

GUÍA DE STENTS FARMACOLÓGICOS EN CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA.

Dr. César Hernández.

Introducción

El efecto del tratamiento con los *stents* medicados frente al de los convencionales, coincide en una reducción de la necesidad de revascularización de 35% a 70%; en más de dieciséis meta-análisis publicados que comparan los *stents* convencionales vs. medicados de primera generación (*stents* medicados con sirolimus -Cypher®) y *stents* medicados con paclitaxel (Taxus®), se reporta una disminución de la necesidad de revascularización de la lesión tratada de 60% a 70% a favor de los primeros (95% IC 0,24, 0,37; $p < 0,001$ para Cypher® vs. *stent* convencional y 0,40 (95% IC 0,33, 0,53; $p < 0,001$ para Taxus® vs. *stent* convencional). El número necesario de pacientes a tratar para prevenir la necesidad de revascularización es siete para el *stent* medicado con sirolimus y ocho para el medicado con paclitaxel.

Los *stent* medicados de segunda generación son una aleación de cromo cobalto con everolimus (Promus® y Xience V®) y con zotarolimus (Endeavor®), que se ha evaluado en varios estudios clínicos vs. *stent* convencionales y *stent* medicados de primera generación como sirolimus y paclitaxel. El *stent* con zotarolimus, por ejemplo, ha sido evaluado en los estudios ENDEAVOR I a IV y ha demostrado su efectividad para reducir las tasas de restenosis vs. *stent* convencionales sin incrementar el riesgo de infarto y muerte. Los *stent* medicados con everolimus (Promus® y Xience V®), han sido evaluados en los estudios SPIRIT (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary *Stent* System) II, III y IV y COMPARE (Second-Generation Everolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting *Stents* in Real-LifePractice) y han comproba-

do su efectividad en la reducción de necesidad de revascularización del vaso tratado, e incluso de eventos cardiovasculares mayores como infarto, muerte y trombosis del *stent* al compararlos con *stent* convencionales o medicados con paclitaxel.

En estas recomendaciones se tiene claro que el vertiginoso uso de los *stent* medicados en los diferentes países desarrollados y en vía de desarrollo, es paralelo, además, a la explosión de estudios de investigación que han dado algunas respuestas relacionadas con este tipo de intervención. Sin embargo, en cada sala de hemodinamia existe un cardiólogo intervencionista que enfrenta a diario cada paciente con todas sus particularidades biológicas y logísticas, y cuyas decisiones constituyen uno de los mayores desafíos de la cardiología moderna.

Definiciones

Los *stent* medicados (o DES, su sigla en inglés por drug eluting *stent*) constituyen la incorporación de un medicamento citotóxico o citostático de liberación retardada a la plataforma de metal del *stent*, que inhibe la proliferación celular, especialmente del músculo liso vascular, que es el principal componente del crecimiento neointimal responsable de la restenosis del *stent*.

Aspectos epidemiológicos

La penetración del uso de *stents* medicados en el "mundo real" es muy heterogénea y está por encima de 80% en Estados Unidos y de 27% en América Latina, según registros de SOLACI 2007.

Fisiopatología

En el contexto de la enfermedad coronaria estable e inestable, existen claras razones para recomendar el uso de *stent* medicados, entendiendo los mecanismos por los cuales estos dispositivos actúan y logran disminuir el riesgo de reintervención de las arterias diana. Los *stent* medicados surgen como respuesta a las restenosis recurrentes generadas durante el uso de *stent* convencionales luego de angioplastia. Su objetivo es disminuir la proliferación neointimal, manteniendo los beneficios en cuanto a disminución del retroceso elástico y remodelación negativa.

Existen tres componentes de los *stent* medicados: la plataforma, el mecanismo de liberación y el medicamento liberado.

a. Stent o plataforma: los *stents* de primera generación (Cypher® y Taxus®) son de acero inoxidable 316 L con un grosor de *strut* de 130 a 140 μm y adicionalmente son ferromagnéticos (60% a 65% de hierro puro), no compatibles con resonancia magnética nuclear. Los *stents* de segunda generación (medicados con everolimus y zotarolimus) son de cromo-cobalto (CoCr) tienen *struts* más delgados (60 a 80 μm) y menores tasas de trombosis tardía del *stent*.

