

# La “hipótesis de la arteria permeable” en el infarto agudo de miocardio: evidencias y controversias

HORACIO POMÉS IPARRAGUIRE<sup>MTSAC, 1</sup>

Desde los comienzos de la década de los ochenta, el desarrollo de los tratamientos de reperfusión farmacológica y mecánica en el infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST (IAM-ST) ha demostrado reducción de la morbimortalidad a través del mecanismo fisiopatológico de permitir la restauración rápida, completa y sostenida del flujo sanguíneo coronario. (1) Esta reperfusión efectiva, a través de la restauración del aporte de oxígeno logra preservar la viabilidad del miocardio amenazado y reduce significativamente la incidencia de eventos adversos, como arritmias, insuficiencia cardíaca y mortalidad. (2) Múltiples estudios clínicos aleatorizados de tratamiento trombolítico intravenoso han documentado que la reperfusión precoz produce el salvataje miocárdico del área en riesgo y una reducción global de la mortalidad. (3) En consecuencia, se ha establecido claramente que constituye el tratamiento indicado para preservar la función ventricular y mejorar el pronóstico. (4)

Es así como los estudios clínicos aleatorizados han establecido claramente que la reperfusión precoz de la arteria responsable del infarto (ARI) es el tratamiento indicado para preservar la función ventricular y mejorar el pronóstico. (4) La secuencia de reperfusión precoz de la arteria responsable del infarto (ARI), que lleva al salvataje miocárdico, a la preservación de la función ventricular global y regional y a la consecuente mejoría de la sobrevida, se ha conocido como el “paradigma” de la reperfusión. (5, 6) La protección miocárdica dependiente del tiempo tiene un papel esencial en esta secuencia y, por lo tanto, la reperfusión precoz y completa (dentro de las 6 a 12 horas) es el objetivo del tratamiento de una oclusión coronaria aguda.

Por otro lado, los beneficios debidos a la recanalización tardía (> 24 horas) de la ARI continúan siendo motivo de controversia y, ciertamente, no pueden explicarse de manera exclusiva sólo por el salvataje miocárdico. (2) La extensión del paradigma de la reperfusión precoz, también conocida como “hipótesis de la arteria permeable”, se enfrentó al concepto de que la preservación miocárdica temprana dependiente del tiempo constituye el único mecanismo que explica los beneficios potenciales de la reperfusión miocárdica. (6) Esta hipótesis deriva de datos observacionales y experimentales que sugieren que

existen mecanismos independientes del tiempo que pueden extender los efectos beneficiosos de la reperfusión más allá de la fase aguda. Algunos de los mecanismos principales que tradicionalmente se invocan para explicar estos beneficios son la preservación del miocardio hibernado, la prevención de la remodelación ventricular, la estabilización de la actividad eléctrica y la mejoría del flujo colateral a las áreas no infartadas. (4)

## PRESERVACIÓN DEL MIOCARDIO HIBERNADO

Frecuentemente, en las horas o días previos al accidente de placa que deriva en la trombosis oclusiva permanente se producen episodios de oclusión intermitente y reperfusión espontánea. Esto lleva al fenómeno de preconditionamiento isquémico, lo cual, junto con el reclutamiento de circulación colateral a la zona isquémica, previene la necrosis completa en la zona de miocardio en riesgo de una arteria ocluida. (4) Este tejido viable, hipoperfundido y con deterioro funcional reversible (hibernado) podría extender la ventana de tiempo para lograr el beneficio con la reperfusión tardía y la mejoría de la función ventricular.

