



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**ESTUDIO HEMODINÁMICO DE  
DIFERENTES TÉCNICAS DE  
TRATAMIENTO DE BIFURCACIONES  
CORONARIAS: MODELO  
EXPERIMENTAL Y MATEMÁTICO**

**JOSÉ ANTONIO FERNÁNDEZ DÍAZ**

**MADRID 2016**

PROF. DR. D. LUIS ALONSO-PULPÓN RIVERA, PROFESOR  
ASOCIADO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE  
MADRID.

CERTIFICO:

Que D. JOSÉ ANTONIO FERNÁNDEZ DÍAZ, licenciada en  
Medicina y especialista en Cardiología, ha realizado en el  
Hospital  
Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid, y bajo mi dirección,  
el  
trabajo titulado:

“ESTUDIO HEMODINÁMICO DE DIFERENTES TÉCNICAS DE  
TRATAMIENTO DE BIFURCACIONES CORONARIAS:  
MODELO EXPERIMENTAL Y MATEMÁTICO”.

Este trabajo reúne, a mi juicio, los requisitos exigibles para ser  
presentados como TESIS para optar al grado de Doctor en  
Medicina

Y para que conste, firmo el presente en Madrid, a veinte de  
octubre de dos mil dieciséis

## **AGRADECIMIENTOS**

- Al Dr. Javier Goicolea Ruigómez por su dedicación y el apoyo prestado en la elaboración de esta tesis, por su ayuda desinteresada y su constante asesoramiento. Sin él no habría sido posible la realización de este trabajo.
- Al Dr. Luis Alonso Pulpón por la dirección de esta tesis, por su ayuda y por haberme animado en todo momento, por su tiempo y sus consejos.
- A Javier García y todo el departamento de fluidodinámica de la Escuela de Ingenieros Industriales de la Universidad Politécnica de Madrid sin los cuales no podría haber realizado este trabajo.
- A mi familia y en especial a mi mujer María Jesús, que han tenido la generosidad de permitirme el tiempo necesario para poder realizar esta tesis.

# ÍNDICE

- I. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA
  1. Introducción
  2. Definición y clasificación de bifurcaciones coronarias
  3. Relación entre la morfología de la bifurcación, el flujo y la masa de miocardio
  4. Características de la enfermedad aterosclerótica en las bifurcaciones
  5. Valoración de las bifurcaciones coronarias
  6. Dos opciones principales en el tratamiento: uno o dos *stents*
  7. *Stent* provisional
  8. Técnicas con dos *stents*
  9. Una bifurcación especial: el tronco coronario
  10. Estudios de fluidodinámica
  11. Estudios de fluidodinámica en angioplastias de bifurcaciones coronarias
  
- II. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN
  
- III. MATERIAL Y MÉTODOS
  1. Definiciones
  2. Modelo experimental
  3. Modelo matemático
  
- IV. RESULTADOS
  1. Comparación del modelo matemático y del experimental
  2. Comparación entre las diferentes técnicas y angulaciones
  
- V. DISCUSIÓN
  
- VI. CONCLUSIONES
  
- VII. BIBLIOGRAFÍA

## I. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

### 1. Introducción

El tratamiento mediante intervencionismo coronario de la cardiopatía isquémica ha evolucionado enormemente en los últimos años gracias al rápido desarrollo de nuevos dispositivos y técnicas. Debido a los buenos resultados del intervencionismo coronario en estudios recientes en los diversos tipos de pacientes con coronariopatía, el diagnóstico y el tratamiento mediante cateterismo coronario se están utilizando en un mayor número de pacientes, de forma más precoz y se están ampliando sus indicaciones.

Sin embargo, todavía existen grupos de pacientes en los que el tratamiento mediante angioplastia supone un reto, y la estrategia y las técnicas más adecuadas no están claramente definidas. Este es el caso de las lesiones ateroscleróticas coronarias que afectan a bifurcaciones<sup>1 2</sup>. Existen varias clasificaciones de este tipo de lesiones<sup>3 4</sup> y diferentes técnicas de tratamiento<sup>5 6 7 8</sup> propuestas mediante implantación de *stents* (dispositivos metálicos intracoronarios), aunque todas ellas presentan resultados a medio y largo plazo subóptimos<sup>9 10</sup>. Habitualmente el tratamiento de la bifurcación implica la deformación (intencionada) de un *stent* implantado en la rama principal o la superposición de dos *stents* orientados hacia cada una de las ramas con distintas configuraciones.

No solo la implantación de *stents* en estas lesiones supone un reto técnico, sino que los resultados son también peores tanto por el desarrollo de reestenosis como por la posibilidad de que ocurra una oclusión trombótica aguda<sup>11 12 13 14</sup>, evento este último íntimamente ligado a las características del movimiento del

fluido en la bifurcación, en particular a la distribución de velocidades y vorticidad y a la posible turbulencia incipiente.

Existen pocos datos en la literatura científica sobre la geometría<sup>15 16</sup> y aún menos sobre la fluidodinámica<sup>17 18 19 20 21</sup> de las lesiones en bifurcaciones coronarias. Aunque existen modelos *in vitro* anatómicos de las diferentes técnicas del tratamiento mediante implantación de *stents*, se desconoce, en gran medida, cómo afectan las diferentes técnicas al flujo sanguíneo en la zona donde se han implantado *stents*. Por lo tanto, es de gran importancia desarrollar un método que permita estudiar cuál de las distintas configuraciones existentes, algunas esbozadas en la **Figura 3**, es superior desde el punto de vista hemodinámico.

## **2. Definición y clasificación de bifurcaciones coronarias**

Se calcula que las lesiones de bifurcación coronaria afectan al 15-20 % de las intervenciones percutáneas. La definición de lesión en bifurcación coronaria se basa en el criterio subjetivo del hemodinamista que considera el vaso secundario afectado de suficiente entidad como para que su pérdida tenga relevancia clínica. Una definición más objetiva de lesión en bifurcación coronaria es difícil de desarrollar.

En la práctica habitual, se considera lesión en bifurcación a aquellas lesiones coronarias que involucran a otra rama secundaria de al menos 2 mm de diámetro. Sin embargo, esto no puede generalizarse, puesto que determinar la importancia que tiene una rama secundaria en función de su diámetro de referencia puede ser engañoso.

Otra forma más correcta de valorar las lesiones sería considerar lesión en bifurcación a aquella estenosis en el vaso principal de al menos el 50 % de su diámetro y en la que existe una rama lateral que condicione la estrategia de

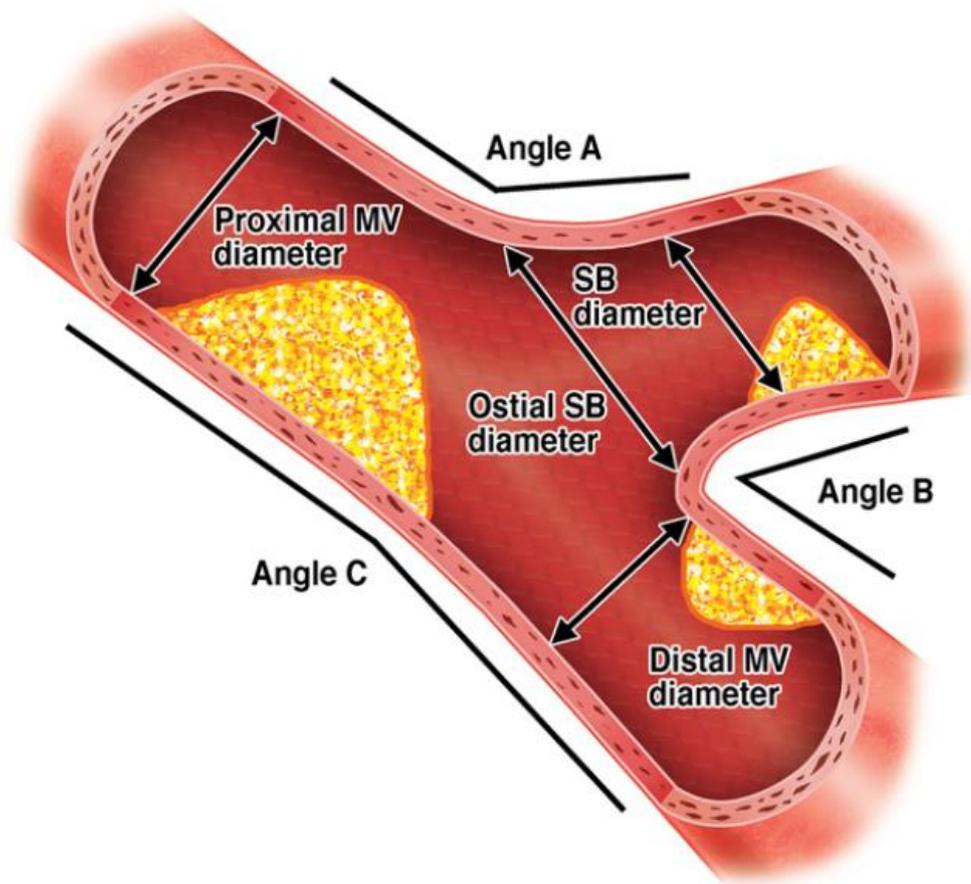
tratamiento y cuya oclusión tras la angioplastia en el vaso principal podría tener repercusión clínica en el paciente.

Algunos autores denominan verdaderas bifurcaciones a aquellas que presentan una estenosis mayor del 50 % tanto en el vaso principal como en el origen de la rama secundaria; y falsas bifurcaciones a aquellas que presentan una lesión en el vaso principal sin afectación significativa del origen de la rama secundaria.

En cualquier caso, durante la fase diagnóstica debe estudiarse con precisión la bifurcación enferma mediante varias proyecciones antes de definir la estrategia óptima de tratamiento. Esto es imprescindible ya que la rama secundaria puede quedar oculta tras el vaso principal o solapada por otras ramas. Es importante reseñar que muchos casos que inicialmente se consideran falsas bifurcaciones se convierten en verdaderas durante el procedimiento de angioplastia, debido, entre otros factores, a la redistribución axial o circunferencial de la placa (fenómeno del quitanieves o *snow plow effect*).

Multitud de variables influyen en el abordaje y el resultado de una lesión en bifurcación. Entre ellas destacan la localización, la severidad y longitud de las lesiones, los diámetros del vaso principal y de la rama secundaria, la distribución de la placa en el vaso principal con respecto al origen de la rama secundaria y viceversa, la carga de placa, el grado de calcificación de las lesiones y el ángulo existente entre el vaso principal y el secundario. Además, las lesiones que afectan al tronco común izquierdo o involucran una trifurcación coronaria implican mayor complejidad a la hora de decidir alternativas terapéuticas.

La bifurcación coronaria está compuesta de tres elementos y tres ángulos (Figura 1).



**Figura 1.** Elementos de una bifurcación. (MV= Vaso principal, SB= Vaso secundario)<sup>22</sup>

Según los grados del ángulo B, las bifurcaciones se pueden dividir en tipo V (ángulo  $<70^\circ$ ), o tipo T (ángulo  $>70^\circ$ ). La angulación tiene importancia en la selección de la estrategia de tratamiento como veremos más adelante.

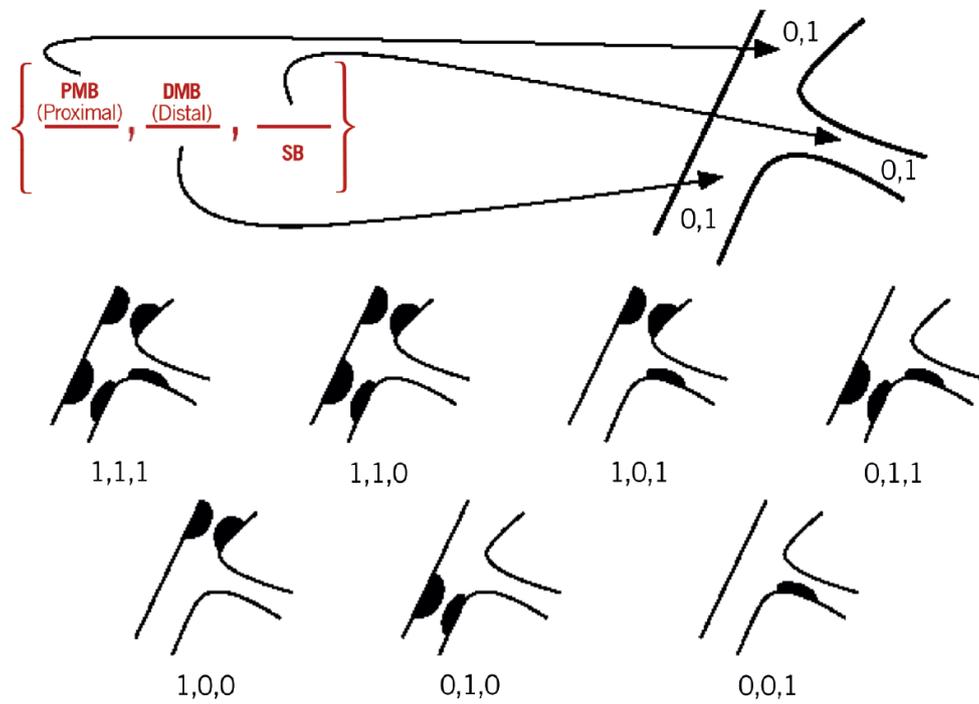
Respecto a la clasificación de las lesiones coronarias, han existido varias de estas clasificaciones en la literatura pero sin una aceptación amplia. Todas tienen

el mismo problema: son complejas, difíciles de memorizar y no tienen en cuenta las modificaciones que se van produciendo a medida que se realiza el tratamiento de la bifurcación. La mayoría de las clasificaciones se centran en la morfología y distribución de la placa en cada componente de la bifurcación y en el ángulo existente entre el vaso principal y la rama secundaria.

Desde hace varios años se viene utilizando de forma generalizada la clasificación desarrollada por el equipo del Dr. Medina, fundamentalmente debido a su sencillez y a la universalidad de su aplicación independientemente de la anatomía de la bifurcación<sup>23</sup> (**Figura 2**). Se trata de una nueva clasificación binaria sencilla, intuitiva y fácil de recordar que codifica secuencialmente la presencia (1) o ausencia (0) de lesión en cada uno de los componentes de la bifurcación: vaso principal proximal al origen de la rama secundaria, vaso principal distal al origen de la rama secundaria y origen de la rama secundaria. Así una bifurcación coronaria tipo (1,0,1) presenta lesión en el vaso principal proximal a la rama secundaria y en el origen de la rama secundaria, y una bifurcación tipo (0,1,0) presenta lesión aislada del vaso principal distal al origen de la rama secundaria, como es el caso de la lesión ostial de la descendente anterior. Por su facilidad de uso y su simplicidad, esta clasificación se ha impuesto y generalizado en el mundo de la cardiología intervencionista, siendo aceptada por la gran mayoría de los grupos. Muy recientemente, el Club Europeo de Bifurcaciones ha propuesto un consenso sobre la nomenclatura de las bifurcaciones basándose en esta clasificación<sup>3</sup>.

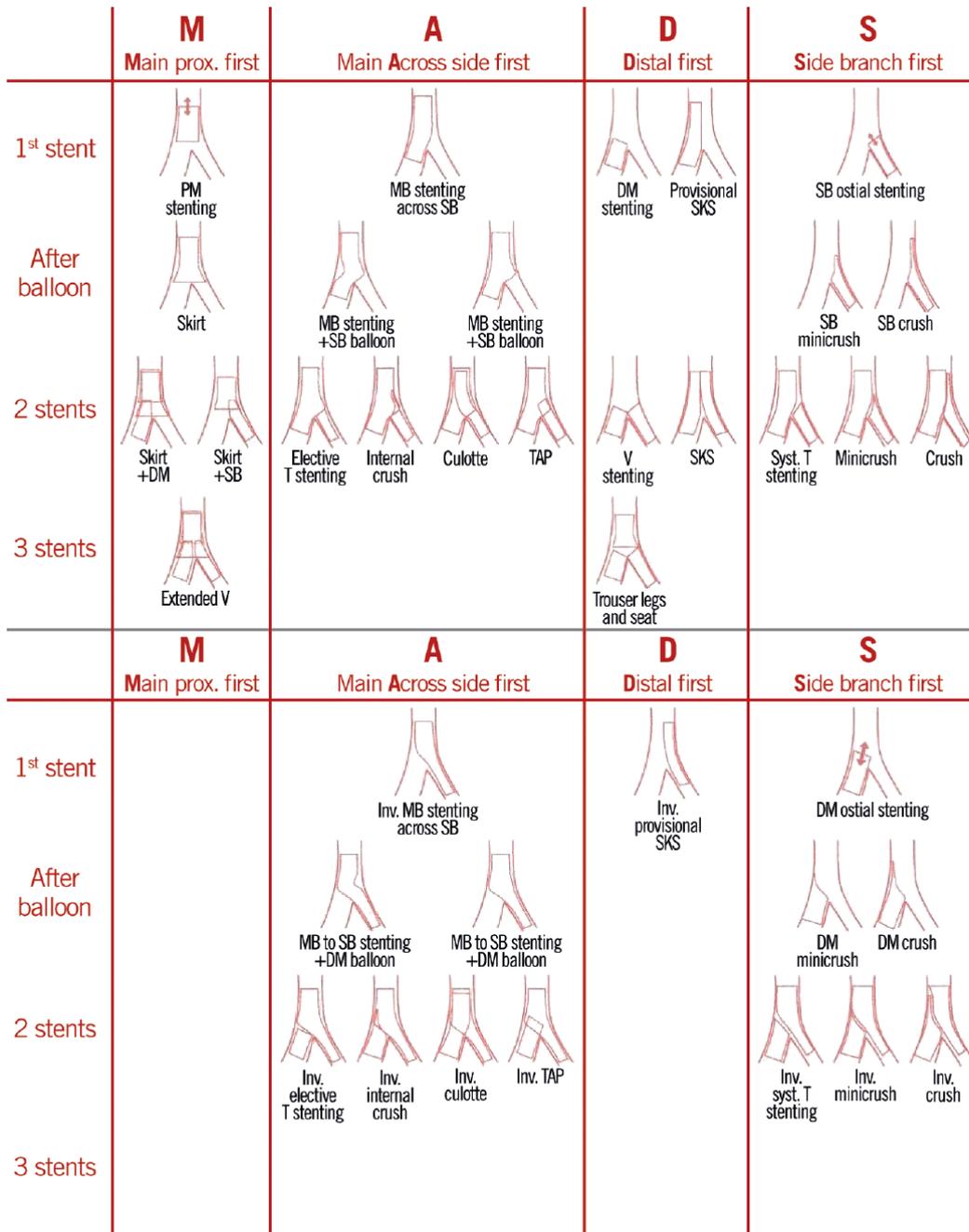
Con respecto a las clasificaciones previas, esta última facilita la descripción de la anatomía de las bifurcaciones, lo que tiene implicaciones técnicas y estratégicas a la hora de afrontar el tratamiento percutáneo y valorar su resultado. Asimismo, facilita la inclusión de parámetros descriptivos en las bases de datos que analizan los resultados del tratamiento percutáneo de las bifurcaciones y permite, a su vez,

una unificación del lenguaje a la hora de comparar diferentes series y distintas estrategias de tratamiento.



