RMC i infusió d'adenosina post-recanalització d'OTC ja ha estat descrita en estudis previs^{20,40}. Cal destacar del nostre estudi la baixa

proporció de casos amb isquèmia miocàrdica observada en la RMC (30,8%) i el baix número de segments isquèemics per cas valorat ($1,14 \pm 2$) tenint en compte l'alta freqüència de malaltia multivas. Una possible hipòtesi per explicar la manca de detecció d'isquèmia miocàrdica en casos amb OTC, presència de circulació coronària col.lateral i malaltia multivas (present en la majoria dels casos estudiats amb RMC en la nostra serie) seria que l'estudi de defectes de perfusió miocàrdica mitjançant infusió d'adenosina amb efecte de "robatori de flux coronari" podria no ser l'estudi més adequat en aquest escenari. Creiem que seria interessant explorar si mitjançant infusió de dobutamina a dosis creixents hi ha canvis en la quantitat d'isquèmia miocàrdica detectada en aquests casos.

3. Millora clínica i disminució dels valors plasmàtics de BNP

Aquest estudi és el primer que posa de manifest el benefici en la clínica anginosa amb la recanalització exitosa de les OTC en casos amb FEVE reduïda. Altres estudis publicats anteriorment, com són els d'Olivari Z. et al.¹⁷, Cheng AS. et al.¹⁹ i Pujadas et al.²⁰ van mostrar aquest benefici en casos amb FEVE preservada. Aquestes troballes fan que en casos amb OTC, la presència d'angina sigui, un factor a tenir en compte a l'hora de valorar la indicació del tractament percutàni d'aquestes lesions independentment de la FEVE.

Els estudis observacionals que analitzen els beneficis del tractament percutani de les OTC^{17,19, 20-39} no han tingut com objectiu l'evaluació dels canvis en el grau de dispnea post-intervenció, possiblement perquè en aquests estudis la majoria de casos inclosos presentaven FEVE preservada amb dispnea a grans o moderats esforços i per tant amb poca possibilitat de trobar una millora significativa en aquest aspecte clínic mitjançant intervencions terapèutiques. Així doncs aquest és el primer estudi que valora canvis en la CF NYHA per dispnea post-recanalització d'OTC i demostra una millora ($p=0,004$) d'aquest paràmetre clínic en casos amb FEVE deprimida.

Tant en el grup amb èxit com en el grup amb fallida de la recanalització de les OTC es va observar un increment significatiu dels metres recorreguts en el TM6M ($p < 0,001$) sense diferències significatives entre grups ($p = 0,9$). L'augment en els metres recorreguts en el TM6M en els pacients amb fallida de la recanalització no va anar acompanyat d'una millora en la sensació subjectiva de dispnea durant la prova (segons l'escala de Borg) ni d'una millora significativa en la CF NYHA en el seguiment. La tolerància a l'exercici valorada amb el TM6M abans i després de la recanalització de les OTC no s'havia estudiat amb anterioritat i a la vista dels nostres resultats, és possible que de cara a futurs estudis en aquest terreny s'hagi de plantejar la realització de proves d'esforç cardiopulmonars per millorar la valoració objectiva de la capacitat funcional i analitzar les diferències entre els casos tractats de forma exitosa i els casos amb fracàs del procediment.

La disminució significativa dels nivells plasmàtics de BNP en el grup amb èxit de la recanalització ($p = 0,004$) correlaciona amb la millora de la CF NYHA i la FEVE en aquest grup. La correlació entre la CF NYHA i els valors de BNP ha estat àmpliament descrita en poblacions amb IC i FEVE reduïda. En el nostre estudi caldria atribuir la millora en els nivells del pèptid a la recanalització exitosa de les OTC amb la consegüent millora del VTSVE i de la FEVE. Donat que els casos de l'estudi presentaven estabilitat clínica prèvia a la inclusió sense events coronaris ni descompensacions clíniques de la IC en els 90 dies previs, no hi va haver modificacions de les dosis de fàrmacs dirigits a la millora del pronòstic i la simptomatologia (beta-bloquejants, IECA's, ARA II, antagonistes de l'aldosterona i diurètics) desde la seva inclusió, fet que hauria pogut contribuir a la disminució de l'estrés parietal a nivell cardíac i al descens dels nivells de BNP. Per altra banda, durant el seguiment no es van fer intervencions terapèutiques per part del grup d'investigadors que participaven en l'estudi, però els facultatius que tractaven els pacients podrien haver iniciat o augmentat la dosi de diurètics, beta-bloquejants, IECA's, ARA II o antagonistes de l'aldosterona durant el seguiment contribuint al

descens en les concentracions de BNP. D'haver sigut així, amb major probabilitat aquests canvis de tractament mèdic s'haurien donat en el grup amb fallida de la recanalització de les OTC ja que en aquest grup hi havia casos en CF III i IV de la NYHA als 6 mesos de seguiment i casos amb empitjorament de la CF NYHA durant el seguiment, circumstàncies que no es varen donar en el grup amb èxit del procediment. El BNP és un pèptid sintetitzat i alliberat pels miocits auriculars i ventriculars en resposta a l'estrés de paret. Les seves concentracions en plasma són una eina sensible pel diagnòstic d'IC i per estratificar el risc d'esdeveniments adversos en pacients amb aquest diagnòstic^{148,149}. En aquest sentit, alguns estudis^{150,151} han situat el punt de tall de BNP entre 130 i 200 pg/ml per tal de diferenciar entre pacients amb baix i alt risc de mortalitat. Es podria assumir doncs, que en el nostre estudi, els casos amb èxit de la recanalització de les OTC podrien haver passat d'una valoració de pronòstic dolent d'acord amb els nivells de BNP basals (323 ± 657 pg/ml) a una situació de millor pronòstic vital d'acord amb els nivells més baixos de BNP post-procediment (123 ± 151 pg/ml). La valoració pronòstica en base als nivells de BNP del grup amb fallida de la recanalització no s'hauria modificat en el seguiment ja que mantenien nivells elevats del pèptid (226 ± 333 pg/ml).

4. Seguretat a curt i llarg plaç del procediment percutani de recanalització

No hi va haver cap complicació intrahospitalària relacionada amb el procediment percutani. Aquests resultats concorden amb les baixes taxes d'ECAM intrahospitalaris (mort, infart i CRM urgent) reportades en els estudis amb sèries grans de pacients sotmesos a angioplàstia d'OTC i que s'assimilen a les taxes d'ECAM observades en les angioplàsties de lesions no oclusives^{8,22,86,98,109,110,137}.

En el seguiment a llarg plaç no es va observar augment dels ECAM (mort, infart agut de miocardi, CRM) associat a la intervenció percutània sobre les OTC amb menor

necessitat de CRM en el grup de pacients inclosos en l'estudi però sense beneficis en relació al risc de mortalitat o d'infart. La recanalització exitosa de les OTC es va associar amb una menor taxa d'ECAM en el seguiment però no a una major supervivència ($p=0,16$) en comparació amb la recanalització fallida. Aquests resultats no correlacionen amb la millora en la taxa de supervivència post-angioplastia exitosa de les OTC resportada en varis estudis observacionals^{17,21-27}. Possiblement ha contribuït a aquest fet la baixa mostra poblacional del present estudi.

Contràriament al que havia estat descrit en sèries prèvies^{19,38}, no va augmentar la la massa miocàrdica necrosada en els estudis de RMC practicats post-procediment de recanalització de les OTC.

L'evolució favorable a curt i llarg plaç dels casos inclosos en l'estudi juntament amb el fet que no s'observés augment de la massa miocàrdica necrosada en el seguiment posen de manifest que el tractament percutani de les OTC en grups seleccionats de pacients amb FEVE reduïda de forma moderada-severa és segur.

5. Limitacions de l'estudi

L'interès principal d'aquest estudi rau en el fet que és el primer que evalua mitjançant la RMC els canvis en paràmetres de funció ventricular post-recanalització d'OTC en pacients amb FEVE reduïda. Les principals limitacions que presenta són el baix número de pacients inclosos en l'estudi d'intervenció i el baix número de casos en el grup control (amb fallida de la recanalització), fets que atenuen l'associació estadísticament positiva entre la recanalització de les OTC i els beneficis observats en aquest grup de pacients en el seguiment. Donada l'estricta selecció dels casos, els resultats de l'estudi no són extrapolables a tota la població amb OTC i FEVE reduïda. Per altra banda, no es va realitzar angiografia coronària de control als 6 mesos de la recanalització exitosa de les OTC per tal de valorar la persistència de permeabilitat dels stents implantats.

6. Conclusions

- En aquest estudi la recanalització exitosa de les OTC en un grup de pacients amb FEVE reduïda de forma moderada-severa i en presència d'isquèmia i/o viabilitat en el territori dependent de l'artèria oclosa estudiades mitjançant RMC es va veure associada a una millora significativa de la FEVE, de la CF NYHA i de la clínica anginosa i a una reducció de la isquèmia miocàrdica i dels nivells plasmàtics de BNP.
- La primera hipòtesi del treball no es confirma, doncs l'increment de la FEVE post-angioplàstia exitosa de les OTC no va assolir els 10 punts. Possiblement s'hauria observat una millora més pronunciada de la FEVE si s'hagués pres com a criteri d'inclusió un número més alt de segments amb viabilitat i/o isquèmia en el territori dependent de la OTC.
- La segona hipòtesi del treball queda confirmada amb la millora observada de la clínica anginosa i la CF NYHA i amb la reducció dels nivells de BNP post recanalització exitosa de les OTC. Malgrat que es va observar un increment significatiu dels metres caminats en el TM6M en el grup amb èxit del procediment percutani, aquest benefici també es va evidenciar en la cohort limitada de casos amb fracàs del procediment. Possiblement són necessaris estudis més exhaustius per poder evidenciar canvis objectius en la tolerància a l'exercici després del procediment.
- El tractament percutani de les OTC en pacients amb FEVE reduïda de forma moderada-severa pot aportar beneficis clínics i es pot realitzar de forma segura, però és necessària una correcta selecció dels casos.
- Els resultats d'aquest estudi podrien ser aplicats a la pràctica clínica habitual en el maneig de pacients amb IC i FEVE reduïda en presència d'OTC.

VIII. ANNEXES A METODOLOGIA

ANNEX 1. RECOLLIDA BASAL D'ANTECEDENTS CLÍNICS

Nom :		
Data Naixement : .../.../....	Sexe: Masculí <input type="checkbox"/>	Femení <input type="checkbox"/>

Història prèvia :

NO	SI	
		OBESITAT Pes Talla
		ECG : Ritme sinusal
		ECG : fibril.lació auricular/flutter auricular
		Ondes Q ECG V1-V4/DII-DIII-aVF/DI, aVL, V5-V6/V1-V2
		HTA
		Hipercolesterolèmia
		Hiperuricèmia
		Diabetes Antidiabètics orals Insulina
		Fumador Actiu Ex-fumador
		Arteriopatia obliterant perifèrica
		Malaltia renal crònica FG 30-59 ml/min/1,73m2 15-29 <15
		Accident Vascular Cerebral
		FEVE ≤ 40% per ecocardiografia/ventriculografia/SPECT
		Infart miocardi previ Data : Localització Data: Localització: Data: Localització:
		Angioplàstia previa Data: Localització: Data: Localització: Data: Localització:
		Cirurgia de revascularització miocàrdica previa Data: Procediment: Data: Procediment:

Dispnea/angina :

	Dispnea Classe funcional segons NYHA I II III IV
	No angina
	Angina esforç I II III IV
	Angina inestable Classificació de Braunwald I II III A B C

Duració de la oclusió coronària:

Incerta mesos

Últim ingrés hospitalari:

	No ingressos
	Data:/...../..... Causa: Descompensació IC Angina inestable IAMSEST IAMEST Arítmies ventriculars

Tractament mèdic:

NO	SI	FÀRMAC
		IECA/ARA II
		Beta-bloquejant
		Antagonistes de l'aldosterona
		Estatines Tipus: Dosi:
		Furosemida Dosi diària:
		Torasemida Dosi diària:
		Anticoagulant

ANNEX 2. RECOLLIDA DADES RESSONÀNCIA MAGNÈTICA CARDÍACA.