## PREVENCIÓN DE LA REMODELACIÓN VENTRICULAR INADECUADA

La isquemia aguda persistente secundaria a la oclusión coronaria lleva a la disfunción contráctil, con daño miocárdico irreversible y pérdida de viabilidad. La hipercinesia y la hipertrofia del miocardio no infartado constituyen los mecanismos compensatorios precoces y tardíos, respectivamente, frente al proceso de necrosis. Sin embargo, estos mecanismos pueden dar lugar a una remodelación ventricular inadecuada, con expansión de la zona infartada en el período precoz y remodelación global y dilatación progresiva en el período más tardío, hasta varios meses luego del episodio de infarto agudo. (7)

Aunque los mecanismos subyacentes no se han dilucidado por completo, varios estudios han demostrado que la reperfusión tardía puede prevenir la remodelación ventricular inadecuada. Esto puede depender de la mejor y más rápida cicatrización que resultaría del aumento de in flujo de células inflamatorias a través de la arteria permeable, acompañado

<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Director Médico del IMECC (Instituto de Medicina y Cirugía Cardiovascular); Jefe de Cardiología, Sanatorio Franchin

por proliferación de fibroblastos, deposición de colágeno y rigidez del segmento infartado. (4) La reperfusión tardía puede dar por resultado mayor engrosamiento y rigidez del tejido infartado cicatrizal, lo cual se correlacionaría con el hecho de que la formación de un aneurisma es menos común en pacientes con arteria permeable o flujo colateral adecuado. (4)

#### ESTABILIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA

La sensibilidad autonómica, los potenciales ventriculares tardíos, la taquicardia ventricular sostenida inducible y la variabilidad de la frecuencia cardíaca han demostrado que son predictores de arritmias ventriculares graves después del IAM. En este sentido, se ha postulado que la reperfusión tardía tiene un efecto beneficioso sobre estos marcadores y disminuye la incidencia de muerte súbita. (4) Es así como Mortara y colaboradores (8) demostraron que la permeabilidad de la ARI se correlaciona con mayor sensibilidad barorrefleja como marcador de un incremento de la actividad vagal y, por otro lado, Hermosillo y colaboradores (9) comunicaron que los pacientes con oclusión persistente de la ARI tenían mayor incidencia de potenciales ventriculares tardíos.

#### MEJORÍA DEL FLUJO COLATERAL A LAS ZONAS NO INFARTADAS

La reperfusión de la ARI puede mejorar la capacidad de flujo colateral a otros territorios remotos ante la eventualidad de episodios futuros de infarto, lo cual podría constituir un beneficio esencial de la recanalización tardía. No obstante, se ha argumentado que el flujo colateral disminuye y hasta podría desaparecer luego de la reapertura de una arteria ocluida, dado que la reoclusión de dicha arteria puede provocar síntomas clínicos, incluso un infarto en dicho territorio. Werner y colaboradores (10) mostraron que luego de la recanalización de una arteria ocluida se produce una reducción significativa de hasta el 50% del flujo colateral basal y el mecanismo postulado para este efecto paradójico sería la embolización del lecho colateral durante la angioplastia tardía. (4)

#### ESTUDIOS CLÍNICOS DE REPERFUSIÓN TARDÍA

El estudio TOMIIS (Total Occlusion Post-Myocardial Infarction Intervention Study) fue un ensayo prospectivo, aleatorizado, que evaluó los efectos de la ATC tardía (< 6 semanas) sobre la fracción de eyección (Fey) de reposo en 44 pacientes con oclusión persistente de la ARI. (11) El análisis secundario mostró que la mejoría de la Fey fue significativamente mayor en pacientes con ARI permeable (+9,4%) que en aquellos en los que la arteria estaba ocluida (+1,6%), con la limitación de una tasa baja de permeabilidad en el grupo con ATC (28% de falla primaria por imposibilidad de cruzar la lesión o disección amplia limitante

del flujo y 40% de reoclusión a los 4 meses de la ATC exitosa).

Horie y colaboradores (12) estudiaron 83 pacientes con IAM anterior tipo Q, aleatorizados > 24 horas del comienzo del infarto a ATC (n = 44) o tratamiento médico (TM) (n = 39). La ATC alcanzó reperfusión exitosa en el 93% y la reestenosis angiográfica fue del 27% a los 6 meses. Se demostró mejoría de la función ventricular y menor incidencia de eventos en el grupo intervenido a los 5 años de seguimiento.