**Figura 2.** Clasificación Medina para bifurcaciones coronarias. Es un sistema binario en el que 0 indica no afectación significativa y 1 afectación significativa. Se evalúan la porción proximal del vaso principal, la porción distal del vaso principal y la bifurcación; por este orden<sup>4</sup>

El manejo del tratamiento de las bifurcaciones es complejo y no existe un consenso al respecto debido a la variedad anatómica de las lesiones y a la diversidad de técnicas utilizadas. Existe también una clasificación ampliamente difundida de las diferentes técnicas conocidas de bifurcaciones coronarias (**Figura 3**)<sup>3</sup>.

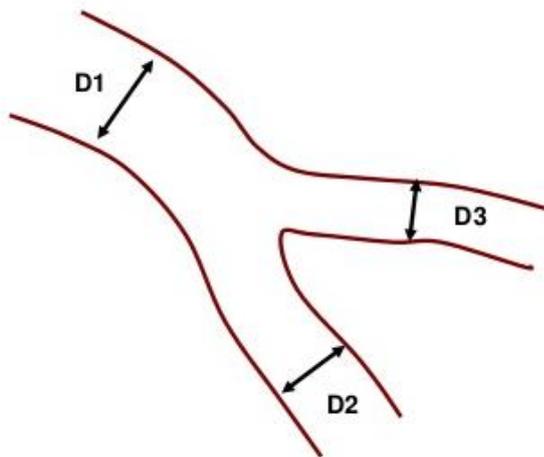


**Figura 3.** Clasificación MADS. Es una sistematización de las diferentes opciones terapéuticas en bifurcaciones coronarias<sup>1</sup>

Independientemente de la técnica utilizada, existen tres puntos que siempre hay que tener en cuenta a la hora de evaluar una bifurcación coronaria:

- El tamaño y la longitud del vaso secundario estimados visualmente son una buena aproximación del miocardio en riesgo en caso de cierre del vaso<sup>24 25</sup>.

- Independientemente del tamaño de los vasos, es conveniente proteger la rama secundaria con una segunda guía de angioplastia antes de tratar el vaso principal si el vaso secundario se considera de suficiente entidad.
- Existe una relación conocida y previsible entre los diámetros de los elementos que componen la bifurcación. Este conocimiento es útil a la hora de elegir el diámetro de los *stents*, especialmente cuando por la morfología de las lesiones es difícil evaluar directamente el diámetro de los vasos. Existen dos sistemas principales. El más conocido es la ley de Finet-Murray<sup>26</sup>, que puede expresarse en esta fórmula:  $D1 = 0.678 \times (D2 + D3)$  (**Figura 4**). El otro sistema es la relación Huo-Kassab<sup>24</sup> <sup>27</sup>, que se explica en la tabla 1.



**Figura 4.** Esquema de una bifurcación coronaria y sus elementos

Diámetro de rama lateral (mm)	Diámetro de rama distal (D2)							
	2.25	2.50	2.75	3.00	3.25	3.50	3.75	4.00
2.25	3.03	3.20	3.39	3.58	3.78	3.99	4.20	4.42
	$\Delta=0.78$	$\Delta=0.70$	$\Delta=0.64$	$\Delta=0.58$	$\Delta=0.53$	$\Delta=0.49$	$\Delta=0.45$	$\Delta=0.4$
2.50		3.36	3.54	3.72	3.91	4.11	4.32	4.53
		$\Delta=0.86$	$\Delta=0.79$	$\Delta=0.72$	$\Delta=0.66$	$\Delta=0.61$	$\Delta=0.57$	$\Delta=0.5$
2.75			3.70	3.87	4.06	4.25	4.44	4.64
			$\Delta=0.95$	$\Delta=0.87$	$\Delta=0.81$	$\Delta=0.75$	$\Delta=0.69$	$\Delta=0.6$
3.00				4.04	4.21	4.39	4.58	4.77
				$\Delta=1.04$	$\Delta=0.96$	$\Delta=0.89$	$\Delta=0.83$	$\Delta=0.7$
3.25					4.37	4.55	4.73	4.91
					$\Delta=1.12$	$\Delta=1.05$	$\Delta=0.98$	$\Delta=0.9$
3.50						4.71	4.88	5.06
						$\Delta=1.21$	$\Delta=1.13$	$\Delta=1.0$
3.75							5.05	5.22
							$\Delta=1.30$	$\Delta=1.2$
4.00								5.38
								$\Delta=1.3$

**Tabla 1.** Relación Huo-Kassab de bifurcaciones coronarias. En ordenadas, diámetro de rama lateral (D3); en abscisas, diámetro de rama distal (D2); y en los recuadros, diámetro del segmento proximal (D1). En rojo, aparece la diferencia entre la rama proximal y la distal

### 3. Relación entre la morfología de la bifurcación, el flujo y la masa de miocardio

Hace ya 90 años, Murray propuso una ley que relacionaba el diámetro de un vaso con el flujo, asumiendo un flujo laminar y el principio del mínimo energético<sup>28</sup>. El diámetro y el flujo se relacionaban con un coeficiente exponencial de 3 (**Tabla 2**). Cincuenta años después, Uylings matizaba que este coeficiente podía variar de 2,33 a 3,0 dependiendo de si el flujo es turbulento (2,33) o laminar (3,0)<sup>29</sup>. Más recientemente, Kassab ha demostrado teóricamente y experimentalmente que la relación es 7/3 independientemente del tipo de flujo (**Tabla 2**). En cualquier modelo tiene que cumplirse la ley de conservación de masas, es decir, que el flujo de la rama proximal tiene que ser la suma del flujo de las ramas distales. Aplicando este principio, se puede relacionar el diámetro de las ramas con el flujo de las mismas (**Tabla 2**).

Sin embargo, la ley de Murray asumía que el esfuerzo cortante (*shear stress*) es continuo a lo largo del circuito, cosa que no es cierta en los modelos experimentales. De ahí que el coeficiente de 3 no fuera correcto.

Otro modelo que relaciona el diámetro del vaso con el flujo es el modelo de conservación de área. Este es un modelo simplificado que asume que el área de la rama proximal es la suma del área de las ramas distales, cosa que no se cumple en la mayoría de los casos de la vida real.

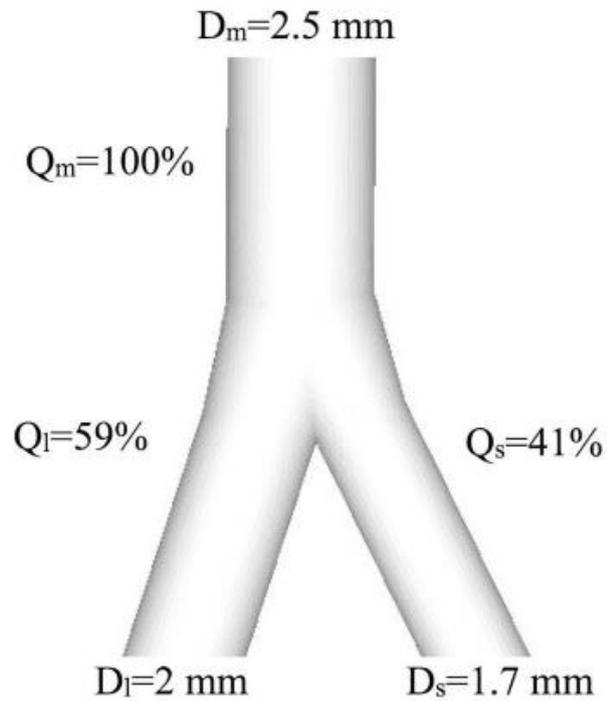
Finalmente, la ley de Finet que se ha comentado anteriormente es un modelo basado exclusivamente en geometría, pero no es válido para relacionar el diámetro con el flujo.

Model	Geometric relation	Flow fraction relations
Murray	$D_m^3 = D_l^3 + D_s^3$	$Q_l/Q_m = (D_l/D_m)^3$ ; $Q_s/Q_m = (D_s/D_m)^3$
Area-preservation	$D_m^2 = D_l^2 + D_s^2$	$Q_l/Q_m = (D_l/D_m)^2$ ; $Q_s/Q_m = (D_s/D_m)^2$
Huo-Kassab (HK)	$D_m^{7/3} = D_l^{7/3} + D_s^{7/3}$	$Q_l/Q_m = (D_l/D_m)^{7/3}$ ; $Q_s/Q_m = (D_s/D_m)^{7/3}$
Finet	$D_m = 0.678(D_l + D_s)$	Not applicable (Online Appendix)

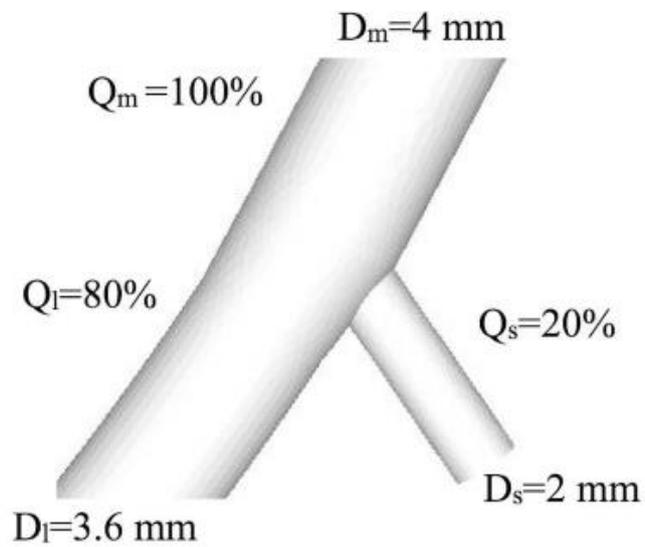
**Tabla 2.** Diferentes modelos y las relaciones geométricas y de flujo entre sus ramas.  $D_m$  y  $Q_m$ = Diámetro y flujo de la porción proximal de rama principal,  $D_l$  y  $Q_l$ =Diámetro y flujo de la porción distal de rama principal,  $D_s$  y  $Q_s$ =Diámetro y flujo de la rama secundaria<sup>30</sup>

Estos modelos tienen implicaciones desde el punto de vista práctico. Como puede verse en la **Figura 5**, la importancia de dos ramas secundarias del mismo diámetro varía según su relación con el tamaño del resto de las ramas. En el modelo A, donde la rama secundaria tiene un diámetro similar a la rama principal, el flujo relativo de la rama es significativo por lo que su pérdida tendría importancia. Sin embargo, en una rama secundaria del mismo diámetro en el modelo B, la pérdida de dicha rama es menos trascendente porque su flujo relativo es menor.

### A. Bifurcation of large daughter diameter ratio



### B. Bifurcation of small daughter diameter ratio



**Figura 5.** Dos modelos de bifurcación y su relación entre diámetros y flujos. En ambos modelos el diámetro de la rama secundaria ( $D_s$ ) es igual, 2 mm.  $D_m$  y  $Q_m$ =Diámetro y flujo de la porción proximal de rama principal,  $D_I$  y  $Q_I$ =Diámetro y flujo de la porción distal de rama principal,  $D_s$  y  $Q_s$ =Diámetro y flujo de la rama secundaria<sup>30</sup>

Aplicando estos modelos al campo de la hemodinámica, se han realizado varios estudios para relacionar el diámetro de las coronarias con la masa miocárdica irrigada por cada rama. Choy y Kassab<sup>25</sup> han propuesto la siguiente relación entre masa (M) y área del vaso (A):  $M \propto A^{4/3}$ ; y entre masa y diámetro del vaso (D):  $M \propto D^{8/3}$ . Basándose en esta escala, también Kassab<sup>24</sup> ha propuesto una relación entre el diámetro de la rama secundaria y la masa de miocardio en riesgo de infarto si se ocluye la rama:  $(\%Infarto = M_s/M_p \times 100 = (D_s/D_p)^{8/3} \times 100)$ ; donde  $M_s$  y  $M_p$  son respectivamente la masa de miocardio que irriga la rama secundaria y la rama principal y  $D_s$  y  $D_p$  son los diámetros de las ramas secundaria y principal. El %Infarto es el porcentaje de miocardio que se infartaría en el caso de oclusión del vaso secundario en relación con el resto del miocardio del corazón.

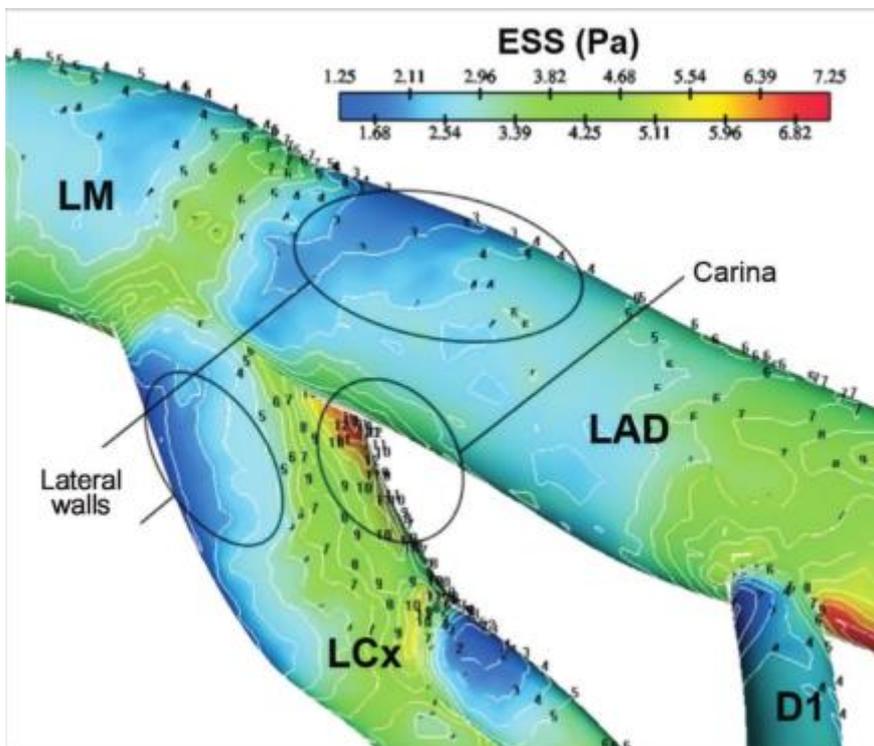
Siguiendo con el modelo de bifurcación que hemos comentado anteriormente, una oclusión de la rama secundaria en el modelo A produciría un infarto relativamente más importante que en el modelo B. Por lo tanto, la cantidad de miocardio infartado depende no solo del diámetro del vaso secundario, sino también de los diámetros de las otras ramas de la bifurcación. En la **Tabla 3** se muestran más ejemplos dependiendo del tamaño de los vasos.

Diameter of main artery (mm)	%Infarct for SB in Fig. 1A	%Infarct for SB in Fig. 1B
5	5.6%	8.7%
4.5	7.5%	12%
4	10%	16%
3.5	15%	23%
3	22%	34%
2.5	36%	55%

**Tabla 3.** Relación entre el tamaño del vaso principal y el tamaño del infarto al cerrarse la rama secundaria (SB) en los dos modelos de bifurcación<sup>30</sup>

#### 4. Característica de la enfermedad aterosclerótica en las bifurcaciones

En diversos estudios se ha comprobado que la enfermedad aterosclerótica en las bifurcaciones se inicia fundamentalmente cerca de los *ostia* de las ramas y en la pared lateral de la bifurcación<sup>31</sup>. Esta distribución tiene su explicación en la distribución regional del flujo en la bifurcación, fundamentalmente dependiente de las áreas de bajo esfuerzo cortante, como explicaremos más adelante (**Figura 6**).