Motilitat (M)

- 0=Normal/Hipercinèsia
- 1=Lleu/Mod Hipocinèsia
- 2=Severa Hipocinèsia
- 3=Acinèsia
- 4=Discinèsia

Isquèmia (I)

- 1=Si
 - 2= No
- Nº segments hipoperfosos i localització

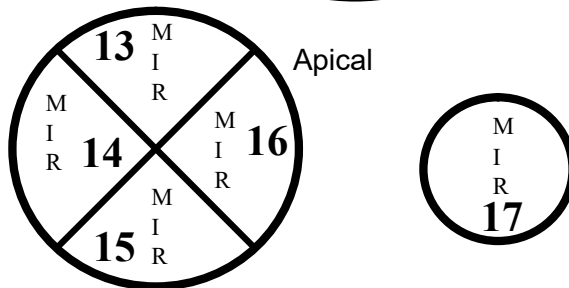
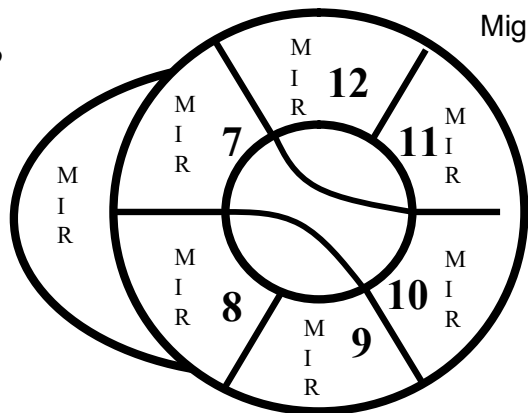
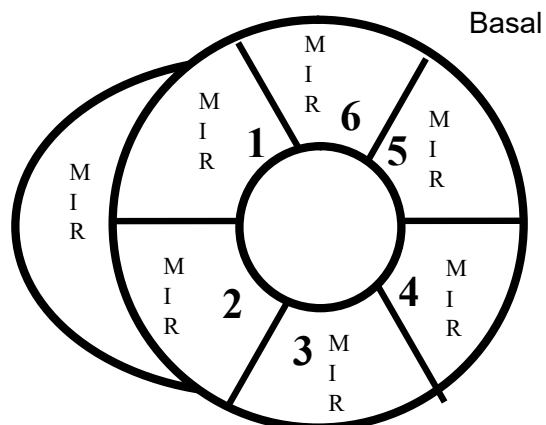
Realç tardà de gadolini (R)

- 0=No
- 1=1-25% gruix del segment
- 2=26-50% gruix del segment
- 3= 51-75% gruix del segment
- 4= 76-100% gruix del segment

Massa total necrosada:

NOTES:

FEVE:
VTDVE:
VTSVE:
VTDVE massa VE:



DATA PROVA:

NOM PACIENT:

ANNEX 3. CONSENTIMENT INFORMAT

Hoja de información al paciente

RECANALIZACIÓN DE LAS OCLUSIONES CORONARIAS TOTALES CRÓNICAS (OCT) EN PACIENTES CON FUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA DEPRIMIDA.

El Dr. _____
del centro _____,
está realizando una investigación clínica en la que le invita a participar.

Por favor, lea atentamente la información facilitada en este documento, pregunte a su médico cualquier duda, y solicítele cualquier aclaración que considere necesaria, para que pueda decidir de forma libre y con la información necesaria si quiere o no participar en este estudio clínico.

¿Por qué se hace este estudio?

Una o más arterias coronarias de su corazón presentan enfermedad aterosclerótica que ha provocado la oclusión total de la misma. Se requiere para su tratamiento la realización de una angioplastia coronaria (dilatación de la estenosis por medio de un balón) y la implantación de un dispositivo para mantener la arteria abierta llamado stent ("muelle") coronario. Varios estudios han demostrado el efecto beneficioso de la recanalización ("reapertura") con éxito de una oclusión coronaria en cuanto a mejoría de su dolor en el pecho o "angina" y a la mejoría de la contracción de la parte del miocardio (corazón) que debería recibir sangre a través de esta arteria ocluida .

En caso de pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda (perdida de fuerza de la contracción del corazón) la apertura de una oclusión coronaria total crónica mejorando la motilidad en el segmento irrigado por dicha arteria debería aportar una mejoría en la función sistólica global del ventrículo (mayor sangre eyectada por el corazón). Dada esta mejoría en la contracción miocárdica, se presume debería acontecer también una mejoría en la capacidad funcional o capacidad de ejercicio del paciente. Se requieren estudios clínicos que confirmen esta hipótesis y por ese motivo se ha iniciado este protocolo hospitalario.

¿Qué me sucederá si participo en el estudio?

La primera prueba a la que va a someterse es la cardiiorresonancia magnética, prueba muy sensible para detectar si alguna parte del corazón está mal irrigada debido a la oclusión crónica de la arteria coronaria, para valorar si existe miocardio viable en esta zona y también para medir todos los valores morfológicos en su corazón. Esta prueba suele durar unos 60 minutos de media, precisando tansolo de la colocación de una vía periférica y su realización se ve dificultada si el paciente es claustrofóbico. Si éste es su caso, deberá comentar al medico esta condición para buscar alternativas para solventar la limitación.

Una vez los médicos han valorado su prueba de imagen cardiaca, le indicarán si se puede usted beneficiar de la apertura de la arteria coronaria crónicamente ocluida. En tal caso, antes del procedimiento usted será citado para una analítica de sangre

ordinaria y a posteriori, el mismo día, realizará un test de la marcha de 6 minutos, que consiste en andar de llano durante 6 minutos y calcular cuantos metros alcanza usted (medida de capacidad funcional).

Se le citará otro día para el procedimiento de cateterismo coronario con intento de apertura (angioplastia) de la arteria coronaria ocluída. Si el procedimiento es exitoso, deberá permanecer usted bajo tratamiento con Aspirina y Clopidogrel por un período mínimo de 12 meses dada la implantación de stents (muelles) farmacoactivos para mantener la arteria abierta de forma permanente.

El seguimiento tras la angioplastia se realizará a los 6 meses, con una visita médica, analítica convencional, repetición de la cardiorresonancia magnética para comparar con el estudio previo y de nuevo test de la marcha de 6 minutos.

¿Tendré algún beneficio por participar en el estudio?

Su participación en este proyecto nos ayudará a demostrar que en pacientes con una función sistólica ventricular izquierda reducida y una oclusión coronaria crónica, la apertura de esta arteria con angioplastia percutánea se traduce en una mejoría en la función ventricular así como en una mayor capacidad para realizar ejercicio. Por otra parte se podrá estudiar cuales son las características basales que ayudan a precedir un mayor beneficio tras el procedimiento.

Usted podrá ponerse en contacto con los médicos implicados en este protocolo para reportar cualquier duda o complicación derivada de su participación.

¿Cuáles son los riesgos?

En base al principio de riesgo-beneficio se le ofrece este procedimiento, debido a que la tasa de riesgo en los cateterismos cardiacos es baja, menor del 1%, aumentando a 5-7% durante el tratamiento de las lesiones coronarias severas. Los eventos que pueden presentarse con mayor frecuencia son los relacionados con el sangrado del sitio de introducción de los catéteres (sobretudo en forma de hematoma femoral / radial). Menos frecuentes son las complicaciones cardíacas durante el tratamiento de la lesión (angina, arritmia o disección / perforación de la arteria) y posteriores al tratamiento de la lesión (infarto periprocedimiento).

A usted ya le han explicado los posibles riesgos y beneficios de la angioplastia coronaria de una arteria crónicamente ocluída con la implantación de stents farmacoactivos. Por dicho motivo ha aceptado y firmado un consentimiento para dicho tratamiento.

Usted podrá ponerse en contacto con los médicos implicados en este protocolo para reportar cualquier duda o complicación derivada de su participación.

¿Tengo que participar en el estudio?

Es usted quien tiene que tomar la decisión de participar o no libremente y su médico no tomará partido respecto a la decisión que tome, ni juzgará su decisión. Su participación es de carácter totalmente voluntario y si decide retirarse de la investigación no se alterará su relación con los médicos, ni se producirá ningún perjuicio en su seguimiento clínico ni en su tratamiento.

¿Quién conocerá mis datos personales?

Esta investigación se rige de acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de datos de Carácter Personal. Así, los datos personales que se le requieren (p. ej. edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos de la misma. En ninguno de los informes de aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna, salvo para cubrir los objetivos de la investigación, y en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El acceso a la información quedará restringido al personal que realiza la investigación, estando obligado a mantener la confidencialidad de los datos. Los resultados de la investigación podrán ser comunicados a las

autoridades sanitarias y a la comunidad científica a través de congresos y publicaciones.

Persona de contacto. Durante la duración de esta investigación podrá formular cualquier pregunta que tenga, Solo tiene que ponerse en contacto con la persona indicada a continuación:

Nombre:

Dirección:

Teléfono:

Formulario de consentimiento informado escrito

RECANALIZACIÓN DE LAS OCLUSIONES CORONARIAS TOTALES CRÓNICAS (OCT) EN PACIENTES CON FUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA DEPRIMIDA.

Yo, (nombre y apellidos) _____

He leído la hoja de información sobre el estudio

- Se me ha informado ampliamente.
- He podido hacer preguntas sobre la investigación
- He hablado con el doctor _____
(Nombre del investigador)
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme de la investigación:
 - ✓ Cuando quiera
 - ✓ Sin tener que dar explicaciones
 - ✓ Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Expreso libremente mi conformidad para participar en la investigación y para que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Firma del paciente: _____ Fecha: _____
Día / Mes / Año

Firma del investigador: _____ Fecha: _____
Día / Mes / Año

ANNEX 4. RECOLLIDA DADES ANGIOPLÀSTIA (per lesió tractada)

Nom :	
Data Naixement : .../.../.....	Sexe: Masculí <input type="checkbox"/> Femení <input type="checkbox"/>

ACTP OTC / ACTP no OTC

Data :/..../.....

Via accés : femural dret femural esquerre
 radial dret radial esquerre
 humeral dret humeral esquerre
 bifemural
 biradial
 femural-radial

Catéter guia
 Calibre cateter guia 5F 6F 7F
 Guia angioplàstia 1..... 2..... 3..... 4.....

Tècnica angioplàstia : Simple
 Injecció contralateral
 Retrògrada

Stents implantats : Número total stents :

Nom	BMS	DES	Longitud (mm)	Diàmetre (mm)

Longitud total de stents: mm
 Volum de contrast: ml
 Temps escòpia: seg
 Duració procediment:min
 Èxit procediment: si no
 TIMI final 0 I II III IV
 Causes fracàs procediment: Es suspèn (temps escòpia, volum contrast, IC, aritmies .)
 Impossibilitat creuar oclusió amb la guia
 Impossibilitat creuar oclusió amb catéter baló
 Complicacions angiogràfiques (dissecció, perforació, trombosi...)
 Mort/cirurgia cardíaca urgent/pericardiocentesi

ANNEX 5. RECOLLIDA DADES 12 MESOS SEGUIMENT

Nom :		
Data Naixement : .../.../....	Sexe: Masculí <input type="checkbox"/>	Femení <input type="checkbox"/>

ECAM :

Mort no ... si ... Data:

Mort cardiovascular no ... si

Infart agut de miocardi no ... si ... Data:

Cirurgia revascularització miocàrdica no ... si ... Data :

Trombosi OTC tractada no ... si ... Data :

definitiva probable possible

Ingressos hospitalaris cardiovascular no cardiovascular

Infart agut de miocardi
Angor
IC
AVC
Arítmia ventricular maligna

Estat clínic:

	Dispnea Classe funcional segons NYHA	I	II	III	IV
	No angina				
	Angina esforç	I	II	III	IV
	Angina inestable Classificació de Braunwald	I	II	III	A B C

Tractament antiagregant plaquetar:

Mesos AAS

Mesos clopidogrel

ANNEX 6. TEST DE LA MARXA DELS 6 MINUTS (TM6M).

Nom :

Data Naixement : .../.../....

Sexe: Masculí

Femení

Edat :

Pes :

Talla :

CF NYHA I II III IV

METRES CAMINATS :m.

ESCALA DE DISPNEA DE BORG:

- 0 No dispnea
- 0,5 Molt, molt lleu (quasi no es nota)
- 1 Molt lleu
- 2 Lleu
- 3 Moderada
- 4 Una mica intensa
- 5 Intensa
- 6 Entre 5 i 7
- 7 Molt intensa
- 8 Entre 7 i 9
- 9 Molt, molt intensa (quasi màxima)
- 10 Màxima

PARADES:

SI

MOTIU

SEGONS

NO

ESDEVENIMENTS:

mareig

pèrdua coneixement

dolor toràctic (durant esforç o en la pausa posterior)

dolor extremitats inferiors

IX. ÍNDEX DE TAULES

Taula	Pàgina
▪ Taula 1. Estudis observacionals de supervivència amb recanalització d'OTC	23
▪ Taula 2. Estudis prospectius amb evaluació de viabilitat miocàrdica amb RMC i estudi de RTG	36
▪ Taula 3. Resum sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu, valor predictiu negatiu i precisió global diagnòstica en l'estudi de viabilitat miocàrdica amb les diferents tècniques de RMC	37
▪ Taula 4. Estudis de supervivència amb recanalització exitosa d'OTC versus recanalització fallida	39
▪ Taula 5. Estudis amb valoració de la fracció d'ejecció ventricular esquerra pre i post-recanalització exitosa d'una OTC	40
▪ Taula 6. Estudis randomitzats amb angioplàstia coronària transluminal percutània versus implantació de BMS post-recanalització d'OTC	41
▪ Taula 7. Estudis comparatius BMS vs. DES en el tractament de les OTC	43
▪ Taula 8. Resultats globals amb l'anàlisi dels estudis comparatius BMS vs. DES en el tractament de les OTC	44
▪ Taula 9. Factors angiogràfics predictors d'èxit de la recanalització de les OTC	48
▪ Taula 10. Escala <i>J-CTO Score</i>	49
▪ Taula 11. Incidència de perforació coronària en el tractament de les OTC	55
▪ Taula 12. Escala de risc de NIC (adaptada de Mehran et. al)	61
▪ Taula 13. Característiques clíniques basals de la cohort general	99
▪ Taula 14. Tractament mèdic basal de la cohort general	100
▪ Taula 15. Característiques angiogràfiques basals de la cohort general	101
▪ Taula 16. Comparació de les característiques basals clíniques entre el grup d'inclosos i el grup de no inclosos	103