El estudio DECOPI (DEobstruction COronaire in Post-Infarction Trial) incluyó 212 pacientes con ARI ocluida 2-15 días después del IAM, aleatorizados a ATC o TM. (13) La mayor parte de los pacientes tenían enfermedad de un solo vaso y el éxito angiográfico (con criterio laxo de obtención de flujo TIMI  $\geq$  2) fue del 86,9%. A los 6 meses, la Fey fue el 5% mayor en el grupo ATC (p = 0,013), mientras que la permeabilidad y la reestenosis fueron del 82,8% y del 49,4%, respectivamente. En el seguimiento medio de 34 meses no hubo diferencias en la evolución clínica (punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto no fatal o taquiarritmias ventriculares: 8,7% en grupo ATC *versus* 7,3% en TM, p = 0,68). La incidencia de reinternaciones por IC también fue similar, aunque el costo global fue mayor para el grupo ATC.

En contraste con los estudios anteriores, el ensayo TOAT (The Open Artery Trial) mostró efectos adversos sobre la remodelación ventricular: (14) 66 pacientes asintomáticos con infarto anterior tipo Q reciente fueron aleatorizados a intervención (n = 32) o TM (n = 34). La ATC tardía (26  $\pm$  18 días posIAM) fue exitosa en el 94% aunque tuvo incremento significativamente mayor de los volúmenes ventriculares que el TM a los 12 meses. La reoclusión angiográfica fue del 9,4% al año y la reestenosis fue del 18,5%, con un 44% de aumento del riesgo de evento adverso en el grupo ATC.

En consecuencia, aunque los datos observacionales sugieren que podría existir un lugar para la intervención tardía, los resultados de los estudios aleatorizados son inconsistentes, no concluyentes y no demostraron beneficios a largo plazo.

#### LA HIPÓTESIS DE LA ARTERIA PERMEABLE TARDÍA: METAANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

En el presente número de la *Revista Argentina de Cardiología*, Mariani y colaboradores publican un metaanálisis para evaluar los efectos de la reperfusión tardía en el IAM sobre la morbilidad y la función ventricular. (15) Se incluyeron estudios clínicos prospectivos, controlados y aleatorizados que compararon la ATC tardía (> 12 horas del comienzo de los síntomas) con el tratamiento médico conservador en pacientes con ARI ocluida. Los puntos finales primarios evaluados fueron la mortalidad total y cardiovascular y los secundarios, la incidencia de IAM, internación por insuficiencia cardíaca (IC), requeri-

miento de revascularización, cambios en la Fey y los volúmenes de fin de sístole y fin de diástole del ventrículo izquierdo. Además de los resultados antes mencionados, el metaanálisis incorpora los datos del OAT (Occluded Artery Trial), uno de los ensayos prospectivos aleatorizados más recientes y el de mayores dimensiones. (16)

En este estudio, 2.166 pacientes estables con oclusión de la ARI entre 3 y 28 días posIAM y que cumplieron criterios de alto riesgo (Fey < 50% u oclusión proximal) fueron asignados en forma aleatoria a realizar ATC con *stent* y TM óptimo (n = 1.082) o TM óptimo aislado (n = 1.084). No hubo diferencias en la incidencia acumulativa de evento primario a los 4 años (muerte, reinfarto o IC: 17,2% *versus* 15,6%, respectivamente, HR 1,16, IC 95% 0,92-1,45, p = 0,2). No se encontró interacción entre los efectos del tratamiento y el análisis de subgrupo (edad, sexo, grupo étnico, ARI, Fey, diabetes, clase de Killip y tiempo desde el IAM a la aleatorización).