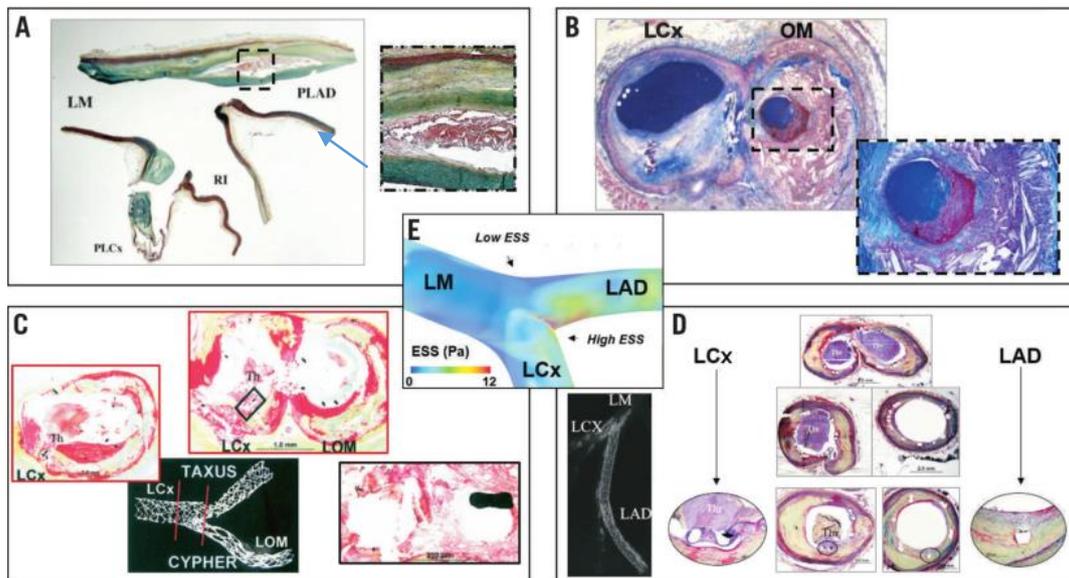
**Figura 6.** Distribución principal de las placas ateroscleróticas en las bifurcaciones. Las zonas laterales de color azul intenso son las zonas de distribución predominante de la aterosclerosis y se corresponden con las zonas de menor esfuerzo cortante (ESS)<sup>32</sup>

Posteriormente la enfermedad puede extenderse a las regiones más externas y afectar a la carina de la bifurcación. Esta interacción entre la aterosclerosis y el flujo se da en ambas direcciones. Es decir, las variaciones de flujo afectan a la distribución de la aterosclerosis y las zonas de aterosclerosis terminan influyendo

en el flujo de la bifurcación. Los otros dos factores que influyen en la distribución de la enfermedad son el diámetro de las ramas y, de manera decisiva, el ángulo de la bifurcación.

Respecto a las bifurcaciones tratadas con *stent*, el patrón de reestenosis es similar al de la aterosclerosis nativa con una localización predominante en las porciones laterales de los vasos<sup>33</sup>.

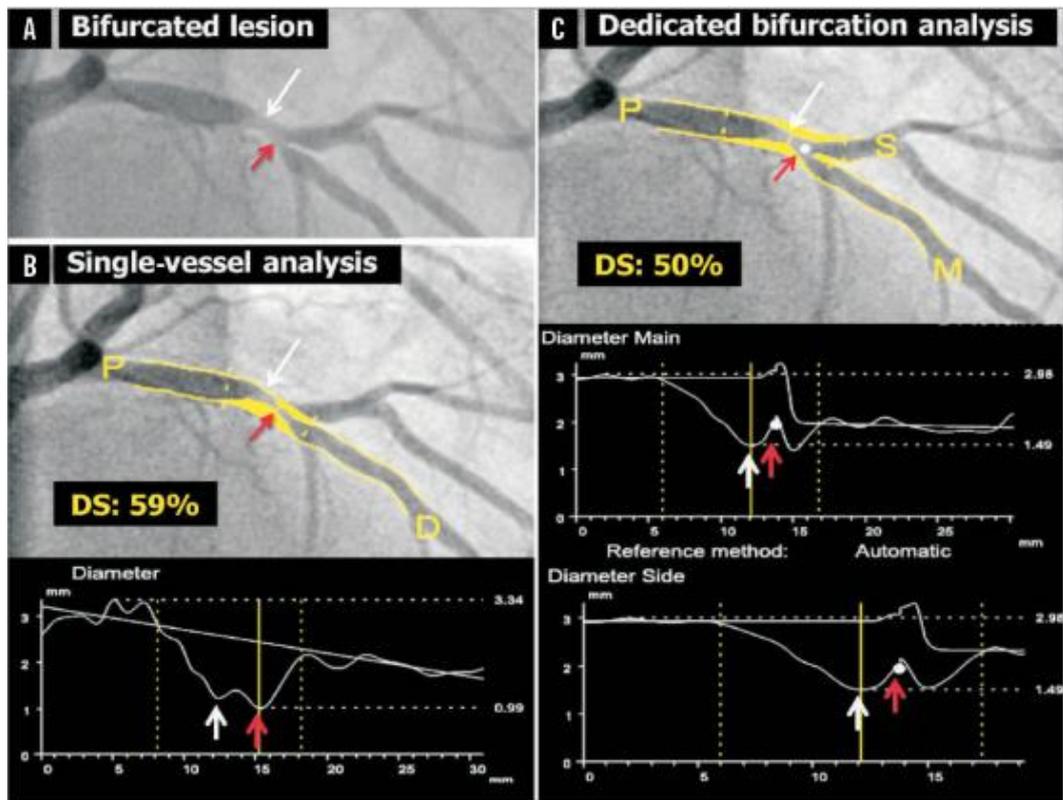
Estos patrones de distribución, que se han estudiado en modelos experimentales, también se han confirmado en los estudios anatomopatológicos de necropsias en pacientes con enfermedad coronaria (**Figura 7**).



**Figura 7.** A) Estudio patológico de una sección longitudinal en una bifurcación de tronco coronario. Se observa que la distribución de las placas es fundamentalmente en las paredes laterales de los vasos, con la carina (flecha) sin apenas afectación. B) Sección transversal de una bifurcación coronaria donde se aprecia la distribución de placa en las caras laterales de ambos vasos. C) Distribución similar en un corte transversal de una bifurcación coronaria tratada con varios *stents*. Se observa proliferación neointimal y trombosidad de una rama. D) Otra bifurcación tratada con varios *stents* donde se observa que la proliferación neointimal es predominante alrededor de la bifurcación siendo menos importante en las porciones distales. LM (Tronco coronario), LAD (Descendente anterior), CX (Circunfleja), R1 (Bisectriz), OM (Oblicua marginal)<sup>32</sup>

## 5. Valoración de las bifurcaciones coronarias

Al igual que en el resto de los segmentos coronarios, la estimación visual en la angiografía de las lesiones en bifurcación adolece de una gran variabilidad intraobservador e interobservador<sup>34</sup>. La cuantificación angiográfica coronaria (QCA) se ha utilizado ampliamente en las últimas décadas para valorar las lesiones coronarias de una forma más objetiva, incluso ha sido un parámetro de valoración en numerosos estudios coronarios. Sin embargo, su utilidad en la valoración de las lesiones de bifurcación es mucho menor debido a las características de estas lesiones, fundamentalmente por la diferencia de tamaño entre las distintas ramas de la bifurcación. Cuando se usa el *software* de análisis convencional, se tienen que realizar dos análisis: el primero desde la porción proximal de la rama principal a la porción distal de esta rama; y el segundo desde la porción proximal de la rama principal a la rama secundaria. Sin embargo, si no se utiliza un *software* específico para valorar bifurcaciones, los resultados son poco fiables. El principal problema es que el *software* convencional no tiene en cuenta la anatomía de la bifurcación y frecuentemente se han de realizar correcciones manuales que introducen una fuente potencial de sesgo. Muchas veces el *software* detecta estenosis no reales o pseudoestenosis, ya que la disminución de calibre natural de las ramas distales a la bifurcación es considerada parte de una estenosis. Un ejemplo puede verse en la **Figura 8**.

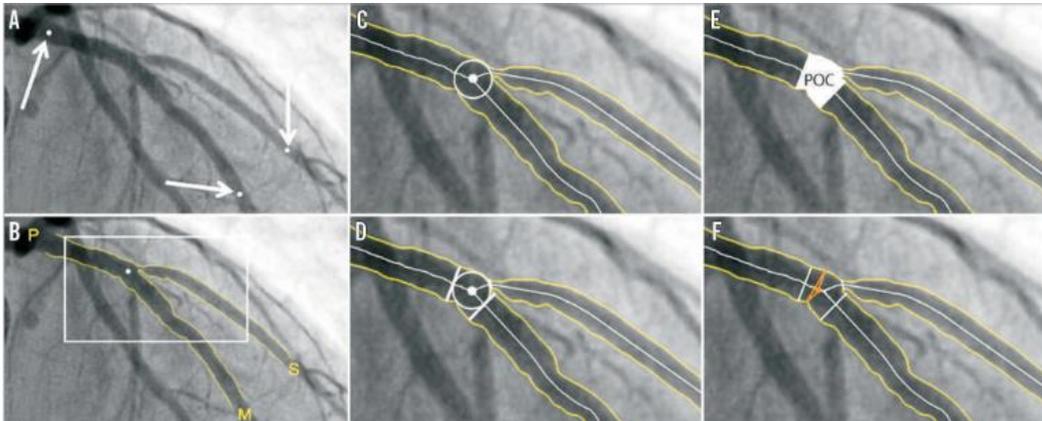


**Figura 8.** A) Angiografía de una bifurcación coronaria. B) Análisis de QCA mediante *software* convencional. C) Análisis de QCA mediante *software* específico. Observamos cómo la estenosis real usando el *software* específico es menor. La flecha blanca muestra la luz del vaso proximal a la bifurcación y la flecha roja muestra la luz del vaso en la porción más severa de la lesión<sup>35</sup>

Se han desarrollado dos paquetes de *software* específicos para el análisis mejorado de las bifurcaciones coronarias:

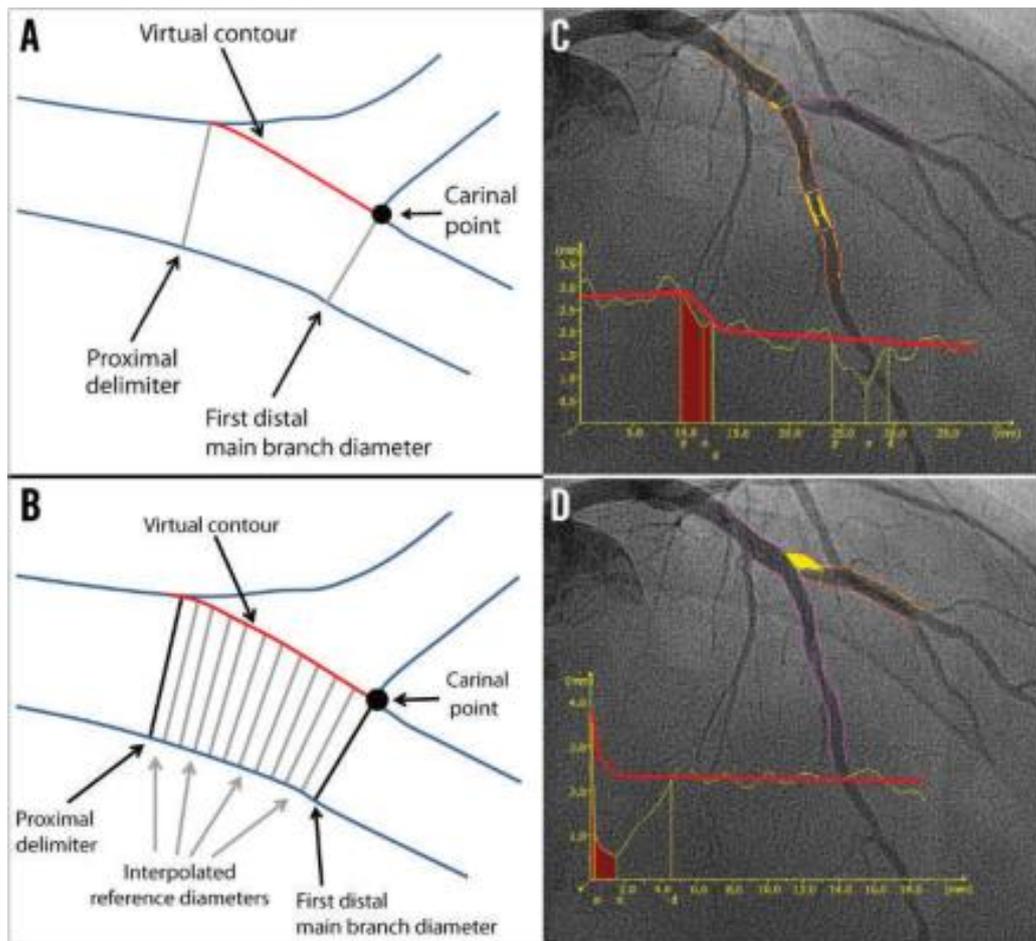
- El CASS (The Cardiovascular Angiography Analysis System (CAAS; Pie Medical Imaging BV, Maastricht, Holanda). En este sistema el usuario tiene que indicar con tres puntos los límites de la bifurcación que quiere analizar (**Figura 9**). Posteriormente el *software* realizará un análisis del contorno de la bifurcación que puede ser corregido por el usuario. El *software* localiza el punto de bifurcación (POC en la imagen), que se define como el punto central de una circunferencia que contacta con los bordes de las tres ramas de la bifurcación. Se crean tres líneas imaginarias centradas en el trayecto de las tres

ramas de la bifurcación y que pasan por el POC. Tomando estas referencias, el *software* analiza el grado de estenosis en las diferentes ramas.



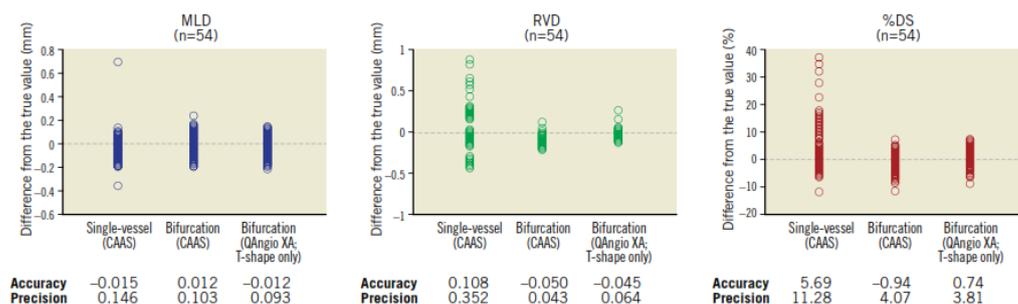
**Figura 9.** Sistema de análisis CASS. A) Identificación de los límites de la bifurcación. B) Detección del contorno de las ramas. C) Circunferencia para localizar el POC. D) y E) Límites del POC. F) Análisis de la estenosis<sup>35</sup>

- Qangio XA (Medis medical imaging systems bv, Leiden, Holanda). Este sistema comparte características con el anterior, pero en este caso también toma como referencia el punto de la carina de la bifurcación. Dicho punto puede ser detectado de forma automática o editado manualmente (**Figura 10**).



**Figura 10.** Análisis de bifurcación mediante *software* Qangio XA. A) Delimitación de la zona de bifurcación tomando como referencia el punto de la carina. B) Análisis de los diámetros de la zona de bifurcación. C) QCA de la rama principal. D) QCA de la rama secundaria<sup>35</sup>

Se han realizado estudios *in vitro* mediante modelos de bifurcación en plexiglás, comparando la exactitud entre el *software* de análisis convencional y los *softwares* específicos de bifurcación<sup>36</sup>. Se ha comprobado que el *software* convencional infraestima el diámetro de referencia y el porcentaje de estenosis en la parte proximal de la bifurcación, mientras que sobreestima estos parámetros en las ramas distales de la misma. Los *softwares* específicos aportaban unos datos más reales de estos parámetros y con menor variabilidad (**Figura 11**).



**Figura 11.** Comparación de los parámetros de precisión y exactitud entre el software de QCA convencional y los específicos de bifurcación en varios modelos *in vitro*. Cuanto más cercano el número a 0 mejor reflejan el valor real. MLD (diámetro luminal mínimo), RVD (diámetro del vaso de referencia), %DS (% de estenosis por diámetro)<sup>35</sup>

Últimamente se está utilizando la guía de presión para la valoración de las bifurcaciones coronarias, que es un método más objetivo y fisiológico. El parámetro más utilizado es el FFR (*Fractional Flow Reserve*), que es la relación entre la presión en aorta y la presión coronaria distal a una lesión en condiciones de máxima hiperemia. En diversos estudios se ha demostrado que las angioplastias guiadas mediante la información obtenida con el FFR mejoran el pronóstico clínico con respecto a las angioplastias convencionales<sup>37 38 39</sup>. Una de las grandes ventajas potenciales de la valoración del FFR en las lesiones en bifurcación es evitar tratar lesiones angiográficas que no producen compromiso de flujo en las ramas de la bifurcación. Esta información ayuda a simplificar el tratamiento y evita en muchos casos la utilización de técnicas de bifurcación más complejas, que están asociadas a más complicaciones. En un primer paso previo al procedimiento, se recomienda valorar ambas ramas de la bifurcación con la guía de presión para conocer la afectación del flujo en cada rama. En el caso de las bifurcaciones no solo hay que tener en cuenta este parámetro fisiológico para decidir el tratamiento de las ramas. Existen otros criterios como la importancia del territorio irrigado por las ramas de la bifurcación. Es decir, una rama puede tener una lesión que comprometa significativamente su flujo valorado mediante guía de

presión, pero el territorio afectado puede ser pequeño, lo que afectará a la estrategia del tratamiento. La valoración del FFR es también recomendable en algunos casos durante la angioplastia (**Tabla 4**), principalmente para valorar una rama secundaria enjaulada por un *stent* implantado en la rama principal. Existen diversos trabajos donde se ha estudiado el papel de la guía de presión en las bifurcaciones coronarias (**Tabla 5**). En el conocido trabajo de Koo *et al.*, se comprobó que la valoración angiográfica de la estenosis en la rama secundaria enjaulada es muchas veces incorrecta y no se relaciona de manera adecuada con la repercusión funcional de la lesión<sup>40 41</sup>. Esta valoración puede ayudar a simplificar la estrategia del tratamiento a un solo *stent* en la rama principal. La valoración con FFR de las ramas también ha servido para evaluar el pronóstico de diferentes tipos de técnicas. Así el grupo de Koo comprobó en un número de bifurcaciones tratadas que el FFR de la rama secundaria no cambiaba con el tiempo independientemente de si se realizaba *kissing balloon* final o no ( $0.86\pm 0.06$  a  $0.84\pm 0.01$ ,  $p=0.4$  en el grupo de *kissing balloon* y  $0.87\pm 0.06$  a  $0.89\pm 0.07$ ,  $p=0.1$  en el grupo sin *kissing balloon* respectivamente)<sup>40</sup> (**Figura 12**).