▪ Taula 17. Comparació del tractament mèdic entre el grup d'inclosos i el grup de no inclosos	104
▪ Taula 18. Comparació de les característiques angiogràfiques basals entre el grup d'inclosos i el grup de no inclosos	105
▪ Taula 19. OTC tractades i angioplasties de lesions no oclusives	105
▪ Taula 20. Característiques angiogràfiques de les 43 OTC tractades	107
▪ Taula 21. Característiques dels procediments percutanis	108
▪ Taula 22. Característiques dels procediments percutanis	109
▪ Taula 23. Resultats dels estudis basals de RMC	111
▪ Taula 24. Estudi FEVE, volums i masses amb RMC basal/seguiment en casos amb èxit de la recanalització	112
▪ Taula 25. Increment de la FEVE en el grup amb èxit de la recanalització d'OTC i en funció de variables basals	113
▪ Taula 26. Estudi de la contractilitat miocàrdica segmentària en casos amb èxit de la recanalització	114
▪ Taula 27. Estudi FEVE, volums i masses amb RMC basal/seguiment en casos amb fallida de la recanalització	115
▪ Taula 28. Anàlisi de la clínica anginosa basal i en el seguiment en funció de l'èxit o fallida de la recanalització.....	116
▪ Taula 29. Canvis en la CF NYHA en funció de l'èxit o fallida de la recanalització .	116
▪ Taula 30. Comparació de resultats del TM6M	118
▪ Taula 31. Valors de BNP basals i als 6 mesos de seguiment	120
▪ Taula 32. ECAM en el grup d'inclosos i no inclosos	121
▪ Taula 33. ECAM en funció de l'èxit o fallida del procediment.....	123

X. ÍNDEX DE FIGURES

Figura	Pàgina
▪ Figura 1. Oclusió coronària total crònica fibrocàlcica amb extensa calcificació	14
▪ Figura 2. Microcanals neovasculars	15
▪ Figura 3. Valoració de viabilitat miocàrdica amb PET	32
▪ Figura 4. Estudi amb tecneci-99m	34
▪ Figura 5. Estudi RMC. Eix curt basal. RTG amb extensió pràcticament transmural..	38
▪ Figura 6. Estudi RMC. Eix curt apical. RTG subendocàrdic	38
▪ Figura 7. Puntuació <i>J-CTO</i>	49
▪ Figura 8. Imatge d'una OTC per TCMC	50
▪ Figura 9. Imatge per angiografia coronària invasiva de la mateixa OTC	50
▪ Figura 10. Tipus de perforació coronària	54
▪ Figura 11. Tècnica d'accés retrògrad	56
▪ Figura 12. Imatge per radioescòpia d'un stent fracturat	58
▪ Figura 13. Imatge per ecografia intracoronària d'un stent mal posicionat	60
▪ Figura 14. Mesures de radioprotecció	64
▪ Figura 15. Esquema protocol de l'estudi	86
▪ Figura 16. Planificació de l'estudi de perfusió miocàrdica	87
▪ Figura 17. Divisió del territori miocàrdic en 17 segments	88
▪ Figura 18. Il.lustració cas real. Estudi amb coronariografia invasiva	90
▪ Figura 19. Il.lustració cas real. Estudi de RMC	91
▪ Figura 20. Esquema d'inclusió població de l'estudi	102
▪ Figura 21. Canvis en la CF NYHA en el grup amb èxit de la recanalització	117
▪ Figura 22. Canvis en la CF NYHA en el grup amb fallida de la recanalització	117
▪ Figura 23. Reducció dels nivells de BNP en casos amb èxit de la recanalització...	119
▪ Figura 24. Corba de supervivència lliure d'ECAM	121
▪ Figura 25. Corba de supervivència lliure d'IAM	122

- Figura 26. Corba de supervivència lliure de mort global 122
- Figura 27. Corba de supervivència lliure de mort CV 122
- Figura 28. Corba de supervivència lliure de CRM 122

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Editors: WHO; World Heart Federation; World Stroke Organization. Publication date: 2011 ISBN: 978 92 4 156437 3.
2. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2008. Instituto Nacional de Estadística. Notas de prensa. 2 de marzo de 2010.
3. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. [No authors listed]. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932-6.
4. Di Mario C, Werner GS, Sianos G, Galassi AR, Büttner J, Dudek D, Chevalier B, Lefevre T, Schofer J, Koolen J, Sievert H, Reimers B, Fajadet J, Colombo A, Gershlick A, Serruys PW, Reifart N. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention*. 2007;3(1):30-43.
5. Kahn JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *Am Heart J*. 1993;126(3 Pt 1):561-4.
6. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol*. 2005;95(9):1088-91.
7. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osherov AB, Yalonetsky S, Gannot S, Samuel M, Weisbrod M, Bierstone D, Sparkes JD, Wright GA, Strauss BH. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):991-7.
8. Galassi AR, Tomasello SD, Reifart N, Werner GS, Sianos G, Bonnier H, Sievert H, Ehlrad S, Bufe A, Shofer J, Gershlick A, Hildick-Smith D, Escaned J, Erglis A, Sheiban I, Thuesen L, Serra A, Christiansen E, Buettner A, Costanzo L, Barrano G, Di Mario C. In-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: insights from the ERCTO (European Registry of Chronic Total Occlusion) registry. *EuroIntervention*. 2011;7(4):472-9.
9. Cohen HA, Williams DO, Holmes DR Jr, Selzer F, Kip KE, Johnston JM, Holubkov R, Kelsey SF, Detre KM; NHLBI Dynamic Registry. Impact of age on procedural and 1-year outcome in percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J*. 2003;146(3):513-9.
10. Grantham JA, Marso SP, Spertus J, House J, Holmes DR Jr, Rutherford BD. Chronic total occlusion angioplasty in the United States. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(6):479-86.
11. García del Blanco B, Hernández Hernández F, Rumoroso Cuevas JR, Trillo Nouche R. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 23rd official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2013). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(12):1013-23.
12. Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Zhang Y, Bourantas CV, Holmes DR, Mack M, Feldman T, Morice MC, Ståhle E, James S, Colombo A, Diletti R, Papafaklis MI, de Vries T, Morel MA, van Es GA, Mohr FW, Dawkins KD, Kappetein AP, Sianos

G, Boersma E. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(3):282-94.

13. Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM, Grill DE, Sangiorgi GM, Garratt KN, Schwartz RS, Holmes DR Jr. Histologic correlates of angiographic chronic total coronary artery occlusions: influence of occlusion duration on neovascular channel patterns and intimal plaque composition. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(5):955-63.

14. Jaffe R, Leung G, Munce NR, Thind AS, Leong-Poi H, Anderson KJ, Qi X, Trogadis J, Nadler A, Shiff D, Saperia J, Lockwood J, Jacobs C, Qiang B, Teitelbaum A, Dick AJ, Sparkes JD, Butany J, Wright GA, Strauss BH. Natural history of experimental arterial chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(13):1148-58.

15. Tajstra M, Gasior M, Gierlotka M, Pres D, Hawranek M, Trzeciak P, Lekston A, Polonski L, Zembala M. Comparison of five-year outcomes of patients with and without chronic total occlusion of noninfarct coronary artery after primary coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2012;109(2):208-13.

16. Gierlotka M, Tajstra M, Gasior M, Hawranek M, Osadnik T, Wilczek K, Olszowski D, Dyrbuś K, Poloński L. Impact of chronic total occlusion artery on 12-month mortality in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention (From the PL-ACS Registry). *Int J Cardiol.* 2013;168(1):250-4.

17. Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, Etori F, Fontanelli A, Salemme L, Giachero C, Di Mario C, Gabrielli G, Spedicato L, Bedogni F; TOAST-GISE Investigators. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1672-8.

18. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S, Moussa I, Teirstein PS, Dangas G, Baim DS, Selmon M, Strauss BH, Tamai H, Suzuki T, Mitsudo K, Kato O, Cox DA, Hoyer A, Mintz GS, Grube E, Cannon LA, Reifart NJ, Reisman M, Abizaid A, Moses JW, Leon MB, Serruys PW. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation.* 2005;112(15):2364-72.

19. Cheng AS, Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, van Gaal WJ, Karamitsos TD, Neubauer S, Banning AP. Percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions improves regional hyperemic myocardial blood flow and contractility: insights from quantitative cardiovascular magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(1):44-53

20. Pujadas S, Martin V, Rosselló X, Carreras F, Barros A, Leta R, Alomar X, Cinca J, Sabate M, Pons-Llado G. Improvement of myocardial function and perfusion after successful percutaneous revascularization in patients with chronic total coronary occlusion. *Int J Cardiol.* 2013;169(2):147-52.

21. Noguchi T, Miyazaki MD S, Morii I, Daikoku S, Goto Y, Nonogi H. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. Determinants of primary

success and long-term clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;49(3):258-64

22. Suero JA, Marso SP, Jones PG, Laster SB, Huber KC, Giorgi LV, Johnson WL, Rutherford BD. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):409-14.

23. Hoye A, van Domburg RT, Sonnenschein K, Serruys PW. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992-2002. *Eur Heart J.* 2005;26(24):2630-6.

24. Aziz S, Stables RH, Grayson AD, Perry RA, Ramsdale DR. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: improved survival for patients with successful revascularization compared to a failed procedure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70(1):15-20.

25. Valenti R, Migliorini A, Signorini U, Vergara R, Parodi G, Carrabba N, Cerisano G, Antonucci D. Impact of complete revascularization with percutaneous coronary intervention on survival in patients with at least one chronic total occlusion. *Eur Heart J.* 2008;29(19):2336-42.

26. Jones DA, Weerackody R, Rathod K, Behar J, Gallagher S, Knight CJ, Kapur A, Jain AK, Rothman MT, Thompson CA, Mathur A, Wragg A, Smith EJ Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):380-8.

27. George S, Cockburn J, Clayton TC, Ludman P, Cotton J, Spratt J, Redwood S, de Belder M, de Belder A, Hill J, Hoye A, Palmer N, Rathore S, Gershlick A, Di Mario C, Hildick-Smith D; British Cardiovascular Intervention Society; National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Long-term follow-up of elective chronic total coronary occlusion angioplasty: analysis from the U.K. Central Cardiac Audit Database. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(3):235-43

28. de Labriolle A, Bonello L, Roy P, Lemesle G, Steinberg DH, Xue Z, Kaneshige K, Suddath WO, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R. Comparison of safety, efficacy, and outcome of successful versus unsuccessful percutaneous coronary intervention in "true" chronic total occlusions. *Am J Cardiol.* 2008;102(9):1175-81.

29. Lee SW, Lee JY, Park DW, Kim YH, Yun SC, Kim WJ, Suh J, Cho YH, Lee NH, Kang SJ, Lee CW, Park SW, Park SJ. Long-term clinical outcomes of successful versus unsuccessful revascularization with drug-eluting stents for true chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78(3):346-53

30. Mehran R, Claessen BE, Godino C, Dangas GD, Obunai K, Kanwal S, Carlino M, Henriques JP, Di Mario C, Kim YH, Park SJ, Stone GW, Leon MB, Moses JW, Colombo A; Multinational Chronic Total Occlusion Registry. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(9):952-61.

31. Pancholy SB, Boruah P, Ahmed I, Kwan T, Patel TM, Saito S. Meta-analysis of effect on mortality of percutaneous recanalization of coronary chronic total occlusions using a stent-based strategy. *Am J Cardiol.* 2013;111(4):521-5.

32. Khan MF, Wendel CS, Thai HM, Movahed MR. Effects of percutaneous revascularization of chronic total occlusions on clinical outcomes: A meta-analysis comparing successful versus failed percutaneous intervention for chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 ;82(1):95-107.
33. Safley DM, House JA, Marso SP, Grantham JA, Rutherford BD. Improvement in survival following successful percutaneous coronary intervention of coronary chronic total occlusions: variability by target vessel. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(3):295-302
34. Claessen BE, Dangas GD, Godino C, Henriques JP, Leon MB, Park SJ, Stone GW, Moses JW, Colombo A, Mehran R; On behalf of the Multinational CTO Registry. Impact of target vessel on long-term survival after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 ;82(1):76-82.
35. Sirnes PA, Myreng Y, Mølsted P, Bonarjee V, Golf S. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *Eur Heart J.* 1998;19(2):273-81.
36. Chung CM, Nakamura S, Tanaka K, Tanigawa J, Kitano K, Akiyama T, Matoba Y, Katoh O. Effect of recanalization of chronic total occlusions on global and regional left ventricular function in patients with or without previous myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;60(3):368-74.
37. Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, Cohen EA, Catellier D, Anderson TE, Barbeau G, Lazzam C, Title LM, Berger PB, Labinaz M, Teo KK, Buller CE; Total Occlusion Study of Canada Investigators. Predictors of improvement in left ventricular function after percutaneous revascularization of occluded coronary arteries: a report from the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Am Heart J.* 2001;142(2):301-8.
38. Baks T, van Geuns RJ, Duncker DJ, Cademartiri F, Mollet NR, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ. Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):721-5.
39. Kirschbaum SW, Baks T, van den Ent M, Sianos G, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ, van Geuns RJ. Evaluation of left ventricular function three years after percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol.* 2008;101(2):179-85.
40. Bucciarelli-Ducci C, Auger D, Di Mario C, Locca D, Petryka J, O'Hanlon R, Grasso A, Wright C, Symmonds K, Wage R, Asimacopoulos E, Del Furia F, Lyne JC, Gatehouse PD, Fox KM, Pennell DJ. CMR Guidance for Recanalization of Coronary Chronic Total Occlusion. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(5):547-56.
41. Rahimtoola SH.: The hibernating myocardium. *Am Heart J.* 1989;117(1):211-21
42. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M,

Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31(20):2501-55

43. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847

44. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T 3rd. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation.* 1994;90(6):2645-57.