Se encuentran en fase experimental varias plataformas de *stent* completamente biodegradables, compuestos de magnesio, policarbonato derivado de tirosina o ácido poli-L-láctico.

b. Vehículo de entrega del medicamento o polímero: los polímeros constituyen el vehículo de entrega del medicamento citotóxico o citostático en el vaso intervenido y se clasifican en biodegradables y no degradables; los no degradables se utilizan en los *stents* me-

dicados de primera generación (Cypher®: polyethylene-co-vinylacetate [PEVA]/ poly-n-butylmethacrylate [PBMA], Taxus®: polystyrene-b-isobutylene-b-styrene [SIBS]). Los de segunda generación también usan polímeros no degradables, pero de estructura más compleja y más biocompatibles (Endeavor®: fosforicolina; Xience V®: fluoropolímero).

En fase experimental hay varios biopolímeros degradables y *stents*, que no requieren de polímeros para la entrega del medicamento, los cuales utilizan aleaciones especiales o mayor porosidad del metal para la entrega del medicamento. Los polímeros biodegradables más utilizados en fase experimental son el ácido poliláctico, el ácido glicólico y el copolímero de ácido poliláctico y glicólico.

c. Medicamento activo: los medicamentos usados en los *stents* medicados de primera generación son paclitaxel y sirolimus, y en los de segunda generación dos análogos del sirolimus: everolimus y zotarolimus. Ambos agentes (paclitaxel y sirolimus) son citotóxicos o citostáticos para las células de la pared vascular; los análogos del sirolimus (everolimus, zotarolimus) tienen mejores tasas de reendotelialización.

El biolimus A9, un análogo del sirolimus, es el componente de *stents* medicados de tercera generación, y otros de los análogos de este último, como tacrolimus y pimecrolimus, aún están en fase de investigación, como también lo está la utilización de dos agentes de manera simultánea en los *stent* medicados con el objetivo de reducir la restenosis por un mecanismo diferente al del primer medicamento, o promover la endotelialización y con ello disminuir las tasas de trombosis tardía y muy tardía.

Aspectos clínicos

El uso de *stents* medicados se ha extendido a todo el espectro de la enfermedad coronaria incluyendo pacientes con angina estable o inestable y/o infarto agudo del miocardio con supradesnivel del ST que a su turno cursan con diferentes comorbilidades (diabetes, falla cardíaca, falla renal). De igual manera, las condiciones anatómicas y fisiopatológicas que se derivan de la enfermedad coronaria, se asocian con mayor riesgo de restenosis, el cual ha tratado de disminuirse con el uso masivo de *stents* medicados sin afectar las tasas de reinfarto y/o mortalidad.

Aspectos diagnósticos

Mediante el estudio angiográfico y la utilización simultánea de otras técnicas de evaluación de la placa aterosclerótica (IVUS, OCT y FFR) del árbol coronario y con base en variables demográficas como edad y género, enfermedades asociadas como la diabetes mellitus, antecedentes de síndromes coronarios previos, estado clínico actual, intervenciones cardiovasculares y la evidencia disponible, el cardiólogo intervencionista tiene la posibilidad de realizar el diagnóstico apropiado de la enfermedad vascular y definir el territorio a riesgo, lo cual le permite tomar decisiones complejas pero acertadas frente a la implantación de *stents* medicados en cada caso en particular.

Aspectos terapéuticos

Indicaciones de los stent medicados (circunstancias en las que se requiere o conviene la implantación de un stent medicado - intervención)