	FFR es útil	FFR no se recomienda
Preintervención	Valoración funcional de RP Valoración funcional de estenosis en SB	Pequeña RS Valorar la significación funcional de SB cuando hay una lesión significativa en MB
Post RP <b>stenting</b>	Valorar la significación funcional de RS tras ser enjaulada por un <i>stent</i> en MB	Pequeña RS SB muy calcificada, con enfermedad difusa o salida muy angulada Compromiso de flujo en SB
Post RS angioplastia	Valoración del resultado tras angioplastia de RP y/o KBI	Compromiso de flujo en RS Disección importante de RS
Post RS <b>stenting</b>	Valorar flujo residual	Valoración del pronóstico tras técnica con dos <i>stents</i>

FFR: fractional flow reserve; KBI: *kissing balloon*; RP: Rama principal; RS: Rama secundaria

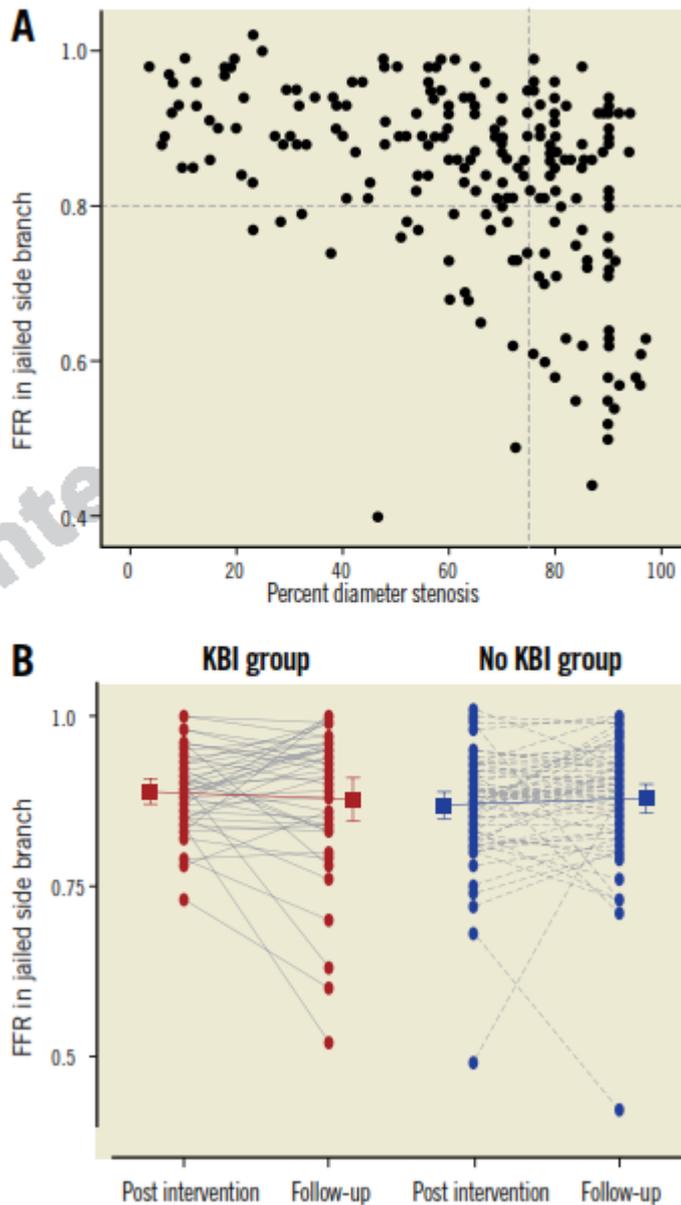
**Tabla 4.** Recomendaciones del uso de FFR en las bifurcaciones coronarias<sup>42</sup>

Author and year	Study population	Main results
Koo BK et al 2005	94 jailed SB QCA vs. FFR	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Negative correlation between %DS and FFR (<math>r=-0.41</math>, <math>p&lt;0.001</math>).</li> <li>2. No lesion with <math>&lt;75\%</math> stenosis had FFR <math>&lt;0.75</math>.</li> <li>3. Among 73 lesions with <math>\geq 75\%</math> stenosis, 20 lesions (27%) had FFR <math>&lt;0.75</math>.</li> </ol>
Bellenger et al 2007	14 jailed SB QCA vs. FFR	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No correlation between %DS and FFR (<math>r=-0.54</math>, <math>p=0.053</math>).</li> <li>2. Among 9/14 (64%) lesions with %DS <math>&gt;50\%</math>, 3 lesions (21%) were FFR <math>&lt;0.75</math>.</li> </ol>
Koo BK et al 2010	77 bifurcation lesions MB IVUS and SB FFR	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Plaque volume index was decreased in the proximal MB after <i>stenting</i> (suggested "plaque shift"), but not in distal MB (suggested "carina shift").</li> <li>2. Pre-intervention %DS and MLD of downstream main vessel stenosis were independent predictors for functionally significant jailed SB.</li> </ol>
Koh JS et al 2012	55 SB ostial lesions QCA, IVUS and FFR	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. In SB ostial lesions, there was no correlation between %DS and FFR (<math>r=-0.190</math>, <math>p=0.164</math>).</li> <li>2. Negative remodelling was more frequent in SB ostial lesions than in MB ostial lesions (72.7% vs. 52.6%, <math>p=0.046</math>).</li> <li>3. AUC of SB %DS for FFR <math>\leq 0.8</math> was 0.60. The PPV of %DS for FFR <math>\leq 0.8</math> was 38%, but NPV was 82%.</li> <li>4. The PPV and NPV of IVUS MLA (1.8 mm<sup>2</sup>) or percent plaque burden (56%) to predict FFR <math>\leq 0.80</math> were only 50% and 44%.</li> </ol>
Ahn JM et al 2012	230 jailed SB Dedicated bifurcation QCA vs. FFR	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Negative correlation between %DS and FFR (<math>r=-0.21</math>, <math>p=0.002</math>).</li> <li>2. Among 163 lesions with <math>\leq 50\%</math> stenosis, 22 lesions (13.5%) had FFR <math>\leq 0.80</math>. Among 67 lesions with <math>&gt;50\%</math> stenosis, 19 lesions (28.4%) were functionally significant (FFR <math>\leq 0.80</math>).</li> <li>3. Pre-interventional %DS was an independent predictor for functionally significant jailed SB.</li> </ol>
Nordic-Baltic Bifurcation III 2012	75 jailed SB Dedicated bifurcation QCA vs. FFR	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Negative correlation between %DS and side branch FFR after PCI and at 8-month follow-up (<math>r=-0.37</math>, <math>p=0.001</math>; <math>r=-0.57</math>, <math>p&lt;0.001</math>, respectively).</li> <li>2. 24/75 patients (32%) showed <math>&gt;50\%</math> stenosis, while FFR <math>&lt;0.75</math> was found in only 6 patients (8%).</li> </ol>
Ha J et al 2014	82 jailed SB MB 3D OCT vs. FFR	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Best cut-off value of SB MLA was 2.05 mm<sup>2</sup> (AUC 0.81).</li> <li>2. Diagnostic performance of MLA 2.05 mm<sup>2</sup> versus FFR <math>&lt;0.80</math>: sensitivity 71.0%, specificity 75.0%, PPV 54.5%, NPV 91.5%.</li> </ol>
Koo BK et al 2008	100 patients with provisional strategy Repeated SB FFR at 6-month follow-up (n=65).	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. At 6-month follow-up, there were no changes in FFR in lesions with (0.86<math>\pm</math>0.06 to 0.84<math>\pm</math>0.01, <math>p=0.4</math>) and without SB balloon angioplasty (0.87<math>\pm</math>0.06 to 0.89<math>\pm</math>0.07, <math>p=0.1</math>).</li> <li>2. Binary restenosis rate was 48%; however, functional restenosis (FFR <math>&lt;0.75</math>) rate was 8% (5/65). There were no changes in SB FFR during the 8-month follow-up period (0.92 to 0.91, <math>p=0.80</math> in KBI group and 0.87 to 0.87, <math>p=0.91</math> in no KBI group).</li> </ol>
Nordic-Baltic Bifurcation III 2012	75 patients with provisional strategy Repeated SB FFR at 8-month follow-up (n=46)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. There were no changes in SB FFR during the 8-month follow-up period (0.92 to 0.91, <math>p=0.80</math> in final KBI group and 0.87 to 0.87, <math>p=0.91</math> in no final KBI group)</li> </ol>
Koo BK et al 2008	110 patients with provisional strategy, SB intervention when FFR $<0.75$ . Control group: 110 patients without FFR measurements.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. The FFR-guided group showed significantly less frequent SB intervention (30% in FFR-guided vs. 45% in angiography-guided group, <math>p=0.03</math>).</li> <li>2. There was no difference in 9-month TVR (4.6% vs. 3.7%, <math>p=0.7</math>).</li> </ol>
DKCRUSH-VI 2014	320 patients with Medina 1,1,1 or 0,1,1 bifurcation lesions. Randomly assigned to FFR-guided (FFR $<0.80$ ) or angiography-guided SB treatment.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Treatment of SB was less in FFR-guided group than in angiography-guided group (SB <i>stenting</i>: 25.9% vs. 38.1%, <math>p=-0.01</math>).</li> <li>2. MACE (cardiac death, MI, TVR) rate at 1 year was comparable (18.1% vs. 18.1%, <math>p=1.00</math>). Restenosis at distal MB was more frequent in angiography-guided group than in FFR-guided group (9.2% vs. 1.2%, <math>p=0.01</math>).</li> </ol>

FFR: fractional flow reserve; IVUS: intravascular ultrasound; KBI: "kissing balloon" inflation; MACE: major adverse cardiovascular events; MI: myocardial infarction; MLA: minimum lumen area; NPV: negative predictive value; OCT: optical coherence tomography; %DS: percent diameter stenosis; PPV: positive predictive value; QCA: quantitative coronary angiography; SB: side branch; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction; TVR:

**Tabla 5.** Resumen de los estudios publicados en relación con bifurcaciones coronarias y valoración con guía de presión<sup>42</sup>

En el estudio Nordic III se obtuvieron resultados similares<sup>43</sup>. Por lo tanto, la valoración con FFR de la rama secundaria es una buena técnica para evaluar el resultado fisiológico del tratamiento. Sin embargo, el pronóstico no solo depende de la evaluación funcional, existen otros factores, como la técnica utilizada o la afectación del endotelio del vaso durante el procedimiento, que influyen en el pronóstico.



**Figura 12.** A) Relación entre estenosis de la rama secundaria valorada por angiografía y FFR. Existía una correlación modesta ( $r=0.423$ ) entre los dos parámetros, esto indica que la angiografía es deficiente para valorar las lesiones en ramas secundarias. B) FFR en la rama secundaria tras la intervención y a los 8 meses de seguimiento. No existe una diferencia significativa entre el grupo en el que se realizó KSI final y en el que no. KSI (*kissing balloon*)<sup>40</sup>

Existen algunos estudios que valoran la implicación clínica de utilizar el FFR en la rama secundaria para decidir la estrategia en el procedimiento. En un primer estudio con seguimiento a los nueve meses no se observaron diferencias clínicas, pero se produjo una menor tasa de intervenciones en la rama secundaria en el

grupo donde se realizó FFR (30 % en el grupo guiado por FFR vs. 45 % en el grupo control,  $p=0.03$ )<sup>40</sup>. Estos resultados son similares a los del reciente estudio DKCRUSH-VI<sup>44</sup> donde se aleatorizaron lesiones en bifurcaciones coronarias con afectación de la rama secundaria a un tratamiento guiado o no por FFR. El grupo guiado por angiografía recibió más intervenciones en la rama secundaria sin diferencias en eventos adversos al año (angioplastia: 56.3 % vs. 63.1 %,  $p=0.07$ ; *stent*: 25.9 % vs. 38.1 %,  $p=0.01$ ). Curiosamente la tasa de reestenosis de la rama principal era mayor en el grupo guiado por angiografía frente al grupo con valoración mediante FFR (9.2 % vs. 1.2 %,  $p=0.01$ ). Este estudio demuestra el beneficio de la guía de FFR en el tratamiento de las bifurcaciones. Como podemos ver, es un beneficio angiográfico (menor tasa de reestenosis), sin embargo no está demostrado que se traduzca en un beneficio clínico. Esto puede deberse a la gran variabilidad de la importancia de las ramas secundarias. Esta importancia relativa depende del tamaño de territorio de miocardio que irriga la rama. Aunque el FFR valora la caída de presión de flujo sanguíneo de la rama secundaria, no es un parámetro adecuado para valorar la importancia de la misma. Este hecho puede ser un sesgo que influya en la ausencia de beneficio clínico en los estudios realizados hasta ahora. Existen algunos estudios que han intentado predecir la importancia de la rama secundaria mediante criterios angiográficos como son el tamaño, la localización y el número de ramas secundarias<sup>45</sup>. Quizá combinando estos criterios angiográficos con la información que aporta el FFR, puedan desarrollarse estrategias más adecuadas para el tratamiento de las bifurcaciones.

Una última reflexión a tener en cuenta es que, como en los vasos individuales, la valoración de una lesión por FFR puede alterarse si existen lesiones proximales o distales muy severas que comprometan el flujo. En este caso los resultados del FFR son poco valorables. Este hecho puede tener mayor importancia en bifurcaciones coronarias, que son sistemas más complejos. De esta forma una

lesión muy importante en una de las ramas puede afectar la valoración del flujo coronario en la otra rama; a esto se le ha llamado *branch steal phenomenon*<sup>46</sup>.

Otra herramienta de gran utilidad para la valoración tanto de lesiones en bifurcación coronaria como de lesiones complejas en general es el ultrasonido intravascular (IVUS). La valoración antes del tratamiento de las lesiones en bifurcación aporta información valiosa:

- a) Valoración del tamaño real del vaso y de la luz en ambas ramas.
- b) Análisis de la carga de placa: su tamaño, morfología y distribución a lo largo de la bifurcación.
- c) Tamaño de referencia del lecho donde se va a implantar el *stent*.
- d) Importancia de la estenosis y valoración del remodelado del vaso.
- e) Valoración de la longitud de las lesiones.
- f) Comprobación de enfermedad difusa coronaria no detectable en la angiografía.

Una gran ventaja del IVUS es la potencial capacidad de valorar el riesgo del desplazamiento de la carina en la bifurcación tras el tratamiento de la rama principal. Este desplazamiento puede incrementar la estenosis en la rama secundaria. En un reciente estudio donde se valoraban las bifurcaciones mediante IVUS se observó que el principal mecanismo para el compromiso de la rama secundaria era el desplazamiento de la carina<sup>47</sup>. Este desplazamiento dependía de dos factores principales, la carga de placa en la bifurcación y la sobreexpansión del *stent* en la porción distal de la rama principal. Otro factor valorado por IVUS se comprobó en un subanálisis del registro J-REVERSE, el remodelado negativo de la porción distal de la rama secundaria era un factor predictor de estenosis residual de la rama secundaria.

Pero el IVUS también es de gran utilidad durante el tratamiento de las bifurcaciones coronarias:

- a) Es una ayuda para el recuce de la guía hacia la rama secundaria enjaulada, a través del *stent* implantado en la rama principal como veremos más adelante.
- b) Valoración de la correcta colocación del *stent* en la pared del vaso (“aposición” del *stent*).
- c) Valoración de la correcta expansión del *stent*.
- d) Comprobación de la correcta cobertura de toda la lesión con el *stent* implantado. Esto es especialmente importante cuando se valora que el *ostium* de la rama secundaria quede cubierto por el *stent* de esta rama. Esta valoración es muy deficiente en la angiografía.
- e) Valoración de imágenes angiográficas de difícil interpretación durante el procedimiento (disecciones, trombos, desplazamientos de placa, etc.).

No existe un consenso sobre los criterios óptimos de tratamiento valorados con el IVUS en las lesiones coronarias en general; menos aún en las lesiones en bifurcación. Pero sí se sabe por diferentes estudios que un área luminal mínima tras la implantación del *stent* menor a 5-0-5.5 mm<sup>2</sup> o la “infra expansión” de alguna zona de *stent* son un factor de riesgo para la reestenosis y la trombosis<sup>48,49</sup>.