45. Senior R, Kaul S, Raval U, Lahiri A. Impact of revascularization and myocardial viability determined by nitrate-enhanced Tc-99m sestamibi and TI-201 imaging on mortality and functional outcome in ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol.* 2002;9(5):454-62.

46. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Valkema R, Van Lingen A, Fioretti PM, Visser CA. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms. *J Nucl Med.* 2001;42(1):79-86.

47. Rizzello V, Poldermans D, Boersma E, Biagini E, Schinkel AF, Krenning B, Elhendy A, Vourvouri EC, Sozzi FB, Maat A, Crea F, Roelandt JR, Bax JJ. Opposite patterns of left ventricular remodeling after coronary revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy: role of myocardial viability. *Circulation.* 2004;110(16):2383-8.

48. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R, Roelandt JR, Fioretti PM. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(1):163-9.

49. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol.* 2001;26(2):147-86

50. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32(7):375-410.

51. Kitsiou AN, Srinivasan G, Quyyumi AA, Summers RM, Bacharach SL, Dilsizian V. Stress-induced reversible and mild-to-moderate irreversible thallium defects: are they equally accurate for predicting recovery of regional left ventricular function after revascularization? *Circulation.* 1998;98(6):501-8.

52. Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, Squame F, Betocchi S, Soricelli A, Piscione F, Indolfi C, Crisci T, Salvatore M, Chiariello M. Assessment of myocardial viability in

patients with chronic coronary artery disease. Rest-4-hour-24-hour 201Tl tomography versus dobutamine echocardiography. *Circulation*. 1996;94(11):2712-9.

53. He ZX, Darcourt J, Guignier A, Ferrari E, Bussière F, Baudouy M, Morand P. Nitrates improve detection of ischemic but viable myocardium by thallium-201 reinjection SPECT. *J Nucl Med*. 1993 Sep;34(9):1472-7. Erratum in: *J Nucl Med* 1993 ;34(11):1909.

54. Romero J, Xue X, Gonzalez W, Garcia MJ. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):494-508

55. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. 2003;361(9355):374-9.

56. Becker M, Lenzen A, Ocklenburg C, Stempel K, Kühl H, Neizel M, Katoh M, Kramann R, Wildberger J, Kelm M, Hoffmann R. Myocardial deformation imaging based on ultrasonic pixel tracking to identify reversible myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1473-81.

57. Bondarenko O, Beek AM, Nijveldt R, McCann GP, van Dockum WG, Hofman MB, Twisk JW, Visser CA, van Rossum AC. Functional outcome after revascularization in patients with chronic ischemic heart disease: a quantitative late gadolinium enhancement CMR study evaluating transmural scar extent, wall thickness and periprocedural necrosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(5):815-21.

58. Gutberlet M, Fröhlich M, Mehl S, Amthauer H, Hausmann H, Meyer R, Siniawski H, Ruf J, Plotkin M, Denecke T, Schnackenburg B, Hetzer R, Felix R. Myocardial viability assessment in patients with highly impaired left ventricular function: comparison of delayed enhancement, dobutamine stress MRI, end-diastolic wall thickness, and Tl201-SPECT with functional recovery after revascularization. *Eur Radiol*. 2005 ;15(5):872-80.

59. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.

60. Kühl HP, Lipke CS, Krombach GA, Katoh M, Battenberg TF, Nowak B, Heussen N, Buecker A, Schaefer WM. Assessment of reversible myocardial dysfunction in chronic ischaemic heart disease: comparison of contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance and a combined positron emission tomography-single photon emission computed tomography imaging protocol. *Eur Heart J*. 2006;27(7):846-53

61. Pegg TJ, Selvanayagam JB, Jennifer J, Francis JM, Karamitsos TD, Dall'Armellina E, Smith KL, Taggart DP, Neubauer S. Prediction of global left ventricular functional recovery in patients with heart failure undergoing surgical revascularisation, based on late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:56.

62. Sandstede JJ, Lipke C, Beer M, Harre K, Pabst T, Kenn W, Neubauer S, Hahn D. Analysis of first-pass and delayed contrast-enhancement patterns of dysfunctional

myocardium on MR imaging: use in the prediction of myocardial viability. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(6):1737-40.

63. Schwartzman PR, Srichai MB, Grimm RA, Obuchowski NA, Hammer DF, McCarthy PM, Kasper JM, White RD. Stress delayed-enhancement magnetic resonance imaging of the myocardium predicts improvement of function after revascularization for chronic ischemic heart disease with left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 2003;146(3):535-41.

64. Selvanayagam JB, Kardos A, Francis JM, Wiesmann F, Petersen SE, Taggart DP, Neubauer S. Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization. *Circulation.* 2004;110(12):1535-41.

65. Wellnhofer E, Olariu A, Klein C, Gräfe M, Wahl A, Fleck E, Nagel E. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to SCAR quantification for the prediction of functional recovery. *Circulation.* 2004;109(18):2172-4.

66. Wu YW, Tadamura E, Yamamuro M, Kanao S, Marui A, Tanabara K, Komeda M, Togashi K. Comparison of contrast-enhanced MRI with (18)F-FDG PET/201TI SPECT in dysfunctional myocardium: relation to early functional outcome after surgical revascularization in chronic ischemic heart disease. *J Nucl Med.* 2007;48(7):1096-103.

67. Elezi S, Kastrati A, Wehinger A, Walter H, Schühlen H, Hadamitzky M, Dirschinger J, Neumann FJ, Schömig A. Clinical and angiographic outcome after stent placement for chronic coronary occlusion. *Am J Cardiol.* 1998;82(6):803-6, A9.

68. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Mølsted P, Emanuelsson H, Albertsson P, Brekke M, Mangschau A, Endresen K, Kjekshus J. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(6):1444-51.

69. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, Giachero C, Zimarino M, Fontanelli A, Vassanelli C, Campolo L, Martuscelli E, Tommasini G. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial. Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche. *J Am Coll Cardiol.* 1998 ;32(1):90-6.

70. Mori M, Kurogane H, Hayashi T, Yasaka Y, Ohta S, Kajiya T, Takarada A, Yoshida A, Matsuda Y, Nakagawa K, Murata T, Yoshida Y, Yokoyama M. Comparison of results of intracoronary implantation of the Plamaz-Schatz stent with conventional balloon angioplasty in chronic total coronary arterial occlusion. *Am J Cardiol.* 1996 ;78(9):985-9

71. Höher M, Wöhrle J, Grebe OC, Kochs M, Osterhues HH, Hombach V, Buchwald AB. A randomized trial of elective stenting after balloon recanalization of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):722-9.

72. Buller CE, Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, Barbeau G, Lazzam C, Anderson TJ, Knudtson ML, Marquis JF, Suzuki T, Cohen EA, Fox RS, Teo KK. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation.* 1999;100(3):236-42.

73. Lotan C, Rozenman Y, Hendler A, Turgeman Y, Ayzenberg O, Beyar R, Krakover R, Rosenfeld T, Gotsman MS. Stents in total occlusion for restenosis prevention. *The*

multicentre randomized STOP study. The Israeli Working Group for Interventional Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;21(23):1960-6.

74. Rahel BM, Suttorp MJ, Laarman GJ, Kiemeneij F, Bal ET, Rensing BJ, Ernst SM, ten Berg JM, Kelder JC, Plokker HW. Primary stenting of occluded native coronary arteries: final results of the Primary Stenting of Occluded Native Coronary Arteries (PRISON) study. *Am Heart J.* 2004;147(5):e22.

75. Sievert H, Rohde S, Utech A, Schulze R, Scherer D, Merle H, Ensslen R, Schröder R, Spies H, Fach A. Stent or angioplasty after recanalization of chronic coronary occlusions? (The SARECCO Trial). *Am J Cardiol.* 1999 Aug 15;84(4):386-90.

76. Tamai H, Berger PB, Tsuchikane E, Suzuki T, Nishikawa H, Aizawa T, Fujii K, Nozaki Y, Kyo E, Kobayashi T, Reiber J, Van Weert AW; MAJIC Investigators. Frequency and time course of reocclusion and restenosis in coronary artery occlusions after balloon angioplasty versus Wiktor stent implantation: results from the Mayo-Japan Investigation for Chronic Total Occlusion (MAJIC) trial. *Am Heart J.* 2004;147(3):E9.

77. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, Kozuma K, Van Langenhove G, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001;104(17):2007-11.

78. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1773-80.

79. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernández C, Lobo L, Cano S, del Angel JG, Alfonso F, Jimenez P, Bañuelos C, Gonzalo N, García E, Hernández R, Macaya C. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1854-66.

80. Kelbaek H, Helqvist S, Thuesen L, Kløvgård L, Jørgensen E, Saunamäki K, Krusell LR, Bøtker HE, Engstrøm T, Jensen GV; SCANDSTENT investigators. Sirolimus versus bare metal stent implantation in patients with total coronary occlusions: subgroup analysis of the Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease (SCANDSTENT) trial. *Am Heart J.* 2006;152(5):882-6.

81. Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM, Kelder JC, Bosschaert MA, Kiemeneij F, Ten Berg JM, Bal ET, Rensing BJ, Eefting FD, Mast EG. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation.* 2006;114(9):921-8.

82. Kim K, Kim Y-H, Lee B-K, et al. Comparison of the effectiveness of drug-eluting-stent versus bare-metal-stent implantation for chronic total occlusion (abstr). *Am J Cardiol* 2004;94 Suppl 6A:97E.

83. Ge L, Iakovou I, Cosgrave J, Chieffo A, Montorfano M, Michev I, Airolidi F, Carlino M, Melzi G, Sangiorgi GM, Corvaja N, Colombo A. Immediate and mid-term outcomes

of sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusions. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1056-62.

84. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH, Cahyadi YH, Udayachalerm W, Tresukosol D. Impact of sirolimus-eluting stent on the outcome of patients with chronic total occlusions. *Am J Cardiol*. 2005;95(2):161-6.

85. Migliorini A, Moschi G, Vergara R, Parodi G, Carrabba N, Antoniucci D. Drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67(3):344-8.

86. Werner GS, Ferrari M, Fritzenwanger M, Betge S, Figulla HR. Long-term safety and efficacy of paclitaxel-eluting stent in chronic total coronary occlusions: 3 year of follow-up from paclitaxel in chronic total occlusion (PACTO) study (abstr). *Eur Heart J* 2007;28 Suppl 1:135.

87. García-García HM, Daemen J, Kukreja N, Tanimoto S, van Mieghem CA, van der Ent M, van Domburg RT, Serruys PW. Three-year clinical outcomes after coronary stenting of chronic total occlusion using sirolimus-eluting stents: insights from the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam cardiology hospital-(RESEARCH) registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(5):635-9.

88. Aleksyadi ER, Shaburishvili TSh. Comparison between bare metal stents and drug eluting stents for the treatment of chronic total occlusion. *Georgian Med News*. 2007 J;(148-149):10-2.

89. Obunai, Cosmo G, Bassanelli G, et al. Clinical and angiographic outcome after percutaneous revascularization of chronic total occlusion with bare-metal and drug-eluting stent: 3 year follow-up results from an international multicenter CTO registry. *Circulation* 2008; 118:S-736.

90. La Spina C, Moretti C, Sciuto F, et al. Treatment of chronic total occlusions: long-term safety and efficacy of drug-eluting stent versus bare-metal stent. *EuroIntervention* 2009;5 Suppl E:E111.

91. De Felice F, Fiorilli R, Parma A, Menichelli M, Nazzaro MS, Pucci E, Dibra A, Musto C, Violini R. Clinical outcome of patients with chronic total occlusion treated with drug-eluting stents. *Int J Cardiol*. 2009;132(3):337-41.

92. Han YL, Zhang J, Li Y, Wang SL, Jing QM, Yi XH, Ma YY, Luan B, Wang G, Wang B. Long-term outcomes of drug-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with chronic total coronary artery occlusions. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(6):643-7.

93. Kandzari DE, Rao SV, Moses JW, Dzavik V, Strauss BH, Kutryk MJ, Simonton CA, Garg J, Likhnygina Y, Mancini GB, Yeoh E, Buller CE; ACROSS/TOSCA-4 Investigators. Clinical and angiographic outcomes with sirolimus-eluting stents in total coronary occlusions: the ACROSS/TOSCA-4 (Approaches to Chronic Occlusions With Sirolimus-Eluting Stents/Total Occlusion Study of Coronary Arteries-4) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(2):97-106.