Los *stents* medicados fueron aprobados (indicaciones "on-label") para el manejo de las lesiones coronarias evaluadas en los estudios clínicos iniciales SIRIUS (Sirolimus-Eluting *Stent* in De-Novo Native Coronary Lesions)

y RAVEL (Randomized Study With the Sirolimus-Coated Bx Velocit yBalloon- Expandable *Stent* in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions) para Cypher® (medicado con sirolimus) y TAXUS I-IV para Taxus® (medicado con paclitaxel), los cuales incluyeron lesiones de novo en vasos coronarios nativos de 2,5 a 3,5-3,75 mm de diámetro y menores de 28-30 mm de longitud, y excluyeron las lesiones ostiales, por restenosis, en bifurcación, en el tronco principal de la coronaria izquierda y las intervenciones durante infarto con elevación del segmento ST. Sin embargo, las lesiones excluidas (indicaciones "off-label") constituyen más de 70% a 75% de las lesiones intervenidas en el mundo real y las de más alto riesgo de restenosis por ser las más complejas, tener mayor carga de aterosclerosis y presentarse en pacientes con clínica inestable. Este grupo de lesiones donde los *stent* medicados no fueron inicialmente aprobados, con el tiempo pasó a ser el grupo en el que se utilizaron los *stent* medicados con mayor frecuencia. En los registros de más de 10.000 pacientes tratados se demostró que a pesar de que en éstos había mayores tasas de infarto (HR: 1,5) y muerte (HR: 2,0) en comparación con los pacientes "on-label", cuando los resultados se ajustaban con la diferencias entre los pacientes y las características de las lesiones no existían diferencias en cuanto a infarto y mortalidad entre los *stent* medicados y convencionales mas sí una disminución significativa en las tasas de revascularización a favor de los *stent* medicados (HR: 0,65).

En un meta-análisis reciente llevado a cabo por Kirtane en el que se incluyeron más de 9.000 pacientes, se demostró que la reducción de la restenosis es mayor en los pacientes tratados con las indicaciones off-label (HR: 0,46, 95% IC: 0,34 a 0,52, $p < 0,01$), que en aquellos tratados con indicaciones on-label (HR: 0,54, 95% IC: 0,48 a 0,62, $p < 0,01$).

Frente a los *stents* convencionales los medicamentos reducen la restenosis y la necesidad de revascularización el vaso tratado sin incrementar los eventos cardiovasculares mayores. La probabilidad de restenosis depende de las características de la lesión, de ahí que el beneficio de los *stents* medicados sea mayor en las lesiones con alto riesgo de restenosis. Existen varios subgrupos de pacientes con alto riesgo de restenosis en los que se ha evaluado el desempeño de los *stent* medicados:

1. Diabetes mellitus: reducen la necesidad de revascularización pero en menor proporción que en los no diabéticos, sin un incremento significativo de la tasa de muerte o infarto.

2. Infarto agudo con elevación del segmento ST: disminuyen la necesidad de revascularización en seguimientos a cuatro y cinco años, sin diferencias significativas en las tasa de muerte, reinfarto, enfermedad cerebrovascular o trombosis del *stent*.

3. Enfermedad multivaso: existen dos estudios de distribución aleatoria: CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes Trial) y SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery), en donde se concluye que este subgrupo de pacientes debe ser evaluado de manera multidisciplinaria, a fin de valorar la complejidad de las lesiones. Para ello se diseñó específicamente el puntaje SYNTAX, que ayuda a estratificar de manera más adecuada al paciente hacia el manejo percutáneo con *stent* medicado o cirugía.

4. Lesiones del tronco principal de la coronaria izquierda: existen pocos estudios en este grupo de pacientes; sin embargo, en el SYNTAX un tercio de los pacientes

con lesiones del tronco y puntaje SYNTAX menor de 32, tuvo buen resultado con el *stent* medicado con paclitaxel, lo que indica que mientras se esperan estudios de distribución aleatoria con mayor número de pacientes, se debe seleccionar de manera multidisciplinaria a los candidatos a angioplastia con *stent* medicado en el tronco principal de la coronaria izquierda.

5. Oclusiones crónicas: en quienes se logra recanalizar de manera exitosa el vaso crónicamente ocluido, el uso de *stent* medicado vs. convencional, ha demostrado disminuir la necesidad de revascularización del vaso tratado en seguimientos hasta de cinco años, de acuerdo con un meta-análisis de más de 4.000 pacientes publicado recientemente, con tasas de muerte, infarto y trombosis del *stent* similares a las de los *stents* convencionales.