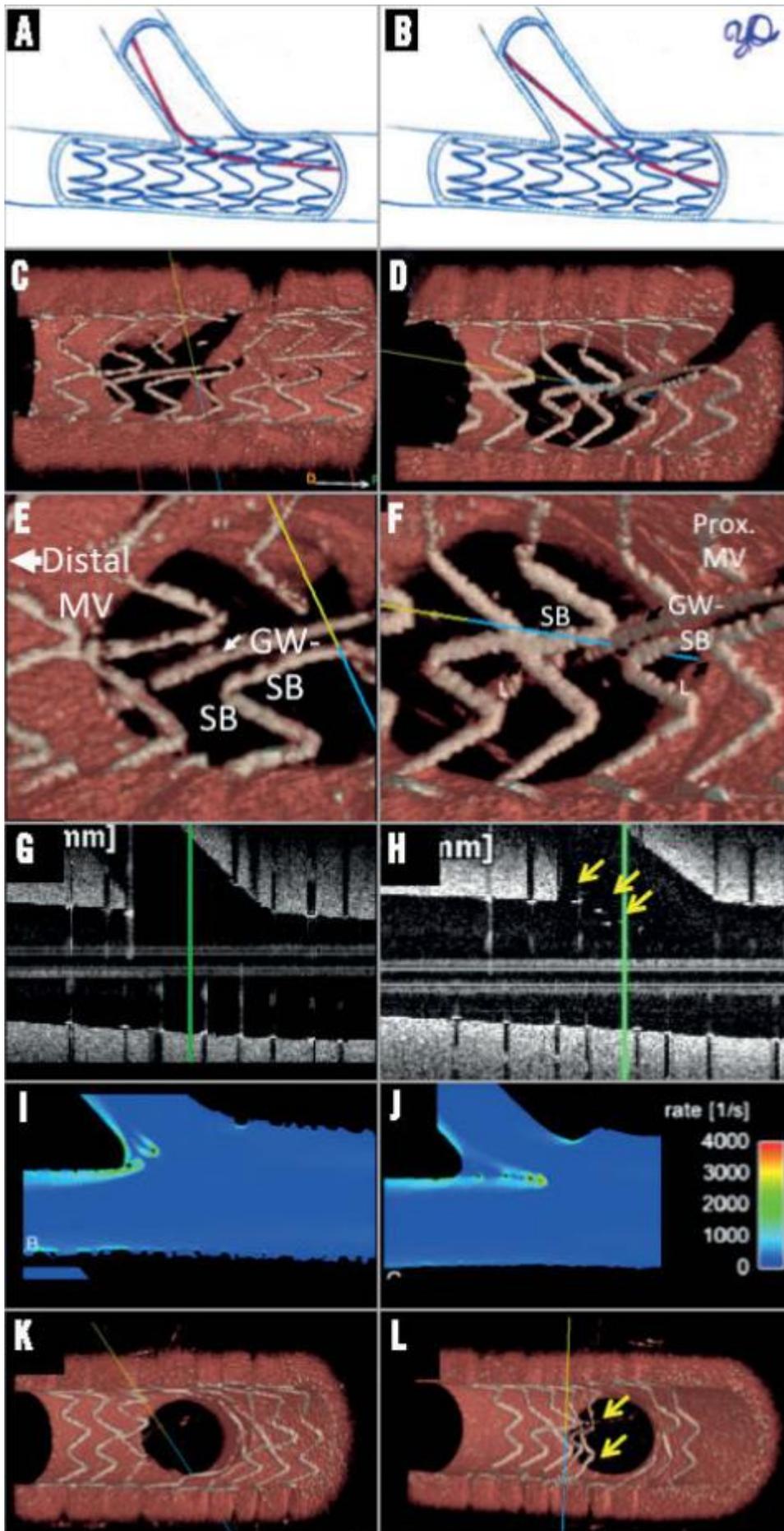
La implicación clínica del tratamiento de las bifurcaciones guiado por IVUS ha sido valorada en pocos estudios. En el estudio de Kim SH *et al.*, el tratamiento guiado por IVUS de lesiones en bifurcaciones coronarias mediante DES se tradujo en una reducción de la mortalidad e infarto de miocardio a los cuatro años (3.8 % vs. 7.8 %,

p=0.04). Además, el uso de IVUS redujo la probabilidad de trombosis muy tardía del *stent* (>12 meses después de la implantación)<sup>50</sup>. En otro estudio de Chen SL, se analizaron tratamientos de bifurcaciones coronarias con dos *stents*, guiados mediante angiografía exclusivamente o mediante angiografía e IVUS. En este estudio se observó una menor tasa de reestenosis e infarto de miocardio al año en el grupo guiado por IVUS (0 % vs. 4.9 % p=0.029 y 2.4 % vs. 9.8 %, p=0.030)<sup>51</sup>.

Las limitaciones más importantes de los estudios de tratamiento de bifurcaciones guiados por IVUS son la ausencia de aleatorización así como de unos criterios predefinidos del tratamiento de las bifurcaciones dentro del estudio. Además, el número de pacientes incluidos es escaso, por lo que limita la capacidad de los estudios para extraer conclusiones clínicas. Recientemente se ha publicado un metanálisis de 14 estudios realizados con IVUS. Dentro del metanálisis se incluyeron tres estudios en bifurcaciones coronarias y dos estudios en la bifurcación de tronco coronario izquierdo. En total se analizaron 26.503 pacientes. La utilización del IVUS se tradujo en una menor tasa de muerte, infarto, trombosis del *stent* y revascularización de la lesión<sup>52</sup>.

Una de las nuevas técnicas de imagen que podría tener más utilidad en la evaluación de las bifurcaciones coronarias es la tomografía de coherencia óptica (OCT). A diferencia del IVUS que crea la imagen mediante ultrasonidos, la OCT crea la imagen mediante la luz emitida por un láser. La gran ventaja respecto al IVUS es la mayor resolución de la imagen, entre 10 y 15 micrones, lo que permite una evaluación mucho más detallada de la pared del vaso. Recientemente se ha desarrollado un sistema que permite la reconstrucción tridimensional de las imágenes generadas por la OCT<sup>53</sup>. La reconstrucción 3D permite una mejor evaluación de la compleja anatomía de las bifurcaciones y especialmente la alteración de esta anatomía tras el tratamiento. Por ejemplo, el desplazamiento de la carina en la rama secundaria tras tratar la rama principal. Otra de las utilidades

del 3D en el tratamiento de las bifurcaciones es ayudar a guiar el intercambio de guías tras la implantación de *stents* en la rama principal. Lo ideal es que la guía de la rama principal que se recoloca en la rama secundaria lo haga a través del *strut* más distal que enjaula el *ostium* de la rama secundaria. En caso contrario, se puede crear una importante alteración de la malla del *stent* que comprometa el *ostium* de la rama secundaria (**Figura 13**).



**Figura 13.** Modelo *in vitro* de bifurcación coronaria en la que se realiza *kissing balloon* tras la implantación de un *stent* en la rama principal. Obsérvese la mayor deformación de la malla si el *kissing* se realiza tras el recuce de la guía a través de un *strut* proximal (figuras B, D, F, H, J, L) respecto al recuce distal (figuras A, C, E, G, I, K). Mediante OCT con reconstrucción 3D se observa perfectamente tanto la trayectoria de la guía (figuras C-F) como la deformación de la malla (figuras K-L). Esto se traduce en la creación de un mayor número de áreas de bajo esfuerzo cortante (figuras I-J)<sup>54</sup>

Existen escasos estudios donde se valore el uso de la OCT en el tratamiento de bifurcaciones coronarias. En un estudio con 52 pacientes a los que se les realizaba tratamiento electivo de bifurcaciones con estrategia de *stent* provisional, se observó que en aquellos casos en los que se utilizaba OCT para el recuce de la guía, se producía un menor número de *struts* mal apoyados en la pared del vaso (9.5 %

[7.5-17.4 %] grupo OCT vs. 42.3 % [31.2-54.7 %] grupo sin OCT,  $p < 0.0001$ )<sup>55</sup>.

En cualquier caso, el potencial real de la OCT en el tratamiento de bifurcaciones coronarias está actualmente siendo valorado y tendrá que ser determinado en el futuro.

## **6. Dos opciones principales en el tratamiento: uno o dos *stents***

Existen dos opciones fundamentales a la hora de planificar la estrategia del tratamiento de una bifurcación. Utilizar de forma provisional un *stent* o utilizar de entrada al menos dos *stents*.

Se ha demostrado en diversos estudios que la estrategia más simple es la mejor<sup>56 57 58 59 60</sup>. Este es el caso del *stent* provisional a la rama principal sin tratar la rama secundaria si el resultado es satisfactorio. Sin embargo, existe discusión sobre la materia porque los estudios realizados tienen un cierto sesgo al incluir ramas secundarias de escaso calibre o lesiones que no son propiamente

bifurcaciones. Además, en los distintos estudios se han seleccionado objetivos de dudosa significación clínica como son las pequeñas elevaciones de enzimas cardíacas periprocedimiento. En estudios recientes, si el vaso secundario es de un calibre  $\geq 2,75$  mm y tiene una lesión de más del 50 %, la estrategia de dos *stents* tiene mejores resultados (Nordic-Baltic IV trial, presentado en TCT 2013).

Desde el punto de vista técnico, es fundamental decidir *a priori* una estrategia de uno o dos *stents* porque esa decisión va a condicionar el desarrollo posterior del procedimiento. En el caso del *stent* provisional en la rama principal, tiene el inconveniente de que no tratamos la lesión en la rama secundaria y tiene el riesgo potencial de empeorar el *ostium* de la rama secundaria de una forma difícilmente previsible en la mayoría de los casos. En el caso de necesitar un segundo *stent* en la rama secundaria, el hecho de tener un *stent* en la rama principal dificulta en gran medida la técnica, y la opción recomendable es una técnica de *cullotte* que es técnicamente más compleja.

En el caso de decidirse por una técnica de dos *stents* desde el comienzo, ello permite mayores posibilidades estratégicas, algunas de ellas menos exigentes técnicamente.

Por lo tanto, el dilema en las bifurcaciones puede resumirse de la siguiente manera: elegir una técnica más sencilla *a priori* (*stent* provisional) con un resultado incierto en la rama secundaria, o elegir una técnica más compleja (dos *stents*) con un resultado más predecible inmediato, pero con una evolución más incierta a medio y largo plazo.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, a nivel europeo existe un consenso sobre la estrategia en el tratamiento de las bifurcaciones<sup>1</sup>:

- En la mayoría de las bifurcaciones, la estrategia de *stent* en rama principal de forma provisional es la recomendada.

- Considerar desde el inicio una estrategia de dos *stents* en ramas secundarias de tamaño considerable con lesión significativa ostial.
- Considerar también la estrategia de dos *stents* en ramas secundarias que presentan un difícil acceso con la guía de angioplastia.

En cuanto a los *stents* a utilizar, existe un amplio consenso en utilizar *stents* recubiertos de fármacos ya que estas lesiones son complejas técnicamente y presentan un mayor riesgo de reestenosis, especialmente si se produce una deformación de la malla del *stent* por las distintas técnicas utilizadas<sup>61</sup>. Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de elegir el *stent* es la estructura del mismo. Más concretamente el tamaño de las celdas, su capacidad de apertura y el grosor de los filamentos que componen la malla metálica son aspectos técnicos a tener en cuenta ya que pueden afectar al flujo en la rama secundaria, a la capacidad de recuzar el *stent* desde la rama principal hacia la secundaria y al resultado al deformar la malla<sup>62</sup> (Figura 14).

**Post-dilatation expansion and DES model designs**

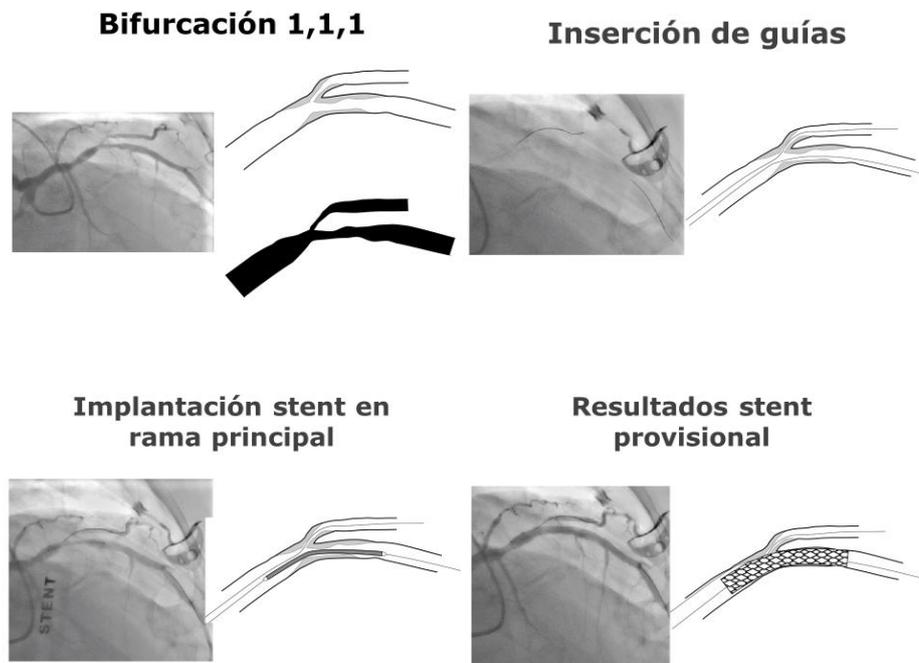


Balloon Max. size	Element	Xience	Taxus	Integrity	BioMatrix	Cypher
4.0	2.25 Very Small (2 cells) max exp.: 3.0mm	Medium vessel workhorse (6 crowns, 3 cells) max. expansion: 4.4mm	Small vessel workhorse (6 crowns, 2 cells) max expansion: 3.4mm	Small vessel workhorse (7 crowns, 2 cells*) max expansion: 4.9mm	Medium vessel workhorse (6 crowns, 2 cells) max expansion: 4.6mm	Medium vessel workhorse (6 crowns, 6 cells) max expansion: 4.7mm
	2.50 Small vessel workhorse (8 crowns, 2 cells) max expansion: 3.8mm		Medium vessel workhorse (9 crowns, 3 cells) max expansion: 4.8mm	*1.5 cell in Resolute		
5.0	2.75 Medium vessel workhorse (8 crowns, 2 cells) max expansion: 4.4mm	Large vessel (9 crowns, 3 cells) max expansion: 5.6mm	Large vessel (9 crowns, 3 cells) max expansion: 6.0mm	Medium vessel workhorse (10 crowns, 2 cells) max expansion: 5.4mm	Large vessel (9 crowns, 3 cells) max expansion: 5.9mm	Large vessel (7 crowns, 7 cells) max expansion: 5.8mm
	3.00 Large vessel (10 crowns, 2 cells) max expansion: 5.7mm					
6.0	3.50					
	4.00 4.50 5.00					

➤ Minimal stent LD excluding struts  
 ➤ Limited to 6.0 mm balloon at 14 ATM

**Figura 14.** Capacidad de apertura de las mallas de diferentes modelos de *stents* según el diámetro del *stent* y el balón de dilatación utilizado<sup>62</sup>

## 7. *Stent* provisional



**Figura 15.** Ejemplo de caso real tratado con estrategia de *stent* provisional

Como se ha comentado, esta es la estrategia recomendada en la mayoría de las situaciones (**Figura 15**).

Consiste en la implantación de un *stent* en la rama principal sin plantearse implantar otro *stent* en la rama secundaria excepto en el caso de existir alguna complicación en la rama secundaria tras la implantación del *stent* primario.

Un punto todavía no clarificado es la necesidad de predilatar previamente la rama secundaria. Las ventajas potenciales de esta maniobra son la obtención de un *ostium* de mayor diámetro en la rama secundaria y la previsible mejoría del flujo al conseguir una mayor luz del vaso; y facilitar recruzar una segunda guía hacia la

rama secundaria y eventualmente implantar un segundo *stent*. La potencial desventaja es que se puede producir un deterioro del *ostium* de la rama secundaria tras angioplastia con balón que puede hacer imprescindible una estrategia de dos *stents*.

En estudios iniciales se comprobó que la predilatación sistemática de la rama secundaria producía una mayor tasa de implantación de *stent* en la rama secundaria aunque la intención inicial no fuera esta<sup>58 63</sup>. Existen escasos estudios que hayan evaluado esta opción. Solo uno de ellos fue un estudio randomizado.

El registro COBIS (COronary BIfurcation Stent) es un registro de bifurcaciones coronarias tratadas exclusivamente con *stents* recubiertos. En el registro se realizó el tratamiento con predilatación en 175 pacientes, y sin predilatación en 662<sup>63</sup>. El grupo con predilatación presentó una mayor tasa de *kissing balloon* y utilización de dos *stents*. A los 21 meses de seguimiento, esto se tradujo en una mayor frecuencia de fallo del vaso diana y revascularización del vaso diana. En el análisis multivariante, la predilatación del vaso secundario se asoció a una mayor tasa de fallo del vaso diana (cociente de riesgo 2.11, 95 % IC 1.27-3.50,  $p=0.004$ ). Los resultados se confirmaron tras un análisis de *propensity score* de dos poblaciones similares. Sin embargo, dado que el estudio no era randomizado existía la posibilidad de sesgos no detectados.

En un estudio de Pan *et al.*, se aleatorizó a 372 pacientes al tratamiento de la bifurcación mediante *stent* provisional con (187 pacientes) o sin (185 pacientes) predilatación de la rama secundaria<sup>64</sup>. Se incluyeron bifurcaciones con ramas secundarias grandes (>2,4 mm) e incluso bifurcaciones en tronco coronario. El objetivo principal del estudio era el flujo de la rama secundaria valorado por la escala TIMI. La predilatación producía menor tasa de flujos TIMI 0-1 (1 % vs. 10 %,  $p<0.001$ ). La tasa de pacientes con flujo TIMI menor de tres también se reducía significativamente cuando se predilataba. En el 68 % de los casos con

predilatación hubo que tratar posteriormente la rama secundaria debido al mal resultado, en los casos sin predilatación este porcentaje fue del 100 %. Sin embargo, estos resultados angiográficos no se traducían en diferencias clínicas al mes y a los seis meses. Este estudio tiene la limitación de que incluyó bifurcaciones en las que la rama secundaria tenía al menos un 50 % de estenosis. De ahí la tasa del 100 % de posdilataciones de la rama secundaria tras implantar el *stent* en la rama principal. Por lo tanto su aplicabilidad a bifurcaciones sin lesiones significativas en la rama secundaria es limitada.

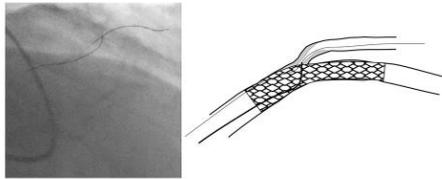
En el último estudio publicado sobre el tema por Ohya *et al.*, se estudió la realización de *kissing balloon* previamente a la implantación de *stent* provisional en rama principal. Se incluyeron 204 bifurcaciones en las que se realizó *kissing balloon* previo en 144 casos y predilatación convencional en 60 casos<sup>65</sup>. La predilatación con *kissing* disminuía la tasa de reestenosis, la tasa de fallo del vaso diana y de eventos cardiovasculares mayores a los seis meses. Sin embargo, el estudio tiene limitaciones por el número discreto de pacientes incluidos y la ausencia de aleatorización.