94. Park HJ, Kim HY, Lee JM, Choi YS, Park CS, Kim DB, Her SH, Koh YS, Park MW, Kwon BJ, Kim PJ, Chang K, Chung WS, Seung KB. Randomized comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-eluting stents vs. sirolimus-eluting stents for

percutaneous coronary intervention in chronic total occlusion--CATHOLIC Total Occlusion Study (CATOS) trial. *Circ J.* 2012;76(4):868-75.

95. Moreno R, García E, Teles R, Rumoroso JR, Carvalho HC, Goicolea FJ, Moreu J, Mauri J, Sabaté M, Mainar V, Patricio L, Valdés M, Fernández Vázquez F, Sánchez-Recalde A, Galeote G, Jimenez-Valero S, Almeida M, de Sa EL, Calvo L, Plaza I, Lopez-Sendón JL, Martín JL; CIBELES Investigators. Randomized Comparison of Sirolimus-Eluting and Everolimus-Eluting Coronary Stents in the Treatment of Total Coronary Occlusions: Results From the Chronic Coronary Occlusion Treated by Everolimus-eluting Stent Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(1):21-8.

96. Suttorp MJ, Laarman GJ; PRISON III study investigators. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent implantation with zotarolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions: rationale and design of the PRImary Stenting of Occluded Native coronary arteries III (PRISON III) study. *Am Heart J.* 2007;154(3):432-5.

97. Werner GS, Hochadel M, Zeymer U, Kerber S, Schumacher B, Grube E, Hauptmann KE, Brueck M, Zahn R, Senges J. Contemporary success and complication rates of percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusions: results from the ALKK quality control registry of 2006. *EuroIntervention.* 2010;6(3):361-6.

98. Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, Alomar M, Shorrock D, Cipher D, Abdullah S, Banerjee S, Brilakis ES. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(2):128-36.

99. Morino Y, Abe M, Morimoto T, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, Kato K, Shibata Y, Hiasa Y, Doi O, Yamashita T, Hinohara T, Tanaka H, Mitsudo K; J-CTO Registry Investigators. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):213-21.

100. de Graaf FR, Schuijf JD, Delgado V, van Velzen JE, Kroft LJ, de Roos A, Jukema JW, van der Wall EE, Bax JJ. Clinical application of CT coronary angiography: state of the art. *Heart Lung Circ.* 2010;19(3):107-16

101. Mollet NR, Hoyer A, Lemos PA, Cademartiri F, Sianos G, McFadden EP, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter P. Value of preprocedure multislice computed tomographic coronary angiography to predict the outcome of percutaneous recanalization of chronic total occlusions. *J Am J Cardiol.* 2005;95(2):240-3.

102. Cho JR, Kim YJ, Ahn CM, Moon JY, Kim JS, Kim HS, Kim MK, Ko YG, Choi D, Chung N, Choe KO, Shim WH, Cho SY, Jang Y. Quantification of regional calcium burden in chronic total occlusion by 64-slice multi-detector computed tomography and procedural outcomes of percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2010 ;145(1):9-14.

103. García-García HM, van Mieghem CA, Gonzalo N, Meijboom WB, Weustink AC, Onuma Y, Mollet NR, Schultz CJ, Meliga E, van der Ent M, Sianos G, Goedhart D, den Boer A, de Feyter P, Serruys PW. Computed tomography in total coronary occlusions

(CTTO registry): radiation exposure and predictors of successful percutaneous intervention. *EuroIntervention*. 2009;4(5):607-16.

104. Martín-Yuste V, Barros A, Leta R, Ferreira I, Brugaletta S, Pujadas S, Carreras F, Pons G, Cinca J, Sabate M. Factors determining success in percutaneous revascularization of chronic total coronary occlusion: multidetector computed tomography analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(4):334-40.

105. Ehara M, Terashima M, Kawai M, Matsushita S, Tsuchikane E, Kinoshita Y, Kimura M, Nasu K, Tanaka N, Fujita H, Habara M, Ito T, Rathore S, Katoh O, Suzuki T. Impact of multislice computed tomography to estimate difficulty in wire crossing in percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion. *J Invasive Cardiol*. 2009 ;21(11):575-82.

106. Magro M, Schultz C, Simsek C, Garcia-Garcia HM, Regar E, Nieman K, Mollet N, Serruys PW, van Geuns RJ. Computed tomography as a tool for percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions. *EuroIntervention*. 2010;6 Suppl G:G123-31

107. Ueno K, Kawamura A, Onizuka T, Kawakami T, Nagatomo Y, Hayashida K, Yuasa S, Maekawa Y, Anzai T, Jinzaki M, Kuribayashi S, Ogawa S. Effect of preoperative evaluation by multidetector computed tomography in percutaneous coronary interventions of chronic total occlusions. *Int J Cardiol*. 2012;156(1):76-9

108. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, Popma JJ, Bittl JA, Eigler NL, Cowley MJ, Raymond RE, Safian RD, Whitlow PL. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation*. 1994;90(6):2725-30.

109. Rathore S, Matsuo H, Terashima M, Kinoshita Y, Kimura M, Tsuchikane E, Nasu K, Ehara M, Asakura Y, Katoh O, Suzuki T. Procedural and in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions of coronary arteries 2002 to 2008: impact of novel guidewire techniques. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Jun;2(6):489-97.

110. Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, Kato K, Shibata Y, Hiasa Y, Doi O, Yamashita T, Morimoto T, Abe M, Hinohara T, Mitsudo K; J-CTO Registry Investigators. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(2):143-51.

111. Michael TT, Karpaliotis D, Brilakis ES, Fuh E, Patel VG, Mogabgab O, Alomar M, Kirkland BL, Lembo N, Kalynych A, Carlson H, Banerjee S, Lombardi W, Kandzari DE. Procedural Outcomes of Revascularization of Chronic Total Occlusion of Native Coronary Arteries (from a Multicenter United States Registry). *Am J Cardiol*. 2013 ;112(4):488-92

112. Michael TT, Papayannis AC, Banerjee S, Brilakis ES. Subintimal dissection/reentry strategies in coronary chronic total occlusion interventions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):729-38.

113. Whitlow PL, Burke MN, Lombardi WL, Wyman RM, Moses JW, Brilakis ES, Heuser RR, Rihal CS, Lansky AJ, Thompson CA; FAST-CTOs Trial Investigators.

Use of a novel crossing and re-entry system in coronary chronic total occlusions that have failed standard crossing techniques: results of the FAST-CTOs (Facilitated Antegrade Steering Technique in Chronic Total Occlusions) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):393-401.

114. Rinfret S, Joyal D, Nguyen CM, Bagur R, Hui W, Leung R, Larose E, Love MP, Mansour S. Retrograde recanalization of chronic total occlusions from the transradial approach; early Canadian experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78(3):366-74.

115. Dunning DW, Kahn JK, Hawkins ET, O'Neill WW. Iatrogenic coronary artery dissections extending into and involving the aortic root. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;51(4):387-93.

116. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, Kueth F, Surber R, Richartz BM, Figulla HR. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation.* 2003;107(15):1972-7.

117. Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K, Hoyer A, Degertekin M, Daemen J, McFadden E, Hofma S, Smits PC, de Feyter P, van der Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation.* 2003;108(3):257-60. Epub 2003 Jul 14.

118. Lee SH, Park JS, Shin DG, Kim YJ, Hong GR, Kim W, Shim BS. Frequency of stent fracture as a cause of coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol.* 2007;100(4):627-30. Epub 2007 Jun 29.

119. Aoki J, Nakazawa G, Tanabe K, Hoyer A, Yamamoto H, Nakayama T, Onuma Y, Higashikuni Y, Otsuki S, Yagishita A, Yachi S, Nakajima H, Hara K. Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(3):380-6.

120. Lee MS, Jurewitz D, Aragon J, Forrester J, Makkar RR, Kar S. Stent fracture associated with drug-eluting stents: clinical characteristics and implications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(3):387-94.

121. Chung WS, Park CS, Seung KB, Kim PJ, Lee JM, Koo BK, Jang YS, Yang JY, Yoon JH, Kim DI, Yoon YW, Park JS, Cho YH, Park SJ. The incidence and clinical impact of stent strut fractures developed after drug-eluting stent implantation. *Int J Cardiol.* 2008;125(3):325-31.

122. Okumura M, Ozaki Y, Ishii J, Kan S, Naruse H, Matsui S, Ishikawa M, Hattori K, Gochi T, Nakano T, Yamada A, Kato S, Motoyama S, Sarai M, Takagi Y, Ismail TF, Nomura M, Hishida H. Restenosis and stent fracture following sirolimus-eluting stent (SES) implantation. *Circ J.* 2007;71(11):1669-77.

123. Kim HS, Kim YH, Lee SW, Park DW, Lee CW, Hong MK, Park SW, Ko JK, Park JH, Lee JH, Choi SW, Seong IW, Cho YH, Lee NH, Kim JH, Chun KJ, Park SJ; Long-DES-II study investigators. Incidence and predictors of drug-eluting stent fractures in long coronary disease. *Int J Cardiol.* 2009;133(3):354-8.

124. Umeda H, Gochi T, Iwase M, Izawa H, Shimizu T, Ishiki R, Inagaki H, Toyama J, Yokota M, Murohara T. Frequency, predictors and outcome of stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Int J Cardiol.* 2009;133(3):321-6.
125. Yang TH, Kim DI, Park SG, Seo JS, Cho HJ, Seol SH, Kim SM, Kim DK, Kim DS. Clinical characteristics of stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Int J Cardiol.* 2009;131(2):212-6.
126. Canan T, Lee MS. Drug-eluting stent fracture: incidence, contributing factors, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(2):237-45.
127. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Park DW, Park KM, Lee BK, Kim YH, Song JM, Han KH, Kang DH, Cheong SS, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation.* 2006;113(3):414-9.
128. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(6):1463-71.
129. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393-9.
130. Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, Apostolakis S, Adina T, Kikas P, Alexoudis A, Passadakis P, Thodis E, Vargemezis V, Konstantinides S. Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after percutaneous coronary intervention: a novel approach tailored to current practice. *Int J Cardiol.* 2013;163(1):46-55.
131. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1419-28.
132. Lin YS, Fang HY, Hussein H, Fang CY, Chen YL, Hsueh SK, Cheng CI, Yang CH, Chen CJ, Hang CL, Yip HK, Wu CJ. Predictors of contrast-induced nephropathy in chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention.* 2014;9(10):1173-80.
133. Cascón A. Riesgos asociados con las radiaciones ionizantes. *Rev Argent Cardiol* 2009; 77:123-128.
134. Suzuki S, Furui S, Isshiki T, Kozuma K, Koyama Y, Yamamoto H, Ochiai M, Asakura Y, Ikari Y. Patients' skin dose during percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(2):160-4.
135. Suzuki S, Furui S, Isshiki T, Kozuma K, Koyama Y, Ochiai M, Asakura Y. Methods to reduce patients' maximum skin dose during percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(6):792-8.
136. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines;

ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):e1-121.

137. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Wiste HJ, Singh M, Holmes DR Jr. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(15):1611-8.

138. Saito S, Tanaka S, Hiroe Y, Miyashita Y, Takahashi S, Satake S, Tanaka K. Angioplasty for chronic total occlusion by using tapered-tip guidewires. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59(3):305-11.

139. Chida K, Saito H, Otani H, Kohzuki M, Takahashi S, Yamada S, Shirato K, Zuguchi M. Relationship between fluoroscopic time, dose-area product, body weight, and maximum radiation skin dose in cardiac interventional procedures. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(3):774-8.

140. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A; Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.

141. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 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(24):e44-122.

142. Stone GW, Reifart NJ, Moussa I, Hoyer A, Cox DA, Colombo A, Baim DS, Teirstein PS, Strauss BH, Selmon M, Mintz GS, Kato O, Mitsudo K, Suzuki T, Tamai H, Grube E, Cannon LA, Kandzari DE, Reisman M, Schwartz RS, Bailey S, Dangas G, Mehran R, Abizaid A, Moses JW, Leon MB, Serruys PW. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part II. *Circulation*. 2005;112(16):2530-7. Review.

143. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.

144. Ortiz-Pérez JT, Rodríguez J, Meyers SN, Lee DC, Davidson C, Wu E. Correspondence between the 17-segment model and coronary arterial anatomy using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):282-93.
145. Anguita Sánchez M; Investigadores del Registro BADAPIC. Clinical characteristics, treatment and short-term morbidity and mortality of patients with heart failure followed in heart failure clinics. Results of the BADAPIC Registry. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(12):1159-69.
146. Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, Mizuhara A, Murata S, Kamio H. Left ventricular end-systolic volume index in patients with ischemic cardiomyopathy predicts postoperative ventricular function. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(4):1059-62.
147. Bax JJ, Schinkel AF, Boersma E, Elhendy A, Rizzello V, Maat A, Roelandt JR, van der Wall EE, Poldermans D. Extensive left ventricular remodeling does not allow viable myocardium to improve in left ventricular ejection fraction after revascularization and is associated with worse long-term prognosis. *Circulation*. 2004;110(11 Suppl 1):II18-22.
148. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107(9):1278-83
149. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1934-41
150. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000;355(9210):1126-30.
151. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105(20):2392-7.