6. Puentes venosos: el uso de *stents* convencionales en los puentes venosos se ha asociado con altas tasas de infarto periprocedimiento y de restenosis. Los *stents* medicados se han evaluado en dos estudios de distribución aleatoria con un total de 155 pacientes, que concluyen que éstos reducen la necesidad de revascularización y restenosis en comparación con los *stents* convencionales, en menor proporción que otro tipo de lesión estudiada, y parece ser que existe un mayor beneficio en vasos con diámetro menor a 3,5 mm.

7. Restenosis intra-*stent*: los *stents* medicados son la primera estrategia de manejo en los pacientes con restenosis intra-*stent*, en especial cuando el compromiso es difuso y las lesiones complejas. En pacientes con restenosis pos-*stent* medicados no se ha establecido aún una estrategia de manejo con base en estudios

clínicos; no obstante, el uso de otro *stent* medicado parece ser la primera alternativa debido a que la restenosis en *stent* medicados usualmente es focal.

Finalmente, en cuanto a costo/efectividad, algunos estudios han demostrado que los *stent* medicados son costo/efectivos o incluso ahorran gastos, particularmente en pacientes diabéticos, lesiones largas y lesiones con diámetro menor a 3,0 mm.

Contraindicaciones

Absolutas

- Alergia al medicamento liberado.
- Negativa del paciente.
- Imposibilidad para antiagregación antiplaquetaria dual (alergia-resistencia).

Relativas

- Cirugía programada en los siguientes doce meses.
- Alto riesgo de sangrado: ancianos, úlcera gástrica o duodenal, malformaciones o pólipos en el colon, diverticulitis, entre otros.
- Tratamiento con warfarina (fibrilación auricular, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, prótesis valvulares, trombofilia, trombos cavitarios (2, 5, 7).

Recomendaciones para el uso de *stent* medicados basadas en la evidencia

Los siguientes son las recomendaciones para el uso de *stent* liberadores de medicamentos en Colombia basadas en los estudios clínicos analizados. Los *stents* medicados están indicados en pacientes con enfermedad coronaria sintomática y/o con isquemia demostrada con oclusión luminal mayor al 70% y al menos en uno de los siguientes casos (1, 2):

Clase I

1. Lesiones no complejas menores de 30 mm de longitud en un vaso con diámetro entre 2,5 y 3,5 mm con angina estable o inestable (Nivel de evidencia A).
2. Lesiones de moderada complejidad entre 18 y 40 mm de longitud (Nivel de evidencia B).
3. En vasos pequeños (2,25 a 2,5 mm de diámetro) (Nivel de evidencia B).
En lesiones largas (> 40 mm) (Nivel de evidencia B).
4. Pacientes diabéticos (Nivel de evidencia A).
5. Restenosis intra-*stent* (Nivel de evidencia A).
6. Oclusiones totales crónicas (Nivel de evidencia A).
7. Bifurcaciones (Nivel de evidencia C).
8. Tronco principal izquierdo (Nivel de evidencia B) (en pacientes de alto riesgo para cirugía).
9. Lesiones ostiales (Nivel de evidencia B).

10. Enfermedad multivaso (Nivel de evidencia B).

Clase IIa

1. En infarto agudo del miocardio
(Nivel de evidencia B) (3).

Clase IIb

1. Puentes safenos
(Nivel de evidencia C) (3).
2. Lesiones mediales o distales de un vaso
(Nivel de evidencia C) (3).
3. Restenosis focal.

Clase III

1. Vasos mayores a 4 mm.
2. Enfermedad distal a menos que comprometa territorio amplio.
3. Ramos laterales.

Intervenciones complementarias

Antiagregación dual y *stent* medicados

En los primeros años del uso de los *stent* medicados aparecieron reportes (el meta-análisis de Nordmann y colaboradores, el BASKET-LATE -Basel *Stent* Kosten Effektivitats Trial-, los análisis del RAVEL, el SIRIUS -Sirolimus-Eluting *Stent* in De-Novo Native Coronary Lesions-, el E-SIRIUS y el C-SIRIUS y los resultados de tres años del estudio SCAR -Swedish Angiography and Angioplasty Registry-) en donde se mostraba el incremento de las tasas de infarto y muerte con el uso de *stents* medicados vs. convencionales. Esta alarma inicial con el uso de *stents* medicados llevó a la estandarización de términos utilizada para definir los puntos finales en los

estudios clínicos, en especial de la trombosis del *stent*, la cual fue definida por el consorcio académico de investigación (Academic Research Consortium (ARC). Posterior a dicha estandarización, se realizaron varios meta-análisis de donde surgieron las siguientes conclusiones:

1. No hay incremento en la mortalidad con el uso de *stents* medicados.
2. No hay diferencias en las tasas de trombosis del *stent* entre los *stent* medicados o los convencionales en el primer mes, mas sí un incremento de la tasa de trombosis tardía (de treinta días a un año) y muy tardía (más de un año) con los *stents* medicados de 0,2 a 0,5% por año, que no se asocia con aumento en la mortalidad.
3. Se identificaron los factores de riesgo más importantes para trombosis del *stent* medicado, siendo el más importante la suspensión de la terapia antiplaquetaria dual (ASA y clopidogrel), especialmente en los primeros seis meses.

En 2007 la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, su sigla en Inglés), recomendó, en pacientes con implante de *stent* medicado, instaurar durante un año, terapia antiplaquetaria dual con ASA y clopidogrel, y después del año continuar con aspirina de manera indefinida.

La recomendación actual en pacientes con *stent* medicado sin condiciones de alto riesgo de sangrado, es ofrecer antiagregación dual con ASA y clopidogrel, mínimo durante un año, y luego ASA de manera indefinida, teniendo en cuenta las siguientes condiciones:

1. En los pacientes con *stent* medicados no se suspende la terapia antiplaquetaria con ASA y clopidogrel al menos durante un año; por lo tanto, en los siguientes

casos no se recomendaría la utilización de un *stent* medicado debido al no cumplimiento con la terapia antiplaquetaria dual, y se preferiría la utilización de un *stent* convencional:

- a. Pacientes que tienen motivos económicos o quienes no comprenden la necesidad de la terapia antiplaquetaria dual durante al menos un año.
- b. Pacientes programados para procedimientos quirúrgicos en el siguiente año.
- c. Pacientes en quienes el riesgo de sangrado con el uso de ASA y clopidogrel, por historia de sangrado digestivo o de otra índole, obligue a una temprana suspensión de los antiagregantes.
- d. Pacientes anticoagulados a largo plazo con warfarina por prótesis mecánica, especialmente en posición mitral, fibrilación auricular o estado hipercoagulable.

2. En pacientes con *stent* medicados que requieran un procedimiento quirúrgico antes de cumplir un año de terapia con ASA y clopidogrel, se recomienda realizar una evaluación del riesgo de sangrado de acuerdo con el procedimiento quirúrgico a realizar con miras a definir la forma de manejo de los antiagregantes plaquetarios (Tabla 1). En lo posible, se recomienda postergar el procedimiento después de un año y realizarlo bajo efectos de ASA, y nunca en los primeros seis meses.

3. Educar al paciente para que no suspenda la terapia con ASA y clopidogrel antes de un año, y consulte a su cardiólogo en caso de que otro médico o personal de la salud, la suspendan.

Tabla 1. Tipos de cirugía y riesgo de sangrado.

Riesgo de Sangrado	Requiere Transfusión	Tipo de Cirugía
Bajo	Usualmente no se requiere	Cirugía plástica o cirugía menor: general, ortopédica o ORL; biopsias, endoscopia, cámara anterior del ojo o extracción dental y cirugía dental.
Intermedio	Se requiere frecuentemente	Cirugía visceral, cardiovascular, ortopédica mayor, ORL y urológica reconstructiva.
Alto	Sangrado en espacio cerrado	Neurocirugía intracraneal o del canal espinal y cirugía de la cámara posterior el ojo.

Recomendaciones para el uso de terapia antiplaquetaria dual luego del implante de un *stent* medicado

Clase I

1. Se recomienda el uso de ASA/clopidogrel por al menos doce meses luego del implante de un *stent* liberador de medicamento (Nivel de evidencia C) (1, 3) y posteriormente continuar ASA de manera indefinida.
2. Se indica el uso de terapia antiplaquetaria dual por más de un año en pacientes con alta tolerancia y bajo riesgo de sangrado (Nivel de evidencia C) (8).