Como hemos visto, los estudios con respecto a la predilatación de la rama secundaria son poco concluyentes cuando no contradictorios. Parece evidente que la presencia o ausencia de una lesión significativa en la rama secundaria condiciona la estrategia a realizar así como el resultado<sup>63 66</sup>.

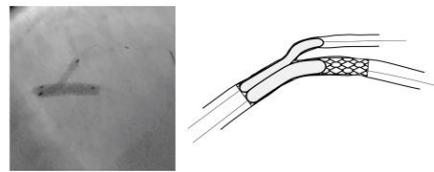
A la hora de elegir el diámetro del *stent* hay que tener en cuenta el tamaño de la rama distal según las relaciones anatómicas consideradas anteriormente.

Tras la implantación del *stent* en la rama principal existe la opción de realizar un *kissing balloon* con el inflado simultáneo de dos balones, uno en la rama principal y el otro en la secundaria<sup>67</sup> (**Figura 16**).

**Recruce de la guía hacia la rama secundaria**



**“Kissing balloon” final**



**Figura 16.** En el mismo ejemplo anterior se muestra el recruce de guía hacia la rama secundaria a través de los *struts* y la técnica de *kissing balloon* final

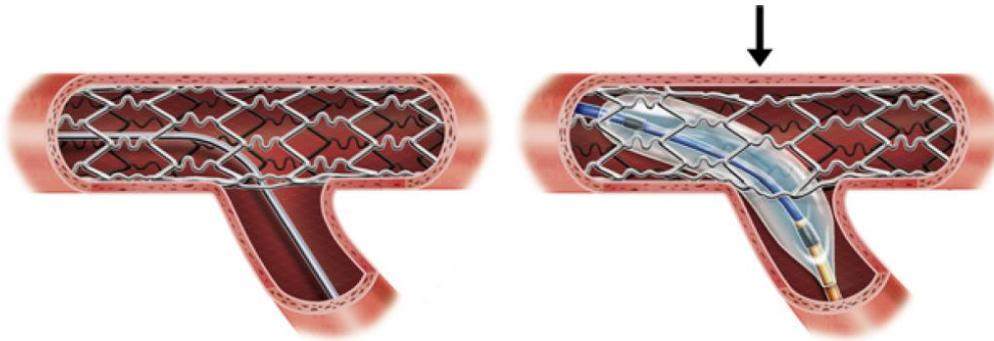
No se ha demostrado una clara ventaja del *kissing balloon* de forma rutinaria cuando se utiliza la estrategia de un *stent* provisional<sup>68 69 70 71</sup>. Los estudios publicados hasta ahora se resumen en la **Tabla 6**

Study/first author	Study design	Stenting strategy	Patient numbers		Follow-up (months)	Cardiac death (KBI vs. non-KBI)	Myocardial infarction	Target lesion revascularisation	Definite/probable stent thrombosis	MACE	SB % diameter stenosis
			KBI	Non-KBI							
<b>1. Provisional stenting</b>											
THUEBIS <sup>2</sup>	RCT	Crossover	56	54	6	0% vs. 3.7%	3.6% vs. 1.9%	17.9% vs. 14.8%	3.6% vs. 1.9%	23.2% vs. 24.1%	37% vs. 32%
Nordic III <sup>3</sup>	RCT	Crossover	238	239	6	0.8% vs. 0%	0.4% vs. 1.3%	1.3% vs. 1.7%	0.4% vs. 0.4%	2.1% vs. 2.5%	25% vs. 30%*
COBIS <sup>4</sup>	Registry	Crossover	736	329	22	0.9% vs. 0.7%	0.6% vs. 1.3%	9.1% vs. 3.4%*	N.D.	10.0% vs. 4.9%*	N.D.
Yamawaki et al <sup>5</sup>	Registry	Crossover	132	124	36	0% vs. 0.1%	0% vs. 0%	12.3% vs. 5.1%	0% vs. 0%	14.6% vs. 6.9%	N.D.
<b>2. Two-stenting</b>											
Ge et al <sup>6</sup>	Observational	Crush	116	65	9	1.7% vs. 0%	10.3% vs. 13.9%	9.5% vs. 24.6%*	2.6% vs. 3.1%	19.8% vs. 38.5%*	24% vs. 38%*
Grunden et al <sup>7</sup>	Registry	Culotte/Tryton	624	121	12	1.7% vs. 4.6%*	5.0% vs. 4.6%	4.7% vs. 2.9%	0.3% vs. 0.9%	N.D.	N.D.

\*p<0.05. MACE: major adverse cardiac events; N.D.: not described; RCT: randomised controlled trial

**Tabla 6.** Resumen de estudios de bifurcación coronaria donde se evalúa el tratamiento con *kissing balloon*<sup>72</sup>

Las ventajas potenciales de esta técnica son la mejoría de la *aposición* de los *stents* a la pared del vaso y la apertura de la malla que enjaula el vaso secundario<sup>73</sup> <sup>74</sup> (**Figura 17**). Sin embargo, las desventajas potenciales son la distorsión de la malla del *stent*, el aumento de la complejidad del procedimiento y la potencial lesión del vaso secundario<sup>75</sup>.

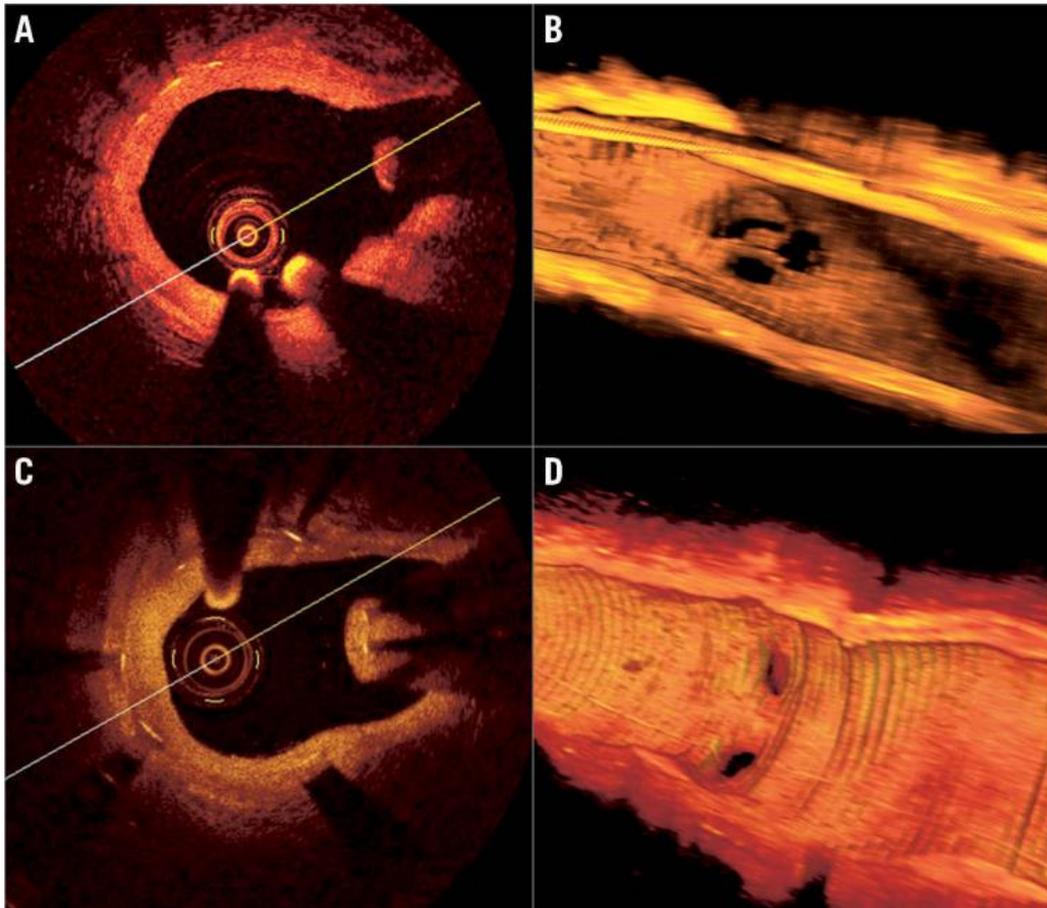


**Figura 17.** Despegamiento del *stent* en la pared contralateral al realizar una dilatación con un solo balón a través de los *struts* del *stent* en la rama principal (flecha)<sup>22</sup>

En la mayoría de los estudios no se aprecia una disminución de la tasa de eventos cardiovasculares mayores con un seguimiento medio de entre seis a doce meses. Sí se aprecia en algunos casos una disminución del porcentaje de estenosis de la rama secundaria en el seguimiento.

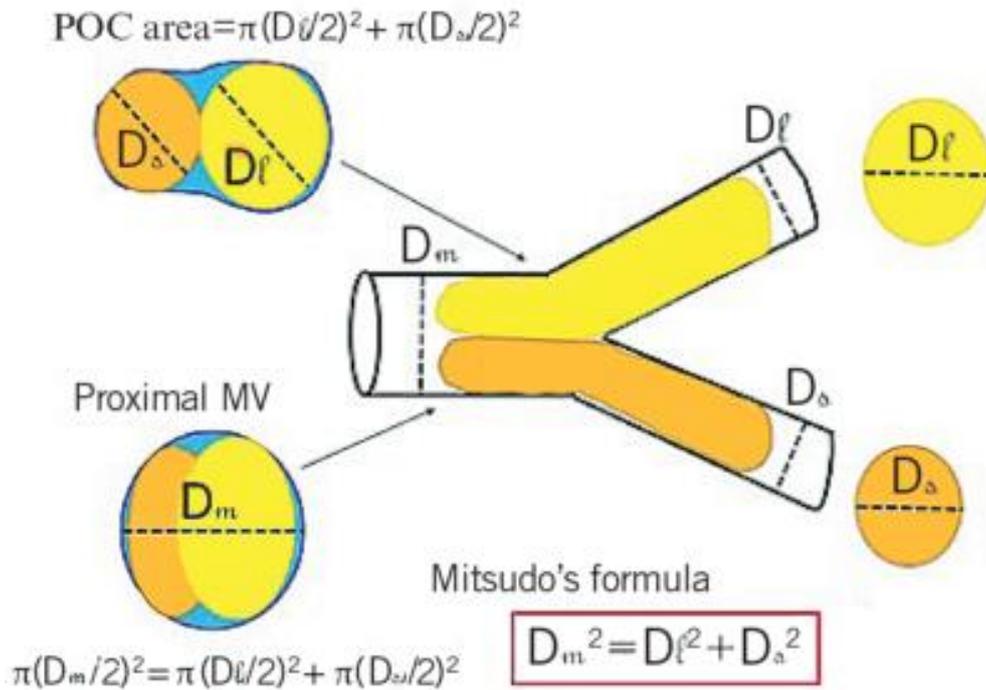
No se conoce a ciencia cierta la implicación a largo plazo de tener enjaulada la rama secundaria con la malla del *stent*. Existe un estudio que evalúa, mediante FFR, el cambio de flujo en la rama secundaria enjaulada a los seis meses de la implantación del *stent*<sup>76</sup>. No se apreció un empeoramiento del flujo de la rama secundaria.

Sin embargo, los estudios de imagen han aportado resultados sorprendentes. En un estudio realizado mediante OCT, se encontró la presencia de trombo intraluminal adherido a la malla del *stent* en un porcentaje significativamente más alto de bifurcaciones en las que no se realizó *kissing balloon* final (30.4 % vs. 5.3 %) <sup>77</sup>. Además, se ha sugerido en otros estudios que la presencia de malla enjaulando el *ostium* de la rama secundaria puede aumentar la probabilidad de reestenosis del *stent*<sup>78</sup> (**Figura 18**).



**Figura 18.** Estudio de OCT de un *stent* implantado en la descendente anterior. En las figuras A y B se aprecia el corte axial y la reconstrucción 3D de una rama diagonal enjaulada y la proliferación neointimal que cubre la malla del *stent*. En las figuras C y D se aprecia la proliferación todavía más importante en una rama septal enjaulada por el mismo *stent*<sup>72</sup>. (OCT: Tomografía de Coherencia Óptica)

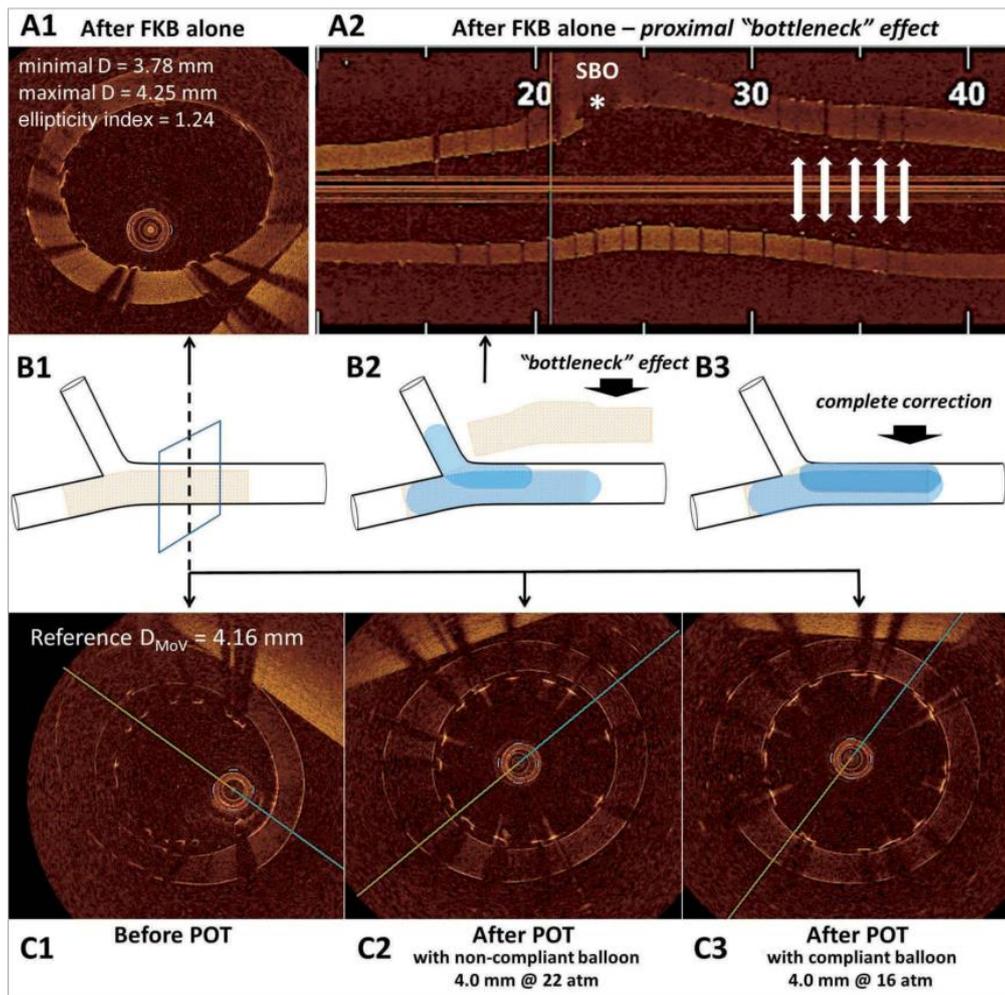
Un importante inconveniente cuando se realiza *kissing balloon* es la deformación de la morfología circular de la malla en la parte proximal de la bifurcación que adopta una morfología elíptica<sup>79</sup> (**Figura 19**).



**Figura 19.** Diámetros de la bifurcación tras *kissing balloon* según la ley de Mitsudo. Puede observarse cómo la luz en la porción proximal de la bifurcación adopta una morfología elíptica<sup>72</sup>

Esta deformación implica una alteración de la fluidodinámica y de las áreas de bajo esfuerzo cortante como se ha comprobado en varios estudios *in vitro*<sup>80,81</sup>. Esta deformación podría explicar en parte la ausencia de beneficio clínico de la técnica de *kissing balloon*. En el registro COBIS descrito anteriormente, se comprobó mediante angiografía cuantitativa, una morfología similar a la descrita en los estudios *in vitro*<sup>82</sup>.

Otro inconveniente de esta técnica es la posibilidad de que se produzca una “mala aposición” proximal en el *stent* implantado en la rama principal. Esto se debe a que en el *kissing balloon* se utilizan balones de diámetro inferior al diámetro de la parte proximal de la bifurcación, por lo tanto puede quedar la zona proximal infraexpandida si los dos balones utilizados no cubren toda la longitud del *stent* en la rama principal. Un ejemplo muy gráfico puede observarse en la siguiente figura (**Figura 20**).

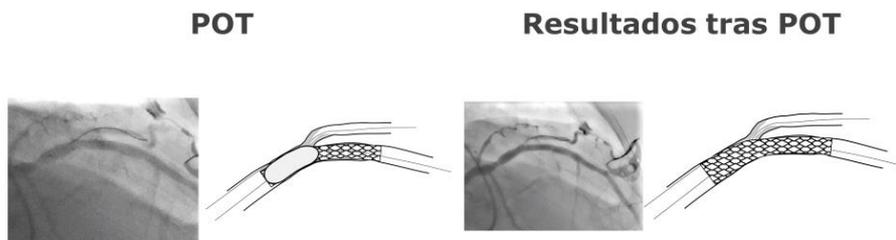


**Figura 20.** Ejemplo del fenómeno de la “mala aposición” proximal. Tras la implantación de un *stent* en la rama principal (Figuras A1, B1 y C1), se realiza un *kissing balloon* convencional (Figuras A2, B2 y C2). Debido a que el balón de la rama secundaria no llega hasta el segmento proximal del *stent*, se produce una “mala aposición” o mal apoyo de la malla del *stent* en la pared del vaso. Es el fenómeno de “cuello de botella” o *bottleneck*. Esto se corrige con una posdilatación más centrada en la porción proximal con un buen resultado final (Figuras A3, B3 y C3)<sup>72</sup>

Es en los procedimientos en los que se utiliza un *stent* para cada rama donde el *kissing balloon* tiene mayor importancia. Cuando se utilizan dos *stents*, aumenta considerablemente la posibilidad de que aparezcan zonas de “infraexpansión” o “mala aposición” que pueden corregirse mediante el *kissing balloon*. Se ha observado una disminución de la tasa de reestenosis de los *stents* cuando se realiza *kissing balloon* final en varios estudios<sup>22 83</sup>.