XII. ANNEX: ARTICLE

RESEARCH

Open Access



Benefits of chronic total coronary occlusion percutaneous intervention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from a cardiovascular magnetic resonance study

Montserrat Cardona^{1*}, Victoria Martín¹, Susanna Prat-Gonzalez¹, José Tomás Ortiz¹, Rosario Jesús Perea², Teresa Maria de Caralt², Mónica Masotti¹, Félix Pérez-Villa¹ and Manel Sabaté¹

Abstract

Background: Chronic total occlusion percutaneous coronary intervention (CTO-PCI) can improve angina and left ventricular ejection fraction (LVEF). These benefits were not assessed in populations with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). We studied the effect of CTO-PCI on left ventricular function and clinical parameters in patients with HFrEF.

Methods: Using cardiovascular magnetic resonance (CMR), we studied 29 patients with HFrEF and evidence of viability and/or ischemia in the territory supplied by a CTO who were successfully treated with CTO-PCI. In patients with multi-vessel disease, non-CTO PCI was also performed. Imaging parameters, clinical status, and brain natriuretic peptide (BNP) levels were evaluated before and 6 months after CTO-PCI.

Results: A decrease in left ventricular end-systolic volume (160 ± 54 ml vs. 143 ± 58 ml; $p = 0.029$) and an increase in LVEF (31.3 ± 7.4 % vs. 37.7 ± 8 %; $p < 0.001$) were observed. There were no differences in LVEF improvement between patients who underwent non-CTO PCI ($n = 11$) and those without this intervention ($n = 18$); ($p = 0.73$). The number of segments showing perfusion defects was significantly reduced (0.5 ± 1 vs. 0.2 ± 0.5 ; $p = 0.043$). Angina ($p = 0.002$) and NYHA functional class ($p = 0.004$) improved, and BNP levels decreased ($p = 0.004$) after CTO-PCI.

Conclusions: In this group of patients with HFrEF showing CMR evidence of viability and/or ischemia within the territory supplied by the CTO, an improvement in ejection fraction, left ventricular end-systolic volume and ischemia burden was observed after CTO-PCI. Clinical and laboratory parameters also improved.

Trial registration: ClinicalTrials.gov NCT02570087. Registered 6 October 2015.

Keywords: Angioplasty, Cardiovascular magnetic resonance, Chronic total coronary occlusion, Heart failure with reduced ejection fraction, Myocardial viability

* Correspondence: mocardon@clinic.ub.es

¹Department of Cardiology, Cardiovascular Institute, Hospital Clínic de Barcelona, Institute of Biomedical Research August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2016 The Author(s). **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

A chronic total occlusion (CTO) is defined as a coronary obstruction with thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grade 0 flow that persists for at least 3 months [1]. This type of lesions can be found in up to 50 % of patients with significant coronary disease on angiography [2]. CTO percutaneous coronary intervention (PCI) is performed infrequently likely due to technical complexity, the potential for major periprocedural complications, the relatively low procedural success rates and controversial data regarding the clinical benefit [3, 4]. According to consensus documents CTO-PCI should be considered in the presence of symptoms (or objective evidence of a large region of ischemia/viability) when the myocardium supplied by the CTO is viable, the likelihood of success is >60 % and the anticipated major complication rate is low [5, 6]. Potential CTO-PCI benefits are ischemia reduction, angina relief, and improved left ventricular ejection function (LVEF) and long-term survival [7–18]. However, these data come from studies enrolling patients with preserved LVEF, where clinical benefits of myocardial revascularization are potentially lower. Thus, the present study aimed to assess whether CTO-PCI in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF) is associated with an improvement in LVEF, angina status, New York Heart Association (NYHA) functional class for dyspnea (NYHA I-IV) and brain natriuretic peptide (BNP) levels.

Methods

Study population

We prospectively collected data from consecutive patients referred to our institution for invasive coronary angiography from January 2011 to June 2013, selecting those with at least one CTO and LVEF $\leq 40\%$ measured by echocardiography, gated-SPECT or contrast ventriculography ($n = 256$). A CTO was defined as an occlusion of at least 3 months of duration based on a previous angiogram showing the occluded vessel or clinical data on previous coronary ischemic events potentially related to a coronary occlusion. Patients who did not meet any of the exclusion criteria, detailed below, underwent cardiovascular magnetic resonance (CMR) study (Fig. 1). CTO recanalization was attempted in those with LVEF $\leq 40\%$ confirmed by CMR and with evidence of myocardial viability and/or ischemia in at least two contiguous segments subtended by the CTO ($n = 39$). The main reasons for exclusion were a lack of ischemia and myocardial viability in at least two contiguous CTO dependent myocardial segments by CMR ($n = 25$; 12 %), the presence of a pacemaker or an implantable cardioverter defibrillator ($n = 25$; 12 %) and surgical or percutaneous revascularization during the candidacy evaluation with no chance to perform basal assessments ($n = 25$; 12 %).

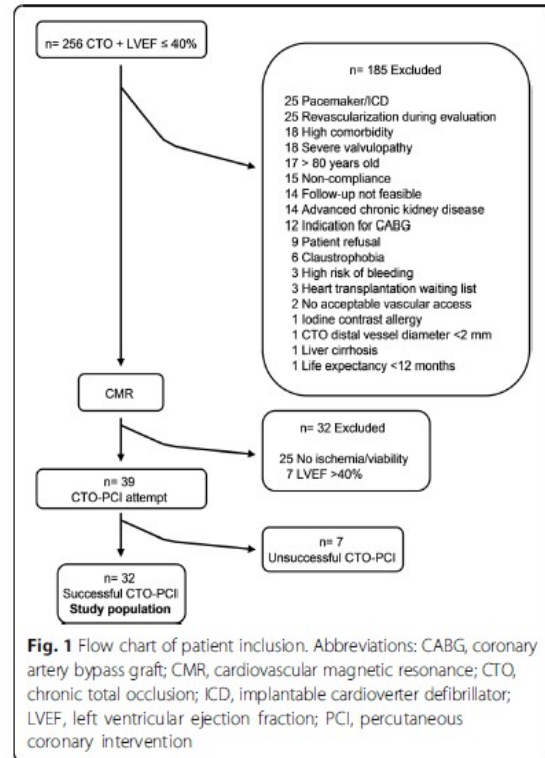


Fig. 1 Flow chart of patient inclusion. Abbreviations: CABG, coronary artery bypass graft; CMR, cardiovascular magnetic resonance; CTO, chronic total occlusion; ICD, implantable cardioverter defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; PCI, percutaneous coronary intervention

The final study population included the 32 patients with successful CTO-PCI (82 % success rate).

Exclusion criteria

Clinical criteria for exclusion were women of childbearing age or pregnant, patients younger than 18 or older than 80 years, contraindications for CMR (pacemakers, implantable cardioverter defibrillators, claustrophobia and cochlea implants), or hospital admission within the previous 90 days due to decompensated heart failure, myocardial infarction or unstable angina. Additional criteria were iodine contrast or gadolinium allergy, aspirin or clopidogrel allergy, asthma, NYHA IV, chronic kidney disease with serum creatinine levels ≥ 2.5 mg/dl or glomerular filtration rate ≤ 30 ml/min/1.73 m², severe valvulopathy, indication for coronary artery bypass surgery, heart transplantation waiting list, high comorbidity, liver cirrhosis, evidence of active bleeding or high risk of bleeding, follow-up not feasible, noncompliance with medical treatment or life expectancy shorter than 12 months.

Technical criteria for exclusion were CTO distal vessel not visible through collateral circulation, CTO distal vessel diameter <2 mm or absence of acceptable vascular access.

CMR studies

All CMR studies (baseline and 6-month follow-up, mean duration of 45 min) were performed using a General Electric Signa HDxt 1.5-T scanner equipped with an 8-channel coil and cardiac-dedicated software. Perfusion studies were conducted using a gradient-echo turbo-field sequence prescribed in the left ventricular short-axis orientation, at the basal, mid-ventricular and apical levels after 4 min of intravenous administration of adenosine (Atepidin®) at a dose of 140 mcg/kg/min and simultaneous administration of 0.1 mmol/kg of gadobutrol (Gadovist®, Bayer Hispania) at 5 ml/s rate. Functional and volumetric assessment of the left ventricle (LV) was conducted by conventional Steady State Free Precession (SSFP) cine sequence, prescribed in sequential short-axis slices, and encompassing the entire LV as well as the 2-, 3-, and 4-chamber views. Typical temporal and in-plane spatial resolution of these images was 40 ms and 1.4×1.4 mm, respectively. Rest perfusion images were obtained at least 10 min after the stress perfusion study using the same sequence, location, and contrast injection protocol. At 10 min post-administration of the gadolinium dose for the rest perfusion study, late gadolinium-enhancement (LGE) images were obtained using a segmented inversion-recovery spoiled gradient echo sequence in the same location and identical spatial resolution as the cine images.

Image analysis

In order to calculate LVEF, LV mass and left ventricular end-systolic (LVESV) and end-diastolic (LVEDV) volumes, the endocardial and epicardial borders were manually traced at end-systole and end-diastole in the cine short-axis images using a dedicated software package (ReportCard, GE). In addition, infarct size was quantified by planimetry of enhanced areas on the stack of short-axis images. Regional wall motion analysis was performed by visual grading of the cine images according to the 17-segment model proposed by the American Heart Association [19] as follows: 0 = normal function, 1 = mild or moderate hypokinesia, 2 = severe hypokinesia, 3 akinesia, 4 = dyskinesia. In myocardial perfusion images, the presence and extent, or absence of a perfusion defect, defined as an evident and maintained hypoperfusion in more than 50 % of the segment seen in the stress images but not in the rest images, were evaluated by visual analysis of myocardial contrast uptake according to a 16-segment model (excluding the 17th segment) (Fig. 2). The presence and transmural extent of LGE was graded in every segment using a 5-point scoring system: absence of LGE = 0, <25 % transmural extent = 1, 26 %–50 % = 2, 51 %–75 % = 3 and >75 % = 4.

Any segment graded ≤ 2 was considered viable [20]. Image analysis pre and post-PCI was performed by two

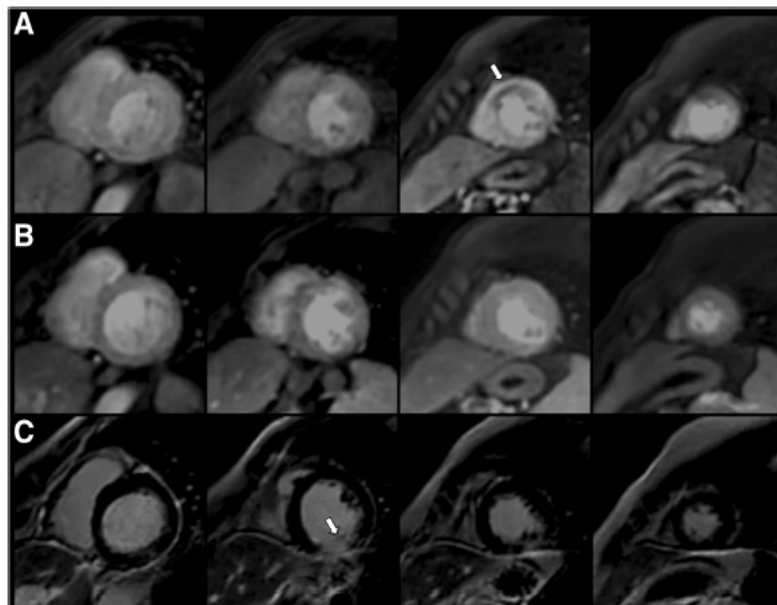


Fig. 2 CMR study before PCI in a patient with a CTO in the mid-LAD coronary artery and no other significant coronary stenosis, but a history of previous inferior ST-elevation myocardial infarction with mid RCA stent implantation. **a** Stress perfusion images showing an inducible defect in mid-apical anterior and anteroseptal segments (*white arrow*). **b** Resting perfusion images showing no perfusion defects. **c** LGE study showing transmural enhancement in mid-inferior segment (>75 % transmural extension) (*white arrow*). Absence of enhancement in basal, mid, and apical antero-septal segments

independent experienced operators masked to the patient's coronary anatomy and to PCI results; disparities in their evaluation were resolved by consensus with a third independent operator. Appropriate allocation between the involved myocardial segments and the correspondent coronary anatomy in each case was evaluated according to previously reported criteria [21].

Revascularization strategy

Unilateral or bilateral femoral puncture was the vascular access of choice. Antegrade approach was the choice in all cases, with retrograde approach being used in some re-attempts. With the intention being complete anatomical revascularization, non-CTO PCI was performed when myocardial viability was detected. In the presence of multivessel disease and appropriate distal beds for surgical revascularization, CTO-PCI was the first scheduled interventional procedure enabling patient referral to surgical revascularization in case of failure. If the patient was not a candidate for surgical revascularization, any non-occlusive stenosis was treated first, leaving CTO-PCI as the last procedure. The average time between PCI procedures was 4 weeks. Drug-eluting stents were implanted when feasible. Successful CTO-PCI was defined as the restoration of TIMI grade 3 flow with residual stenosis of less than 30 % and no immediate angiographic complications.