Recomendaciones para la suspensión temporal de la terapia antiagregante dual en pacientes sometidos a *stents* medicados que van a cirugía (9)

1. Manejo interdisciplinario en cada caso individualizado.
2. Balance entre riesgo de hemorragia vs. riesgo de trombosis del *stent*.

Recomendaciones

1. La cirugía electiva debe aplazarse idealmente hasta después de los doce meses y en ningún caso antes de seis meses.
2. Cirugía de urgencia o electiva inaplazable.
 - a. En cirugía intracraneana, espinal, de la cavidad posterior del ojo o resección transuretral de próstata (no láser) se suspende el clopidogrel y se continúa con ASA.

b. En cirugía de riesgo bajo de sangrado (plástica, biopsias, ortopédica menor, ORL, cirugía general), se continúa la terapia antiplaquetaria dual.

c. En cirugía de riesgo intermedio:

- Más de doce meses: se suspende el clopidogrel y se continúa con ASA.
- Menos de doce meses: se continúa con ASA y clopidogrel si el riesgo de trombosis es alto, de lo contrario se suspende el clopidogrel y se continúa con ASA.

Se suspende la terapia antiplaquetaria dual si el riesgo de sangrado es alto.

d. Se considera terapia puente con tirofiban o eptifibatide si hubo necesidad de suspender la terapia antiplaquetaria dual y existe alto riesgo de trombosis del *stent*. Se inicia dos a cuatro días luego de suspender la terapia antiplaquetaria dual y se suspende seis horas antes del procedimiento.

e. Se suspende la terapia antiplaquetaria dual cinco días antes de la cirugía y se reinicia 24 horas después.

f. En caso de hemorragia perioperatoria, se trata con plaquetas.

g. La trombosis del *stent* se trata con angioplastia.

Bibliografía

1. Brangwer JF, et al Guideline Drug Eluting *Stents* by the Dutch Working Group on Interventional Cardiology. 2006.
2. Consenso Colombiano de *Stents*. Colegio Colombiano de Hemodinamia. Noviembre 2007.
3. Drug eluting *stents* for the treatment of coronary artery disease. Nice Technology Guidance 152. Disponible en: www.nice.org.UK/TA_071.
4. Evidence Based Guidelines: DES. Blue Cross-, Blue Shield of North Carolina 90290-90291. Disponible en: www.fda.gov/bbs/topics/news/2003/new0096.html
5. Australian Clinical Guidelines for the use of DES in public Hospitals In NSM. GMCT 2008.
6. Spencer B, King III, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guidelines update of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008; 117: 261-295.
7. AbuasaudAhi, Eisenberg M. Perioperative management of patient with drug-eluting *stents*. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010; 3: 131-142.
8. Scot Garg MB, Serruys PW. Coronary *stents*. Current status. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: S1-42.
9. Scot Garg MB, Serruys PW. Coronary *stents*. Looking Forward. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: S43-78.
10. Byrne RA, Sarafoff N, Kastrati A, Schömgig A. Drug eluting *stents* in percutaneous coronary intervention. *Drug Safety* 2009; 32 (9): 749-770.
11. Ellis EG, et al. Long-term impact of drug-eluting *stents* versus bare-metal *stents* on all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1041-8.
12. Ko DT, et al. Safety and effectiveness of drug-eluting and bare-metal *stents* for patients with off- and on-label indications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1773-1782.
13. Kirtane AJ, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal *stents*: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009; 119: 3198-206.
14. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernández C, et al. 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: 1854-66.
15. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 appropriateness criteria for coronary revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 530-53.
16. Smith SC Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW Jr., et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention-summary article: 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: 1-121.
17. Kandzari DE, Colombo A, Park SJ, et al. Revascularization for unprotected left main disease: evolution of the evidence basis to redefine treatment standards. *J Am CollCardiol* 2009; 54: 1576-88.
18. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1190-7.
19. James SK, Stenestrand U, Lindback J, et al. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal *stents* in Sweden. *N Engl J Med* 2009; 360: 1933-45.