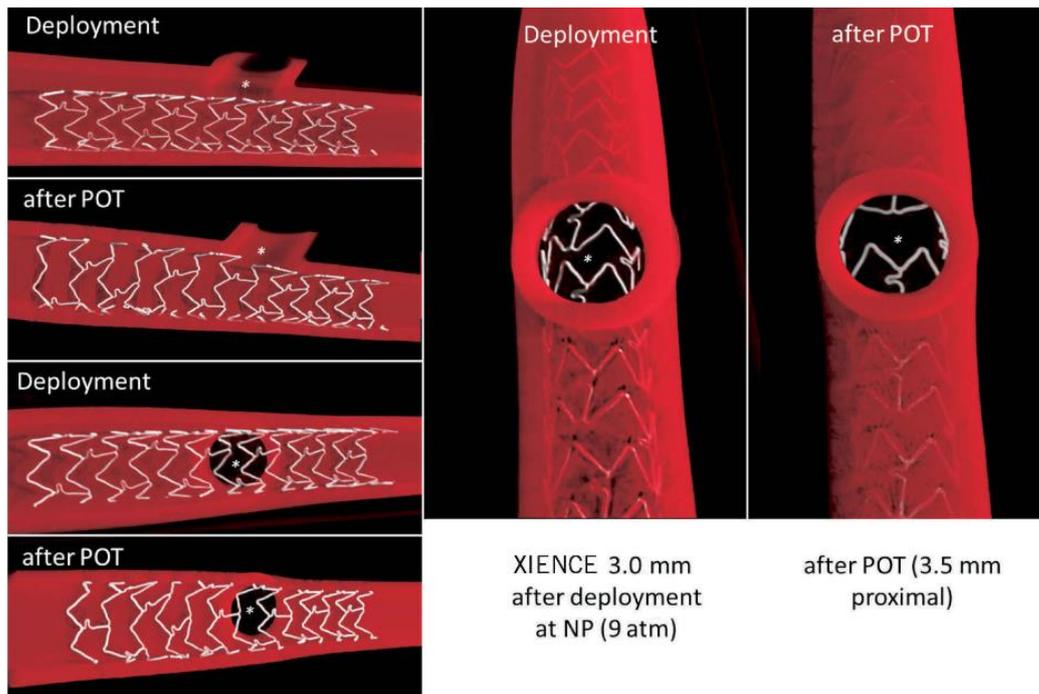
En todo caso es importante seguir los siguientes pasos para optimizar el tratamiento con *kissing balloon* si se quieren obtener buenos resultados:

- Corregir la “mala aposición” proximal mediante un inflado dirigido a la porción proximal de la bifurcación (“Proximal Optimisation Technique” o “POT”). Consiste en realizar un inflado con un balón no “compliant” de tamaño adecuado al vaso, tras la implantación del *stent* en la rama principal. Esto disminuye los riesgos de “mala aposición” del *stent* y facilita el recuce de la guía hacia la rama secundaria al aumentar la apertura de la malla del *stent* (**Figuras 21 y 22**).



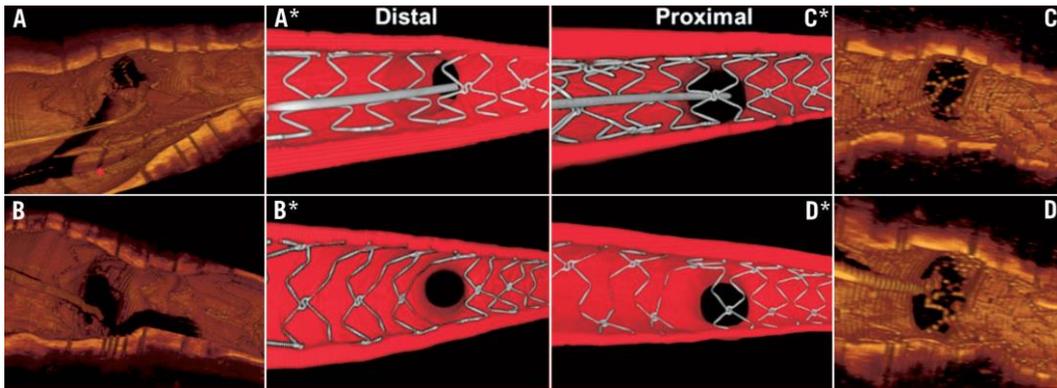
**Figura 21.** Ejemplo de la técnica de POT (Proximal Optimisation Technique)

- Realizar el recuce de la guía hacia la rama secundaria a través del *strut* más distal de la bifurcación (**Figura 23**).
- Seleccionar el tamaño apropiado de los balones. También es recomendable utilizar balones no “compliantes” porque mantienen un diámetro más predecible durante el inflado y soportan mayores presiones de inflado. Existen varias reglas para la elección del diámetro de los balones en cada rama (**Figura 24**).

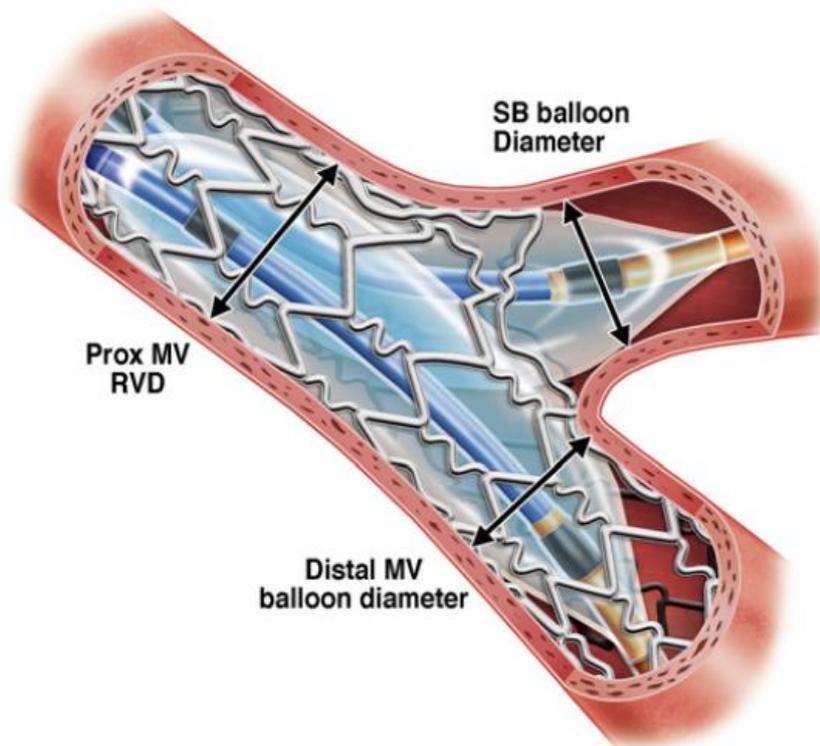


**Figura 22.** Reconstrucción tridimensional de un *stent* implantado en la rama principal antes y después de optimización proximal mediante posdilatación con un balón. Puede observarse que tras posdilatación el *stent* en la porción proximal de la bifurcación está mejor apoyado en la pared y se mejora la apertura de los *struts* en el origen de la rama secundaria. (“POT”: “Proximal Optimisation Technique”)<sup>72</sup>

En los procedimientos en los que se utiliza un solo *stent* en la rama principal, no está claro el beneficio de la realización rutinaria de *kissing balloon* a no ser que la rama secundaria enjaulada presente una disminución del flujo o una lesión residual severa superior al 75 % por angiografía<sup>1</sup>.



**Figura 23.** Evaluación de un modelo de bifurcación *in vitro* mediante tomografía de coherencia óptica. En los recuadros A y B, se observan el recruce de la malla a través del *strut* distal y el resultado. En los recuadros C y D se observan el recruce en un *strut* más proximal y el resultado<sup>55</sup>



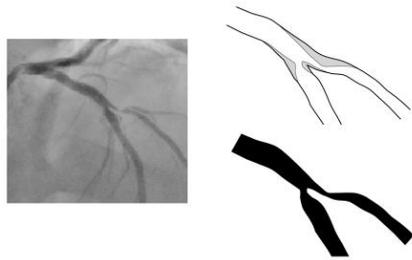
$$\begin{aligned} \text{Prox MV RVD} &= (\text{Distal MV balloon diameter} + \text{SB balloon diameter}) \times 2/3 \\ \text{Prox MV RVD} &= (\text{Distal MV balloon diameter} + 1/3 \text{ SB balloon diameter}) \\ (\text{Prox MV RVD})^2 &= (\text{Distal MV balloon diameter})^2 + (\text{SB balloon diameter})^2 \end{aligned}$$

**Figura 24.** Recomendaciones para la elección del diámetro de los balones en el *kissing balloon*. (MV = vaso principal. SB = vaso secundario. RVD = diámetro de referencia del vaso)<sup>84 22</sup>

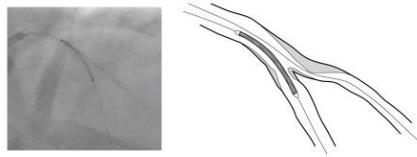
En el caso de que haya alguna complicación en la rama secundaria que no se haya solucionado con el *kissing balloon*, tendríamos que implantar un *stent* en la rama secundaria (lo que se denomina *stent* provisional en rama secundaria ya que es una estrategia de rescate no planteada inicialmente). Al igual que en el caso del *kissing balloon*, es necesario un recruce de las guías utilizadas en ambas ramas ya que la guía de protección de la rama secundaria ha quedado atrapada por el *stent* de la rama principal. Existen varias opciones para el tratamiento de la rama secundaria una vez que se ha implantado un *stent* en la rama principal.

- T *stent*. Es una buena opción cuando la bifurcación tiene una angulación  $>70^\circ$ . Consiste en enrasar el *stent* de la rama secundaria con la rama principal intentando protruir lo menos posible en dicha rama principal.
- Una variante de la anterior es la técnica TAP (“T and protrusion technique”). Esta técnica fue descrita por el grupo de Colombo en el año 2007<sup>85</sup>. Es una modificación de la técnica del T *stent* (**Figuras 25 y 26**). Las ventajas de esta técnica son: compatibilidad con catéteres de 6F, cubrir completamente el *ostium* de la rama secundaria con el *stent* y facilitar la realización posterior de un *kissing balloon*. En este caso para facilitar la colocación del *stent* se utiliza un balón desinflado en la rama principal mientras se implanta el *stent* en la rama secundaria. Tras la implantación, se inflan ambos balones simultáneamente realizándose un *kissing balloon*<sup>86</sup>.

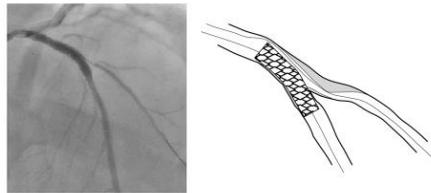
**"T and protrusion" - TAP**



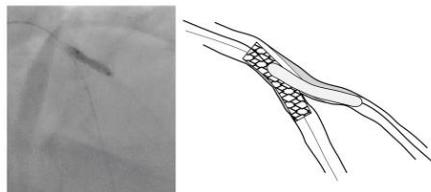
**Implantación de stent en rama principal**



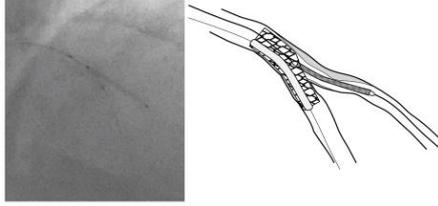
**Resultado tras implantación en rama principal**



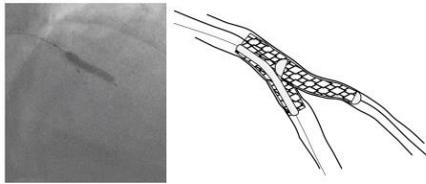
**Predilatación de rama secundaria**



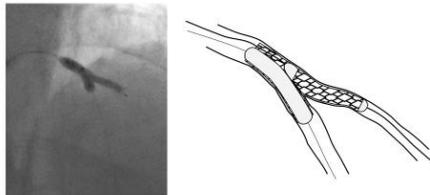
**Balón en rama principal y stent en rama secundaria**



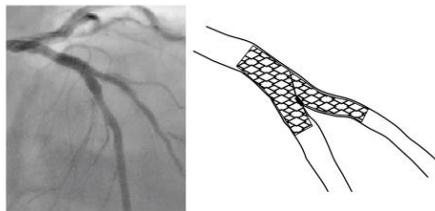
**Implantación de stent en rama secundaria**



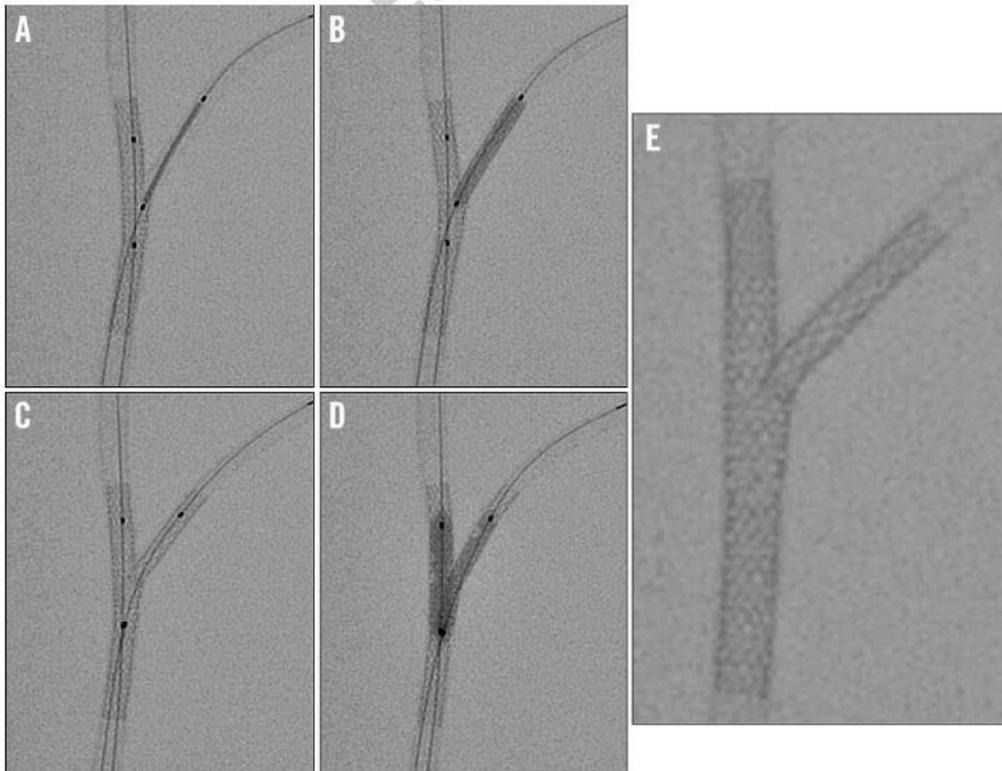
**Inflado simultáneo de los dos balones**



**Resultado final**



**Figura 25.** Desarrollo secuencial de la técnica TAP en un caso real



**Figura 26.** Técnica TAP en un modelo *in vitro*. A) Tras la implantación de un *stent* en la rama principal se coloca el *stent* en la rama secundaria protruyendo ligeramente en la rama principal. B) Se implanta el *stent* en la rama secundaria mientras se mantiene un balón desinflado en la rama principal. C) El balón de la rama secundaria se retira parcialmente para hacer coincidir su porción proximal con la porción proximal del balón de la rama principal. D) Inflado simultáneo de ambos balones *kissing balloon*. E) Resultado final<sup>87</sup>

En un reciente estudio que comparó esta técnica *in vitro* con las técnicas del *culotte* y *crush stenting*, se observó una menor frecuencia de “mala aposición” de los *stents* en la técnica TAP<sup>88</sup>.

Sin embargo, esta técnica tiene su mayor limitación en la angulación de la rama secundaria. De forma intuitiva, angulaciones cercanas a 90° permiten cubrir adecuadamente el *ostium* de la rama secundaria sin apenas protruir en la rama principal. Sin embargo, cuanto más aguda es la angulación mayor es la protrusión del *stent*

de la rama secundaria en la rama principal para cubrir adecuadamente el *ostium*.

Existen escasos estudios donde se haya evaluado sistemáticamente la técnica TAP (**Tabla 7**). Las tasas de reestenosis pueden considerarse aceptables teniendo en cuenta que es una técnica con dos *stents* en bifurcación.