El metaanálisis de Mariani y colaboradores presenta tres aspectos metodológicos destacables:

- 1) Se evaluó la presencia de sesgo de publicación mediante el uso del *funnel plot* y la prueba de Egger.
- 2) Se utilizó la prueba Q de Cochran (valor de p < 0,1) para indicar la presencia de heterogeneidad significativa, mientras que se evaluó la inconsistencia mediante el cálculo del I<sup>2</sup>, que estima el porcentaje de la variación total entre estudios debida a heterogeneidad y no sólo al azar.
- 3) Los estudios fueron agrupados de acuerdo con un puntaje de calidad y se repitieron los análisis en los grupos para investigar posibles orígenes de heterogeneidad e inconsistencia de los resultados.

Con respecto a los resultados del metaanálisis, ocho estudios cumplieron los criterios de inclusión, que involucraron 2.972 pacientes con un intervalo entre el IAM y la ATC de 25 horas a 26,3 días (mediana: 8,3 días). Si bien globalmente se detectó una tendencia a la reducción del riesgo de muerte (RR 0,73, IC 95% 0,46-1,16), al incremento del riesgo de IAM ((RR 1,15; IC 95% 0,76-1,72) y a la reducción de las internaciones por IC, la evaluación de los datos según la calidad de los estudios, demostró que el beneficio sobre la mortalidad se concentraba en el ensayos de menor calidad (RR 0,5; IC 95% 0,25-0,99), mientras que no existió tal beneficio en los de mayor calidad (RR 0,89; IC 95% 0,53-1,51). Sobre la base de estos datos, los autores concluyen que la ATC tardía no aporta beneficios en términos de morbimortalidad y que, probablemente, los resultados positivos de los estudios iniciales más pequeños pueden atribuirse a sesgo de publicación o inconsistencias en el diseño.

En contraste con los resultados de Mariani y colaboradores, Abbate y colaboradores publicaron recientemente un metaanálisis de 10 estudios que incluyeron 3.560 pacientes aleatorizados a ATC o TM a una mediana de tiempo de 12 días posIAM y con seguimiento de 2,8 años. (18) Encontraron una reducción

significativa de la mortalidad en el grupo ATC (6,3% *versus* 8,4%, OR 0,49; IC 95% 0,26-0,94, p = 0,03). Estos resultados se asociaron con efecto favorable sobre la remodelación ventricular y mejoría de la Fey. (18) Cabe destacar que ambos metaanálisis evaluaron ensayos con importantes diferencias en los criterios de inclusión: en el trabajo de Abbate y colaboradores, (18) los estudios que incluyeron pacientes con lesión grave pero sin oclusión completa de la ARI demostraron un beneficio mayor de la ATC en términos de reducción de la mortalidad (p = 0,015) y, por otro lado, aquellos que enrolaron pacientes con isquemia inducible o que no consideraron la evidencia de isquemia como criterio de exclusión (19) mostraron un beneficio significativamente mayor de la ATC sobre la Fey (p = 0,027).

### SELECCIÓN DE LOS ENSAYOS Y SESGO DE PUBLICACIÓN

Los dos principales problemas metodológicos de los metaanálisis son la posible heterogeneidad de los estudios clínicos evaluados y el denominado sesgo de publicación. En teoría, la suma de datos de múltiples ensayos clínicos debería potenciar la precisión y la exactitud de cualquier resultado agregado. No obstante, combinar datos implica presuponer que las diferencias entre estudios se deben al azar, cuando en realidad existen otros factores, como diferencias en las poblaciones, en la definición y la medición de las variables estudiadas y en el diseño del estudio y su calidad metodológica general. (17) En este sentido, la utilización de la prueba de Cochran en el estudio de Mariani y colaboradores (15) reveló que no hubo heterogeneidad significativa en cuanto a los puntos finales de mortalidad, riesgo de reinfarto y reinternación por IC. Sólo la necesidad de nueva revascularización mostró una reducción significativa en el grupo ATC.