Clinical follow-up and BNP levels

Clinical follow-up visits were scheduled at 30 days, 3 months and 6 months after CTO-PCI. Angina status and NYHA functional class for dyspnea were assessed before and 6 months after successful CTO-PCI. Plasma levels of BNP were also obtained before the procedure and at follow-up using ADVIA Centaur® BNP chemiluminescence immunoassay and autoanalyzer (Siemens Healthcare Diagnostics). All patients included in the study had been on guidelines recommended medication for HFrEF for at least 3 months before CTO-PCI procedure. Furthermore, during the 6-month study period there were no changes in prescribed medical treatment for angina or heart failure according to data collected at each follow-up visit, and no cardiac resynchronization therapy devices were implanted.

Statistical analysis

In the descriptive analysis, categorical variables are presented as *n* and percentage. Continuous variables are presented as mean \pm SD when normally distributed, and median (interquartile range [IQR]) otherwise. Group differences were evaluated using chi-square or Fisher exact test for categorical variables. Student *t* test and Mann-Whitney rank sum test were used for continuous variables. Comparisons between pre- and post-PCI

clinical parameters, BNP levels, and CMR studies were performed by paired *t*-tests, Wilcoxon signed rank or McNemar test, as appropriate. CMR regional contractility and perfusion defect analysis were repeated, taking into account only those segments within the myocardium subtended by a CTO considered for PCI. Additionally, the difference in LVEF between baseline and 6-month follow-up CMR studies was analyzed in a mixed-effects multivariate model adjusted for baseline characteristics and non-CTO PCI procedure. A two-tailed $p < 0.05$ was considered significant. Statistical analysis was performed using SPSS version 13.0 (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, USA).

Results

Study population

In total, 32 patients with successful CTO-PCI were included in the study. Baseline demographic and clinical characteristics of this population are shown in Table 1.

PCI data

Baseline angiographic characteristics of the 32 patients with successful CTO-PCI are shown in Table 2. Most of the patients had multi-vessel disease with a single CTO. The most common location of occlusions was left anterior descending artery (LAD), followed by right coronary artery (RCA) and left circumflex artery (LCX). A total of 34 CTOs were recanalized, 16 in LAD, 10 in RCA, and 8 in LCX. Within the group of patients with more than one CTO, 7 of these CTO were not recanalized because of a lack of ischemia and myocardial viability in the territory subtended by the occluded vessel, according to study criteria. Two CTO-PCI procedures were required in 4 patients, two of them with retrograde approach. Drug-eluting stents were implanted in 94 % of successful CTO-PCIs, with a mean of 2 ± 1.1 stents/lesion (range 0–5) and a stent length of $47 \text{ mm} \pm 27$ (range 0–116). Eleven patients (34 %) underwent non-CTO PCI. Complete anatomical revascularization rate was 91 %. No procedural complications (coronary perforation, cardiac tamponade or emergent cardiac surgery) were observed in any patient undergoing CTO-PCI attempt. No patient died, and none had Q wave myocardial infarction or stroke during the hospital phase. Patients were prescribed aspirin indefinitely and clopidogrel 75 mg daily for at least 12 months after successful CTO-PCI.

CMR findings

Myocardial viability in at least two contiguous CTO dependent myocardial segments was present in all the included patients. Only five patients (16 %) had ischemia in two or more myocardial segments subtended by a CTO (mean number of ischemic segments subtended by

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the study group

	Successful CTO-PCI n = 32
Age (y)	59 ± 10.2
Female	8 (21 %)
Hypertension	15 (47 %)
Hyperlipidemia	17 (53 %)
Diabetes	10 (31 %)
HbA1C (%)	7 ± 1.7
History of smoking	
No	13 (41 %)
Yes	11 (34 %)
Current smoker	8 (25 %)
Creatinine (mg/dl)	1 ± 0.2
GFR (MDRD-4; ml/min)	58 ± 5.2
Previous stroke	1 (3 %)
Peripheral arterial vasculopathy	8 (25 %)
LVEF (%) by echocardiography	30 ± 6.9
	30 (25–35.8)
ACEF score*	2 ± 0.8
	2 (1.4–2.7)
Angina	11 (34 %)
NYHA functional class	
1	0
2	23 (72 %)
3	9 (28 %)
Atrial fibrillation/Atrial flutter	1 (3 %)
Previous MI	18 (56 %)
Previous STEMI	14 (44 %)
Q waves	19 (59 %)
Previous PCI	11 (34 %)
Previous CABG	4 (13 %)
ACEi/ARB	26 (81 %)
Beta blockers	29 (91 %)
Aldosterone receptor antagonists	14 (44 %)
Diuretics	16 (50 %)
Digoxin	1 (3 %)
Statin	30 (94 %)

Values are given as mean ± standard deviation, median (interquartile range) and n (%). ACEi indicates angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB angiotensin receptor blocker, CABG coronary artery bypass graft, GFR glomerular filtration rate, HbA1C glycosylated hemoglobin, LVEF left ventricular ejection fraction, MI myocardial infarction, NYHA New York Heart Association functional class, PCI percutaneous coronary intervention, STEMI ST-elevation myocardial infarction

*ACEF score: age (y)/ejection fraction (%) +1 (if serum creatinine >2 mg/dL)

Table 2 Baseline angiographic characteristics of the study group

	Successful CTO-PCI n = 32
Vessels with CTO	41
1	24 (75 %)
2	7 (22 %)
3	1 (3 %)
CTO distribution	41
LAD	17 (41 %)
RCA	15 (37 %)
LCX	9 (22 %)
Coronary arteries with significant stenosis	
1	5 (16 %)
2	19 (59 %)
3	8 (25 %)
Rentop score	1.7 ± 1.3
	2 (0–3)
Syntax score	22.7 ± 10.2
	21.5 (15.5–29.5)

Values are given as mean ± standard deviation, median (interquartile range) and n (%). CTO indicates chronic total occlusion; LAD left anterior descending artery, LCX left circumflex artery, RCA right coronary artery

a CTO in the study population was 0.6 ± 1.4 per patient [range 0–6]).

At 6-month follow-up, CMR studies were performed in 29 patients (two patients refused the repeat CMR and 1 patient suffered sudden cardiac death before follow-up CMR). A significant decrease in LVESV was found (160 ± 54 ml vs. 143 ± 58 ml; $p = 0.029$), along with a 6.4-point improvement in LVEF (31.3 ± 7.4 % vs. 37.7 ± 8 %; $p < 0.001$) (Table 3). No significant changes in LVEDV (230 ± 64 ml vs. 221 ± 58 ml; $p = 0.25$) and necrotic mass (22 ± 12 g vs. 20.4 ± 10.6 g; $p = 0.13$) were seen after successful CTO-PCI. There was no difference in LVEF improvement between the 11 patients (38 %) who underwent associated non-CTO PCI and the 18 patients (62 %) without this intervention (5.9 ± 6.7 [IQR 0–11] vs. 6.9 ± 8.2 [IQR 2–11] points; $p = 0.73$). The improvement in LVEF after successful CTO-PCI persisted in a mixed-effects multivariate model adjusted for baseline ACEF score and non-CTO PCI ($p < 0.001$). The degree of LVEF improvement was not significantly modified by baseline parameters such as LVEF (8.5 ± 8.9 [IQR 2–13.6] vs. 4.4 ± 5 [IQR 0–8.2] points; $p = 0.14$), history of hypertension (4.8 ± 6.4 [IQR 0–11] vs. 9.3 ± 8.3 [IQR 5–13.6] points; $p = 0.12$), hypercholesterolemia (8.3 ± 8.3 [IQR 3–11] vs. 4.8 ± 6.3 [IQR 0.5–8.5] points; $p = 0.21$) or diabetes (5.3 ± 6.7 [IQR 1–11] vs. 8.8 ± 8.5 [IQR 6–9] points; $p = 0.25$), or treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers (7.9 ± 7 [IQR 3–13.6] vs. 6 ± 7.5 [IQR 1–11] points; $p = 0.57$), beta

Table 3 Comparison of LVEF, LV volumes, LV mass and LV necrotic mass by CMR before and after successful CTO recanalization

	Successful CTO-PCI n = 29		Difference	p
	Pre-PCI	Post-PCI		
LVEF (%)	Mean 31.3 ± 7.4	Mean 37.7 ± 8	6.4	<0.001
	Median (IQR) 32 (26–37)	Median (IQR) 39 (35–43)		
LVEDV (ml)	Mean 230 ± 64	Mean 221 ± 58	-9.1	0.25
	Median (IQR) 216 (182–257)	Median (IQR) 205 (185–262)		
LVESV (ml)	Mean 160 ± 54	Mean 143 ± 58	-17	0.03
	Median (IQR) 144 (127–194)	Median (IQR) 130 (106–166)		
LV mass (g)	Mean 142 ± 43	Mean 139 ± 47	3.5	0.63
	Median (IQR) 132 (107–164)	Median (IQR) 128 (108–157)		
LV necrotic mass (g)	Mean 22 ± 12	Mean 20.4 ± 10.6	-1.6	0.13
	Median (IQR) 19.2 (13–30.4)	Median (IQR) 18 (12.3–28.7)		

CTO indicates chronic total occlusion; IQR interquartile range, LV left ventricle, LVEF left ventricular ejection fraction, LVEDV left ventricular end-diastolic volume, LVESV left ventricular end-systolic volume, PCI percutaneous coronary intervention

blockers (2.7 ± 6 [IQR 3–9] vs. 6.8 ± 7.4 [IQR 2–11] points; $p = 0.36$) or aldosterone receptor antagonists (5.2 ± 6.2 [IQR 1–9] vs. 8.1 ± 8.7 [IQR 3.5–12] points; $p = 0.31$).

A total of 464 segments were available for perfusion analysis and 493 for regional contractility. The number of segments with normal wall motion or mild/moderate hypokinesia improved after successful CTO-PCI (8.5 ± 4.5 vs. 11.2 ± 3.5 ; $p = 0.001$) and the number of segments with severe hypokinesia, akinesia, or dyskinesia was significantly reduced (8.3 ± 4.6 vs. 5.7 ± 3.5 ; $p = 0.002$). The same changes were seen when the analysis was restricted to recanalized CTO-dependent myocardial segments (Table 4). After successful CTO-PCI, there was also a significant reduction in the number of segments showing an inducible perfusion defect in territories subtended by CTOs (0.5 ± 1 vs. 0.2 ± 0.5 ; $p = 0.043$). In the global analysis including 16 segments per patient, a trend toward a reduction in the number of ischemic segments was maintained (1 ± 1.8 vs. 0.3 ± 0.8 ; $p = 0.055$).

Clinical follow-up

At 6 months after successful CTO-PCI a significant reduction, compared to baseline, was observed in the proportion of patients with angina (34.4 % vs. 3.1 %; $p = 0.002$) and

in BNP levels (323 ± 657 pg/ml [IQR 60.4–238.2] vs. 123 ± 151 pg/ml [IQR 40.6–154.5]; $p = 0.004$) (Fig. 3). Follow-up BNP data were not available in one patient who died 6 months after the procedure and before blood test collection. NYHA functional class for dyspnea improved significantly, with a higher proportion of patients in NYHA I and II at follow-up (72 % vs. 100 %; $p = 0.004$) (Fig. 4).

Discussion

In this study we show that in a small group of patients with CTO and HFrEF, selected for the presence of viability and/or ischemia in myocardial segments subtended by the occluded vessel by means of CMR study, a significant improvement in LVESV, regional contractility, LVEF and myocardial ischemia was observed after successful CTO-PCI.

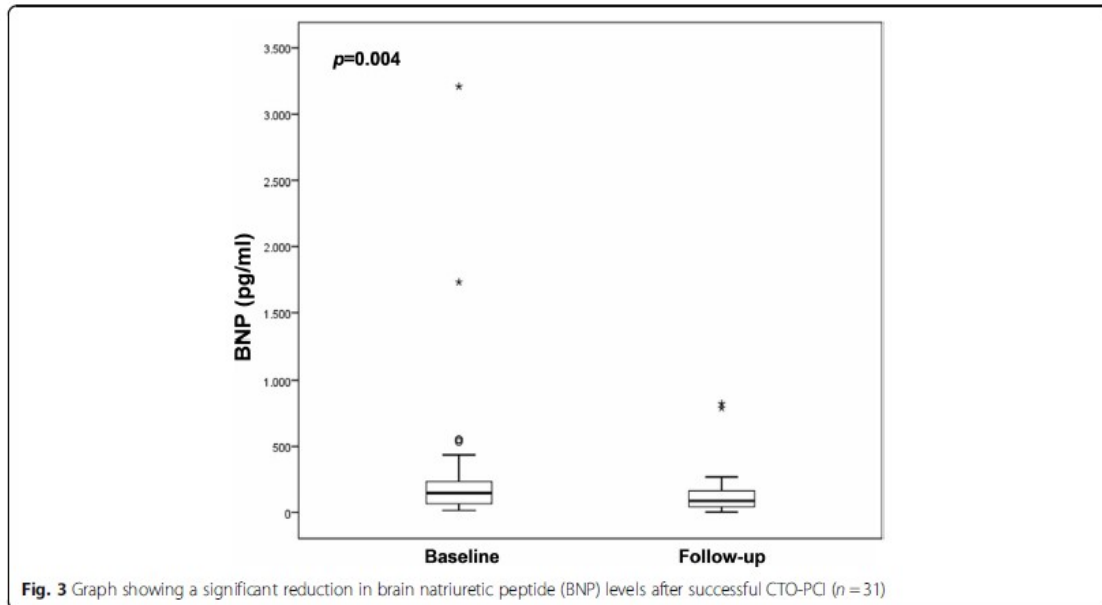
From a clinical point of view, an improvement in angina and NYHA functional class, along with a decrease in BNP levels was seen after CTO recanalization.