Por otro lado, es conocido que muchos ensayos clínicos terminados no llegan a publicarse, fundamentalmente cuando su resultado es negativo, es decir, cuando no se demuestran diferencias significativas entre los grupos comparados. La posibilidad de la existencia de este sesgo de publicación puede examinarse con el método conocido como el *gráfico en embudo* (*funnel plot*). Este método parte del supuesto de que los ensayos con mayor probabilidad de no publicarse serían los que no muestren diferencias (ensayos negativos), sobre todo si fueran de pequeñas dimensiones. A la inversa, por sesgo de publicación, tenderían a publicarse los estudios pequeños que mostraran resultados positivos (aunque por sus dimensiones tengan mayor posibilidad de deberse al azar). (17)

En principio, los diferentes estudios clínicos sobre un mismo tema deberán producir unas diferencias estimadas (cocientes de riesgos relativos) para cada estudio que se agruparían alrededor de un estimador central de manera que, en su representación gráfica,

la nube de puntos se distribuiría en forma de embudo al revés (con la base hacia abajo). Si existiera sesgo de publicación (en el sentido de incrementar el peso de la influencia de los estudios pequeños con resultados favorables), la nube de puntos resultaría deformada y el embudo perdería su simetría, como parece observarse en la Figura 3 del metaanálisis de Mariani y colaboradores, (15) donde el equivalente gráfico representa la magnitud del efecto (en este caso logaritmo neperiano del *odds ratio*) frente a una medida de tamaño como es el error estándar.

Por otro lado, el análisis de sensibilidad realizado por los autores (15) con exclusión de los resultados del estudio de mayores dimensiones (OAT) dio por resultado una reducción significativa del riesgo de muerte sin efecto sobre el reinfarto, lo cual refuerza la impresión del sesgo de publicación de los estudios pequeños con resultados positivos. (15)

### CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Aunque el tratamiento de reperfusión farmacológica o mecánica ha demostrado un efecto beneficioso indudable cuando se realiza en las primeras horas del IAM con supradesnivel del ST, el papel de la apertura más tardía de la arteria responsable (“hipótesis de la arteria permeable”) todavía no se ha aclarado en cuanto a su relevancia clínica. Si bien la presencia de una ARI permeable aún en la fase tardía podría llevar a una reducción de la remodelación ventricular izquierda inadecuada y mayor estabilidad eléctrica, no se ha demostrado definitivamente que estos efectos fisiopatológicos se traduzcan en un impacto clínico importante en cuanto a la mejoría del pronóstico alejado.

En la práctica clínica habitual, la decisión de realizar angioplastia tardía de una arteria ocluida está impulsada por la existencia de viabilidad o isquemia en el miocardio subyacente. (4) En este sentido, el artículo de Mariani y colaboradores constituye, en mi conocimiento, uno de los metaanálisis más actualizados que incluye los estudios más recientes y con la metodología adecuada para sustentar las conclusiones de los autores. Como ya se ha comentado, las diferencias con los resultados de Abbate y colaboradores (18) podrían explicarse por la heterogeneidad de los estudios analizados. En este contexto, los resultados más favorables sobre la Fey en los pacientes isquémicos incluidos en el metaanálisis de Abbate darían el sustento conceptual a nuestra conducta habitual en la práctica diaria.

En mi opinión, el tema plantea varios aspectos para considerar frente a la decisión de realizar ATC de la ARI en la fase tardía. En primer lugar, si existe miocardio viable, la restauración del flujo anterógrado debería intentarse frente a la ausencia de circulación colateral adecuada, debido al hecho de que no existen datos concluyentes en la literatura para establecer que el flujo anterógrado de la ARI permeable tenga un efecto más favorable sobre el pronóstico que el llenado

retrógrado a través de la circulación colateral funcionalmente adecuada.