To our knowledge, this is the first study to date evaluating the benefits of CTO-PCI in patients with HFrEF. The proportion of patients with history of previous myocardial infarction and the high prevalence of

Table 4 Comparison of regional contractility by CMR before and after successful CTO recanalization

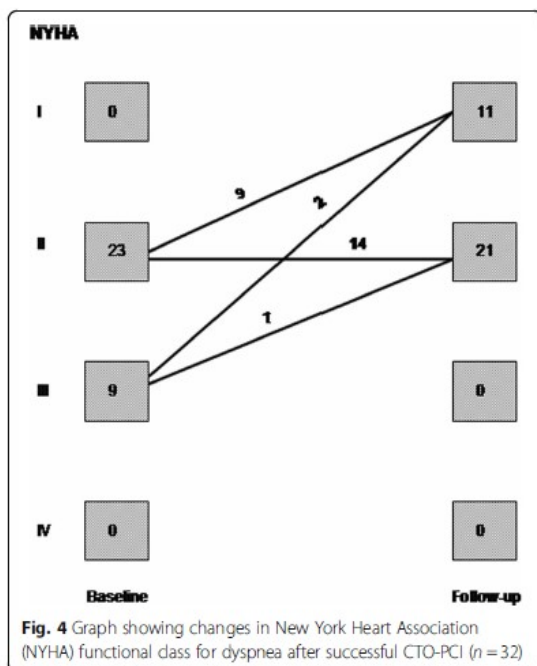
Regional contractility	Successful CTO-PCI n = 29		Difference	p	
	Pre-PCI	Post-PCI			
Global	Normal or mild-moderate hypokinesia	8.5 ± 4.5	11.2 ± 3.5	2.7	0.001
	Severe hypokinesia/akinesia/dyskinesia	8.3 ± 4.6	5.7 ± 3.5	-2.6	0.002
CTO-dependent segments	Normal or mild-moderate hypokinesia	2.9 ± 2.2	3.6 ± 2	0.7	0.011
	Severe hypokinesia/akinesia/dyskinesia	3.9 ± 1.8	3.3 ± 1.3	-0.62	0.029

Values are given as mean ± standard deviation. CTO indicates chronic total occlusion; PCI percutaneous coronary intervention



classic cardiovascular risk factors in this cohort are consistent with previous published data [22, 23]. Improvement in angina status after CTO-PCI has also been shown in previous studies in patients with preserved LVEF [7, 8, 12, 16, 18].

CMR is a powerful tool over other modalities to assess viability in patients with reduced LVEF being considered for CTO-PCI and to determine improvement in LVEF after successful CTO-PCI in this population. The CMR findings in our study partially correlate with those reported by Baks et al. and Kirschbaum et al. [9, 10] Both of these previous studies, with sample sizes similar to our cohort, showed a reduction in LVESV and LVEDV with no significant improvement in LVEF after successful CTO-PCI. It should be noted, however, that inclusion criteria in both studies differed from our cohort: the viability of CTO-dependent myocardial segments assessed by CMR was not a criterion, and all patients had preserved LVEF. All cases in our cohort had LVEF $\leq 40\%$ and showed evidence of viability by CMR in myocardial segments subtended by a CTO. In 17 patients with well-preserved LVEF, Cheng et al. [11] also reported improvement in wall thickening of myocardial segments subtended by a successfully recanalized CTO and no changes in LVEF and LV volumes by CMR. All three mentioned studies [9–11] showed that the improvement in regional wall thickening after a successful CTO-PCI was indirectly related to the transmuralty of LGE in a myocardial segment. More recently and in consonance with our findings, Bucciarelli-Ducci et al. [12] reported a significant improvement in LVESV and LVEF after successful CTO-PCI in a group of 32 patients with preserved LVEF showing CMR evidence of myocardial viability and ischemia. Other than older studies assessing LVEF with contrast ventriculography [13, 14], Valenti et al. published the only large study to



date showing improved LVEF after successful CTO recanalization [15]. In their study, 290 patients with viable myocardium in territories supplied by CTO and most of them with preserved LVEF were evaluated by Doppler echocardiography before and after the PCI procedure.

One third of our patients with successful CTO-PCI also underwent PCI of non-occlusive coronary stenosis. No differences in the degree of LVEF improvement were seen when this group was compared with patients who did not undergo non-CTO PCI, suggesting that changes in LV function parameters after successful CTO-PCI were derived from CTO recanalization. Baseline patient characteristics such as LVEF, targeted therapies for HFrEF and the presence of cardiovascular risk factors did not have a significant impact on the degree of LVEF improvement after CTO-PCI.

Improvement in myocardial ischemia assessed by CMR adenosine stress perfusion imaging after successful CTO-PCI has been previously demonstrated in small series. Pujadas et al. [7] showed a reduction in the number of ischemic segments in 33 patients who underwent successful PCI of a single CTO. Similarly, Bucciarelli-Ducci et al. [12] described a complete or almost complete resolution of perfusion defect after CTO-PCI along with an increased myocardial perfusion reserve in the CTO territory. It is worth mentioning that in both studies LVEF was preserved in most of the patients before the PCI procedure and mean necrotic mass was much lower than in the present study (6 and 11 g vs. 22 g).

Interestingly, changes in CMR parameters after successful CTO-PCI were associated with an improvement in NYHA functional class for dyspnea in our study, along with a significant reduction in BNP levels. These clinical outcomes had not been previously evaluated in the CTO-PCI field. Along with LVEF and NYHA functional class, BNP levels are a prognostic marker in the population with HFrEF and they can be a useful clinical tool to stratify the risk of adverse events in this population [24, 25]. Improvement in ischemia burden, LVEF, NYHA functional class and BNP levels after CTO-PCI in patients with HFrEF could lead to improved prognosis in this population and provide a rationale for attempting CTO recanalization after viability and/or ischemia confirmation in the territory subtended by the occluded vessel.

Finally, the absence of procedural complications or any increase in the amount of myocardial necrosis in the present study may suggest that the CTO-PCI procedure is safe in selected patients with HFrEF.

This study has several limitations worthy of mention. The first and main limitation is that this was a non-randomized study without a predefined control group; therefore, changes in LV function and volumes or in clinical parameters cannot directly be attributed to the

CTO-PCI procedure, but may be related to conservative therapy. The second major limitation is the small sample size. Third, given the strict patient selection, the study may not be representative of the whole population with CTO and HFrEF. Finally, we did not perform a second angiography at 6 months after PCI in any of the patients. The major strength of this study is that it is the first report of CMR assessment of LV function after CTO-PCI to focus specifically on the important population of patients with HFrEF. The results derived from this study should be interpreted cautiously and prospective randomized controlled trials are warranted to validate these findings with more reliable clinical evidence.

Conclusions

In this group of patients with HFrEF showing CMR evidence of viability and/or ischemia within the territory supplied by the CTO, an improvement in ejection fraction, left ventricular end-systolic volume and ischemia burden was observed after CTO-PCI. Clinical and laboratory parameters also improved.

Abbreviations

BNP: Brain natriuretic peptide; CMR: Cardiovascular magnetic resonance; CTO: Chronic total occlusion; HFrEF: Heart failure with reduced ejection fraction; LAD: Left anterior descending artery; LCX: Left circumflex artery; LGE: Late gadolinium-enhancement; LV: Left ventricle; LVEDV: Left ventricular end-diastolic volume; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LVESV: Left ventricular end-systolic volume; NYHA: New York Heart Association; PCI: Percutaneous coronary intervention; RCA: Right coronary artery

Acknowledgments

The authors thank Ignacio Ferreira González, M.D., Ph.D., for his collaboration with statistical analysis and relevant suggestions during the manuscript development and Elaine Lilly, Ph.D., for assistance with the preparation of the manuscript.

Funding

This research received no funding from any public, commercial or not-for-profit agency.

Availability of data and materials

Data could be shared, but it is an author's private Excel spreadsheet.

Authors' contributions

MC participated in the design and coordination of the study, acquisition and analysis of data, and drafted the manuscript. VM participated in the design and coordination of the study, acquisition and analysis of data, and drafted the manuscript. SP performed CMR image analysis, participated in the acquisition of data and design of the study and helped to draft the manuscript. JTO performed CMR image analysis, participated in the design of the study and helped to draft the manuscript. RJP performed CMR image analysis and participated in the design of the study. TMC performed CMR image analysis and participated in the design of the study. MM participated in the design of the study and helped to draft the manuscript. FP participated in the design and coordination of the study and helped to draft the manuscript. MS participated in the design of the study and revised the manuscript critically for intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

Not applicable.

Competing interests

Dr. Manel Sabaté served as a consultant for Medtronic and Abbott Vascular. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

The study was carried out in accordance with the standards set by the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee at our institution (Comité Ético de Investigación Clínica Hospital Clínic de Barcelona) with registration number 2010/6179. Informed consent was obtained from all potential study participants before attempting CTO-PCI.

Author details

¹Department of Cardiology, Cardiovascular Institute, Hospital Clínic de Barcelona, Institute of Biomedical Research August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. ²Department of Radiodiagnosis, Centro de Diagnóstico por la Imagen, Hospital Clínic de Barcelona, Institute of Biomedical Research August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

Received: 10 May 2016 Accepted: 28 September 2016

Published online: 05 November 2016

References

- Di Mario C, Werner GS, Sianos G, Galassi AR, Büttner J, Dudek D, et al. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention*. 2007; 3:30–43.
- Kahn JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *Am Heart J*. 1993;126:561–4.
- Grantham JA, Marso SP, Spertus J, House J, Holmes Jr DR, Rutherford BD. Chronic total occlusion angioplasty in the United States. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2009;2:479–86.
- Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, et al. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2013;6:128–36.
- Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation*. 2005;112:2364–72.
- Stone GW, Reifart NJ, Moussa I, Hoye A, Cox DA, Colombo A, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part II. *Circulation*. 2005;112:2530–7.
- Pujadas S, Martín V, Rosselló X, Carreras F, Barros A, Leta R, et al. Improvement of myocardial function and perfusion after successful percutaneous revascularization in patients with chronic total coronary occlusion. *Int J Cardiol*. 2013;169:147–52.
- Oliveri Z, Rubartelli P, Piscione F, Etori F, Fontanelli A, Salemm L, et al. TOAST-GISE Investigators. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1672–8.
- Baks T, van Geuns RJ, Duncker DJ, Cademartiri F, Mollet NR, Krestin GP, et al. Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:721–5.
- Kirschbaum SW, Baks T, van den Ent M, Sianos G, Krestin GP, Serruys PW, et al. Evaluation of left ventricular function three years after percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol*. 2008;101: 179–85.
- Cheng AS, Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, van Gaal WJ, Karamitsos TD, Neubauer S, et al. Percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions improves regional hyperemic myocardial blood flow and contractility: insights from quantitative cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2008;1:44–53.
- Bucciarelli-Ducci C, Auger D, Di Mario C, Locca D, Petryka J, O'Hanlon R, et al. CMR guidance for recanalization of coronary chronic total occlusion. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2016;9:547–56.
- Simes PA, Myreng Y, Mølsted P, Bonarjee V, Golf S. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *Eur Heart J*. 1998;19:273–81.
- Chung CM, Nakamura S, Tanaka K, Tanigawa J, Kitano K, Akiyama T, et al. Effect of recanalization of chronic total occlusions on global and regional left ventricular function in patients with or without previous myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;60:368–74.
- Valenti R, Migliorini A, Signorini U, Vergara R, Parodi G, Carrabba N, Cerisano G, et al. Impact of complete revascularization with percutaneous coronary intervention on survival in patients with at least one chronic total occlusion. *Eur Heart J*. 2008;29:2336–42.
- Christakopoulos GE, Christopoulos G, Carlino M, Jeroudi OM, Roesle M, Rangan BV, et al. Meta-analysis of clinical outcomes of patients who underwent percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions. *Am J Cardiol*. 2015;115:1367–75.
- George S, Cockburn J, Clayton TC, Ludman P, Cotton J, Spratt J, et al. Long-term follow-up of elective chronic total coronary occlusion angioplasty: analysis from the U.K. central cardiac audit database. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:235–43.
- Borgia F, Viceconte N, Ali O, Stuart-Buttle C, Saraswathyamma A, Parisi R, et al. Improved cardiac survival, freedom from MACE and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions. *Int J Cardiol*. 2012;161:31–8.
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539–42.
- Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445–53.
- Ortiz-Pérez JT, Rodríguez J, Meyers SN, Lee DC, Davidson C, Wu E. Correspondence between the 17-segment model and coronary arterial anatomy using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2008;1:282–93.
- Prasad A, Riha CS, Lennon RJ, Wiste HJ, Singh M, Holmes Jr DR. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1611–8.
- Michael TT, Karpaliotis D, Brilakis ES, Fuh E, Patel VG, Mogabgab O, et al. Procedural outcomes of revascularization of chronic total occlusion of native coronary arteries (from a multicenter United States registry). *Am J Cardiol*. 2013;112:488–92.
- Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107:1278–83.
- Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Gremer P, von Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1934–41.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