Por otro lado, el intento de ATC en arterias con oclusiones crónicas conlleva una alta incidencia de falla primaria y reoclusión y, además, ante la inmediata reducción de una importante fracción del flujo colateral luego de la recanalización, el miocardio distal a la arteria permeabilizada no necesariamente estaría protegido por el reclutamiento de colaterales ante eventos isquémicos futuros. En consecuencia, las evidencias en el momento actual indicarían que la angioplastia en la fase tardía del IAM debería reservarse para aquellos pacientes con viabilidad y manifestaciones clínicas de isquemia espontánea o provocada en el territorio de la arteria responsable. (20)

Finalmente, debería ponerse en perspectiva la necesidad de futuras investigaciones en pacientes de alto riesgo y gran extensión de territorio comprometido, así como la posibilidad de que los avances técnicos y médicos en cardiología intervencionista que permitan reducir la reoclusión y la embolización distal puedan aportar la evidencia suficiente como para extender el paradigma de la “hipótesis de la arteria permeable” mediante la utilización de la ATC tardía.

### BIBLIOGRAFÍA

- Zarrabi A, Eftekhari H; Casscells SW, Madrid M. The Open-Artery Hypothesis Revisited. *Texas Heart Institute Journal* 2006;33:345-52.
- Abbate A, Biondi-Zoccai GGL, Baldi A, Trani C, Biasucci LM, Vetovec G. The “Open-Artery Hypothesis”: New Clinical and Pathophysiologic Insights. *Cardiology* 2003;100:196-206.
- Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytics Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-22.
- Brueck M, Bandorsky D, Kramer W, Vogt PR, Heidt MC. The Late Open Infarct-related Artery Hypothesis: Evidence-based Medicine or Not? *Clin Cardiol* 2007;30:541-5.
- Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989;79:441-4.
- Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium: The open artery hypothesis. *Circulation* 1993;88:2426-36.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
- Mortara A, Specchia G, La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Patency of infarct related artery. Effects of restoration of antegrade flow on vagal reflexes. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial infarction) Investigators. *Circulation* 1996; 93:1114-22.
- Hermosillo AG, Dorado M, Casanova JM, Ponce de Leon S, Cossio J, et al. Influence of infarct-related artery patency on the indexes of parasympathetic activity and prevalence of late potentials in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:695-706.
- Werner GS, Richartz BM, Gastmann O, Ferrari M, Figulla HR. Immediate changes of collateral function after successful recanalization of chronic total coronary occlusions. *Circulation* 2000; 102:2959-65.

11. Dzavik V, Beanlands DS, Davies RF, Leddy D, Marquis JF, Teo KK. Effects of late percutaneous transluminal coronary angioplasty of an occluded infarct-related coronary artery on left ventricular function in patients with a recent (<6 weeks) Q-wave acute myocardial infarction (Total Occlusion Post-Myocardial Infarction Intervention Study -TOMIIS- a pilot study). *Am J Cardiol* 1994; 73:856-61.
12. Horie H, Takahashi M, Minai K, Izumi M, Takaoka A, Nozawa M. Long-term beneficial effect of late reperfusion for acute anterior myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1998;98:2377-82.
13. Steg PG, Thuaiere C, Himbert D, Carrié D, Champagne S, Coisne D, et al. DECOPI Investigators. DECOPI (DEsobstruction COronaire en Post-Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty alter acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25:2187-94.
14. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late intervention alter anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of late Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:869-76.
15. Mariani JA, Cohen Arazi H, Tajer CD. Efectos de la reperusión tardía en el infarto sobre la morbimortalidad y la función ventricular izquierda: metaanálisis de estudios aleatorizados. *Rev Argent Cardiol* 2008;76:11-9.
16. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al, for the Occluded Artery Trial Investigators. Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.
17. Laporte JR. Metaanálisis de ensayos clínicos. En: Laporte J-R. Principios básicos de investigación clínica. AstraZeneca; 2002. p. 79-92.
18. Abbate A, Biondi-Zoccai GGL, Appleton DL, Erne P, Schoenenberger AW, Lipinski MJ, et al. Survival and Cardiac Remodeling Benefits in Patients Undergoing Late Percutaneous Coronary Intervention of the Infarct-Related Artery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:956-64.
19. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction. The SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1985-91.
20. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 focused update of the 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. *J Am Coll Cardiol* 2008;51.172-209.