Estudio	Estrategia	Pacientes (n)	Tronco (%)	Medina 1,1,1 (%)	Bifurcaciones verdaderas (%)	Seguimiento	RVD (%)	Trombosis Definitiva (%)
Burzotta et al <sup>85</sup>	TAP provisional	73	37.0 %	65.8 %	76.7%	9 meses	6.8%	1.4%
Al Rashdan et al <sup>89</sup>	TAP sistemático	156	10.3 %	–	–	36 meses	5.3%	0.6%
Burzotta et al <sup>86</sup>	TAP provisional	19	5 %	53.0 %	85.0%	12 meses	5.3%	-
Naganuma et al <sup>90</sup>	TAP provisional	95	18.9 %	34.7 %	78.9%	36 meses	9.7%	-
ARTEMIS study <sup>91</sup>	TAP provisional	71	26.8 %	60.6 %	74.7%	12 meses	8.5%	-

**Tabla 7.** Resumen de estudios clínicos con la técnica TAP. (RVD: Revascularización vaso diana)<sup>87</sup>

## 8. Técnicas con dos *stents*

Aunque la técnica de *stent* provisional es la recomendada por el Club Europeo de Bifurcaciones<sup>92</sup>, hay casos en los que es imprescindible utilizar una técnica con dos *stents*. En un reciente metanálisis se demostró que la estrategia de un *stent* presentaba similares resultados a la técnica de dos *stents* respecto a mortalidad, revascularización y calidad de vida<sup>56 93</sup>. La técnica de *stent* simple incluso produce una menor tasa de infartos de miocardio en algunos estudios<sup>60 94</sup><sup>95</sup>. Sin embargo, hay que considerar una técnica de dos *stents* en casos de

bifurcaciones con una rama secundaria importante y con afectación significativa de al menos 5 mm en este vaso. También hay que tener en cuenta el ángulo de bifurcación ya que en ángulos agudos puede predecirse un desplazamiento de la carina que comprometa la rama secundaria<sup>96</sup>.

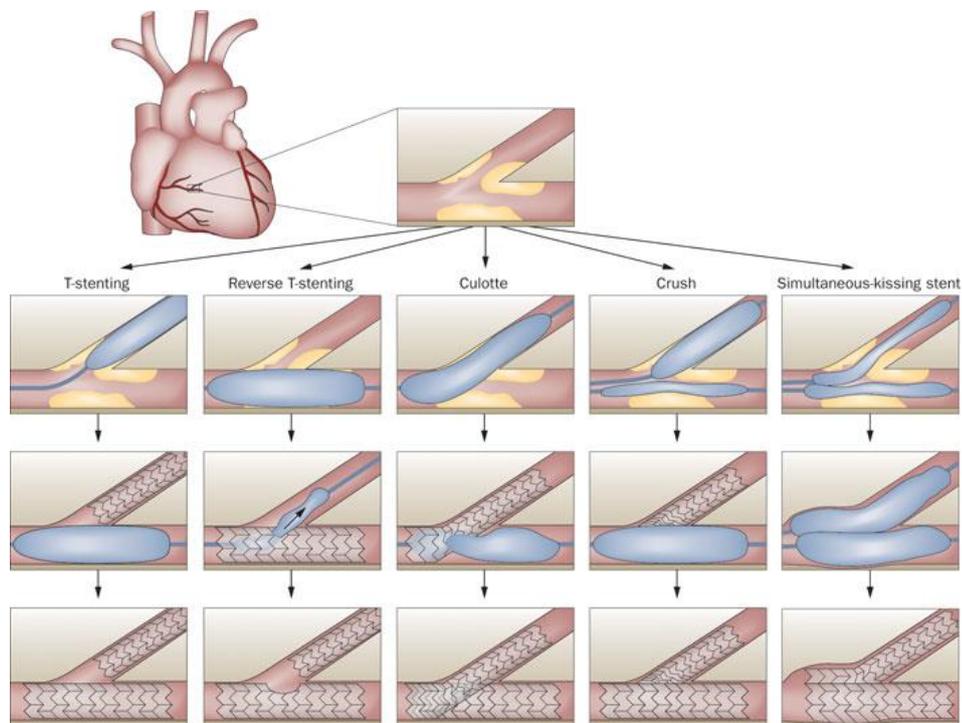
El problema a la hora de comparar una técnica de dos *stents* vs. un *stent* es que muchos estudios están diseñados con un claro sesgo que favorece la técnica de un *stent* porque se incluyen bifurcaciones no verdaderas ya que no afectan significativamente a la rama secundaria. Es más, en muchos estudios en los que la técnica de elección era el *stent* único, existía un porcentaje significativo de casos (4-31 %) en los que finalmente se implantaban dos *stents*<sup>5 57 58</sup>.

Existe una gran variedad de técnicas con dos *stents* cuya elección depende de varios factores como la experiencia del operador, la angulación de la bifurcación, el tipo de lesión en la bifurcación, etc. En cualquier caso, cuando se vaya a planificar una estrategia de dos *stents*, es fundamental predilatarse ambas ramas, lo que facilitará cualquier técnica posterior. Un tema de debate es la rama en la que se va a implantar el primer *stent*. Aunque no existe consenso al respecto, parece razonable comenzar en la rama secundaria si esta tiene un difícil acceso, presenta una disección significativa, riesgo de cerrarse durante el procedimiento o tiene un trayecto enfermo largo que va a precisar la implantación de varios *stents*.

Nuevamente la necesidad de realizar un *kissing balloon* final no está claramente establecida y es difícil obtener una evidencia al respecto dada la variedad de técnicas utilizables. En algunos estudios se ha comprobado que un *kissing balloon* es beneficioso cuando se utilizan determinadas técnicas<sup>97 98</sup>. En un estudio donde se utilizó la técnica de *crush*, el *kissing balloon* disminuía la tasa de reestenosis en la rama secundaria (RR 1.79, 95 % CI: 1.14 a 2.80, p<0.01)<sup>83</sup>.

Esta ventaja también se ha comprobado en algún estudio en el que se utilizó la técnica de *culotte*<sup>22</sup> (RR: 0.37, 95 % CI: 0.13 a 1.10, p=0.07).

Pasaremos a describir las técnicas más utilizadas con dos *stents* (**Figura 27**) (**Tabla 8**). Hay que señalar que existe muy escasa evidencia comparando las distintas técnicas entre ellas y su utilización depende de muchos factores tales como la clasificación de la bifurcación, la angulación de la misma, la experiencia del operador, etc.



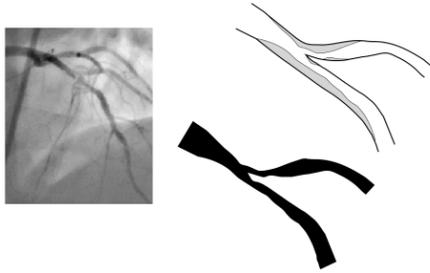
**Figura 27.** Descripción de las técnicas más comunes con dos *stents*<sup>99</sup>

	Advantages	Disadvantages
Culotte	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Complete coverage of SB ostium</li> <li>– Homogenous drug and metal distribution at bifurcation and proximal MB</li> <li>– Suitable for wide angle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Excessive metal at proximal MB</li> <li>– Not suitable for large size mismatch between proximal MB and SB</li> <li>– Rewiring to MB for FKI</li> </ul>
Mini-crush	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Complete coverage of SB ostium</li> <li>– Facilitated SB re-access once SB is reopened after crushing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Difficulty for SB re-access due to multiple layers of stents</li> <li>– Rewiring to SB for FKI</li> <li>– Not suitable for wide angle</li> </ul>
Step crush	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 6 Fr guiding compatible</li> <li>– Separate manipulation of SB and MB stents</li> <li>– Facilitated SB re-access once SB is reopened after crushing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rewiring to SB for FKI</li> <li>– Not suitable for wide angle</li> </ul>
DK crush	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 6 Fr guiding compatible</li> <li>– Less stent distortion</li> <li>– Improved stent apposition</li> <li>– Facilitated SB re-access</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Complex procedural step</li> </ul>
Modified T-technique (T- stenting and small protrusion [TAP])	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Suitable for angle close to 90°</li> <li>– Easy FKI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Not suitable for wide angle</li> <li>– Protrusion of SB stent</li> </ul>
V stenting	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Suitable for normal proximal MB</li> <li>– No need of SB reopening</li> <li>– Both branch patency during procedure</li> <li>– Short procedural time</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Not suitable for diseased proximal MB</li> <li>– Geographic miss in the proximal MB</li> <li>– 7 or 8 Fr guiding required</li> </ul>
Simultaneous kissing stenting	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Suitable for large proximal MB</li> <li>– No need of SB reopening</li> <li>– Both branch patency during procedure</li> <li>– Short procedural time</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Not suitable for non-left main bifurcation</li> <li>– 7 or 8 Fr guiding required</li> <li>– Diaphragmatic membrane formation between the two stent struts in the proximal MB</li> </ul>

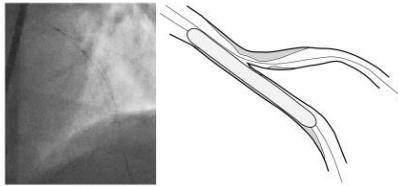
**Tabla 8.** Técnicas de bifurcación con dos *stents* y sus ventajas e inconvenientes (MB: Rama principal, SB: Rama secundaria, KB: *kissing balloon*)<sup>100</sup>

- *Culotte*. Cuando se ha evaluado en estudios, esta técnica ha conseguido resultados similares al *mini-crush* y mejores que el *stent* en T (**Figura 28**). Un inconveniente es la mayor tasa de reestenosis, especialmente si existe una gran cantidad de malla solapada en la porción proximal del vaso principal<sup>101 102</sup>.

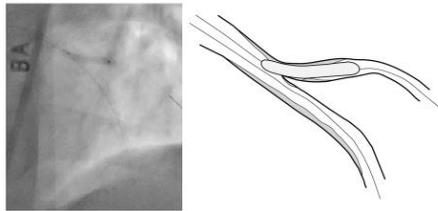
### "Culotte"



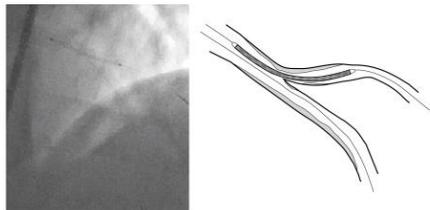
### Predilatación rama principal



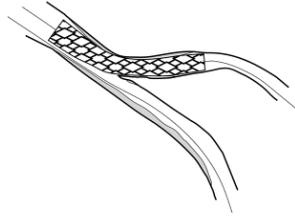
### Predilatación rama secundaria



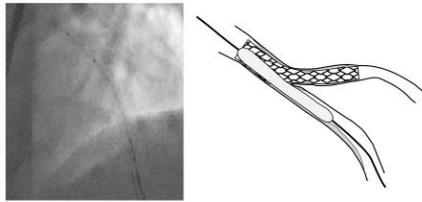
### Colocación stent en rama secundaria



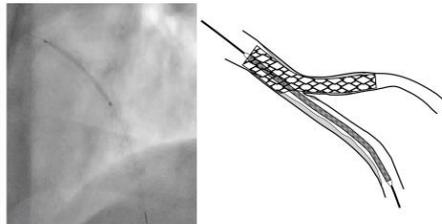
**Implantación de stent en rama secundaria**



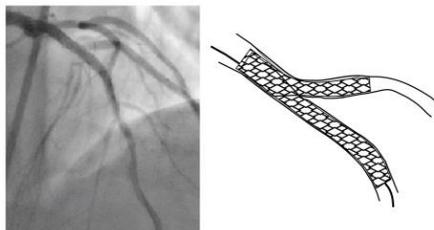
**Dilatación struts hacia rama principal**



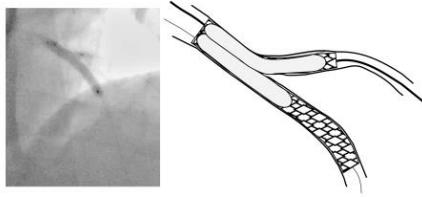
**Colocación de stent en rama principal**



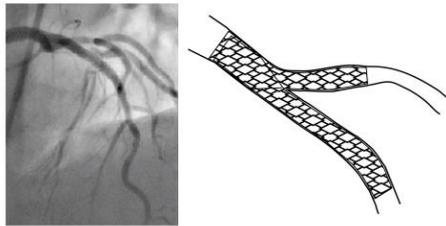
**Implantación de stent en rama principal**



### "Kissing" final



### Resultado final



**Figura 28.** Desarrollo secuencial de la técnica *cullotte*

- *Crush*. No puede hablarse de una única técnica ya que el *crush* puede utilizarse de diversas formas. Nuevamente se recomienda evitar una gran cantidad de malla en la rama principal, por lo que cuando se intenta ajustar el *stent* en la rama secundaria para no protruir malla en exceso hacia la rama principal, se denomina *mini-crush* (**Figura 29**). Un inconveniente de la técnica es que se produce una deformación de la porción proximal del *stent* en la rama secundaria por lo que el *ostium* de esta rama queda enjaulado con una malla más o menos densa que puede dificultar el recruce de las guías de angioplastia para realizar un *kissing balloon*<sup>103 68</sup>. Una variante que se utiliza habitualmente es la denominada *step crush*. En esta técnica se coloca un balón en la rama principal a la vez que se implanta el *stent* en la rama secundaria. De esta forma el aplastamiento de la malla que protruye en la rama principal se hace con el balón en este vaso. La ventaja es que esta técnica se

puede realizar con catéteres de 6F no precisando catéteres de mayor diámetro que son imprescindibles si se quiere trabajar con dos *stents* a la vez.

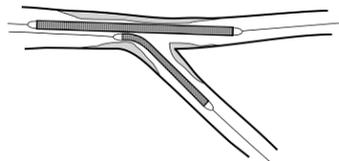
### **Mini crush**



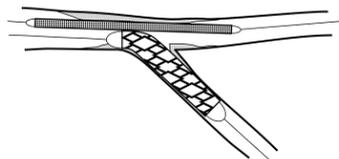
### **Predilatación de ambas ramas**



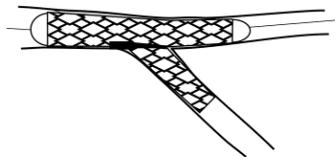
### **Colocación de los stents**



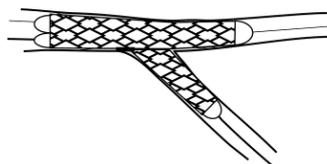
### **Inflado del stent en rama secundaria**



**Inflado del stent en rama principal**



**"Kissing" final**



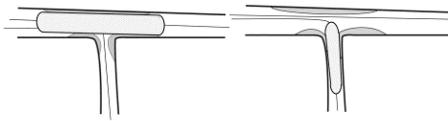
**Figura 29.** Desarrollo secuencial de la técnica *mini-crush*

- *Stent* en T. Esta técnica tiene el inconveniente de estar limitada a bifurcaciones con una angulación próxima a  $90^{\circ}$  porque en angulaciones menores existe mayor probabilidad de no cubrir el *ostium* de la rama secundaria o protruir demasiada malla hacia la rama principal (**Figura 30**). La técnica de TAP que hemos comentado anteriormente puede facilitar la implantación del *stent* en la rama secundaria<sup>86 6</sup>.

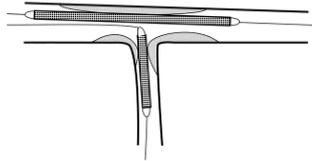
### Stent en T



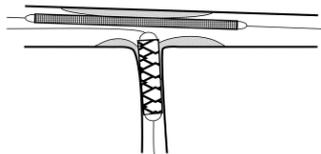
### Predilatación de ambas ramas



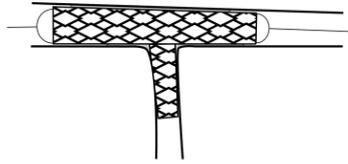
### Colocación de los stents



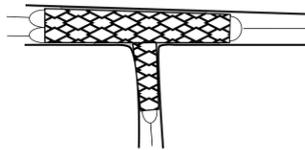
### Implantación de stent en rama principal



### Implantación de stent en rama secundaria



### "Kissing" final



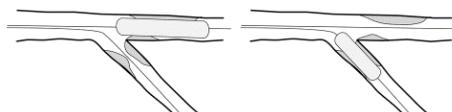
**Figura 30.** Desarrollo secuencial de la técnica de *stent* en T

- *Stent* en V. Puede ser una técnica apropiada para bifurcaciones de ángulo agudo y especialmente en el tipo Medina (0,1,1) (**Figura 31**).
- Técnica de *kissing stents* (SKS). Es una técnica cuya principal ventaja es su facilidad técnica ya que se necesitan pocas maniobras para realizarla. Sin embargo, tiene un gran inconveniente y es la presencia de dos *stents* paralelos dentro de la luz de vaso con los riesgos potenciales de trombosis y reestenosis que implica. Por lo tanto, esta técnica está en desuso actualmente<sup>104 105</sup>.

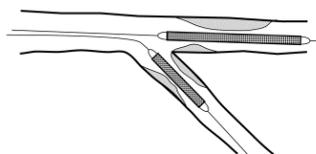
### V stent



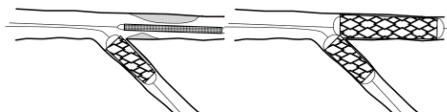
### Predilatación de ambas ramas



### Colocación de los stents



### Implantación de los stents



**Figura 31.** Desarrollo secuencial de la técnica de *V stent*

En todo caso no hay evidencia de que exista una ventaja clara de una técnica con dos *stents* sobre las otras. La decisión de la técnica a utilizar dependerá de las características de la bifurcación, la afectación de las ramas y la

experiencia del operador. Más que la técnica a utilizar probablemente tiene más importancia la correcta realización de cada técnica siguiendo los pasos recomendados y la utilización del *kissing balloon* final.

## **9. Una bifurcación especial: el tronco coronario**

El tronco coronario izquierdo es una bifurcación considerada especial fundamentalmente por dos motivos: por presentar diámetros grandes en sus ramas y por la importancia de potenciales complicaciones en este vaso dado que aporta la mayor parte del flujo miocárdico. En todo caso, no existe una estrategia particular en el tratamiento de lesiones de bifurcaciones en el tronco coronario, utilizándose las estrategias habituales de las bifurcaciones.

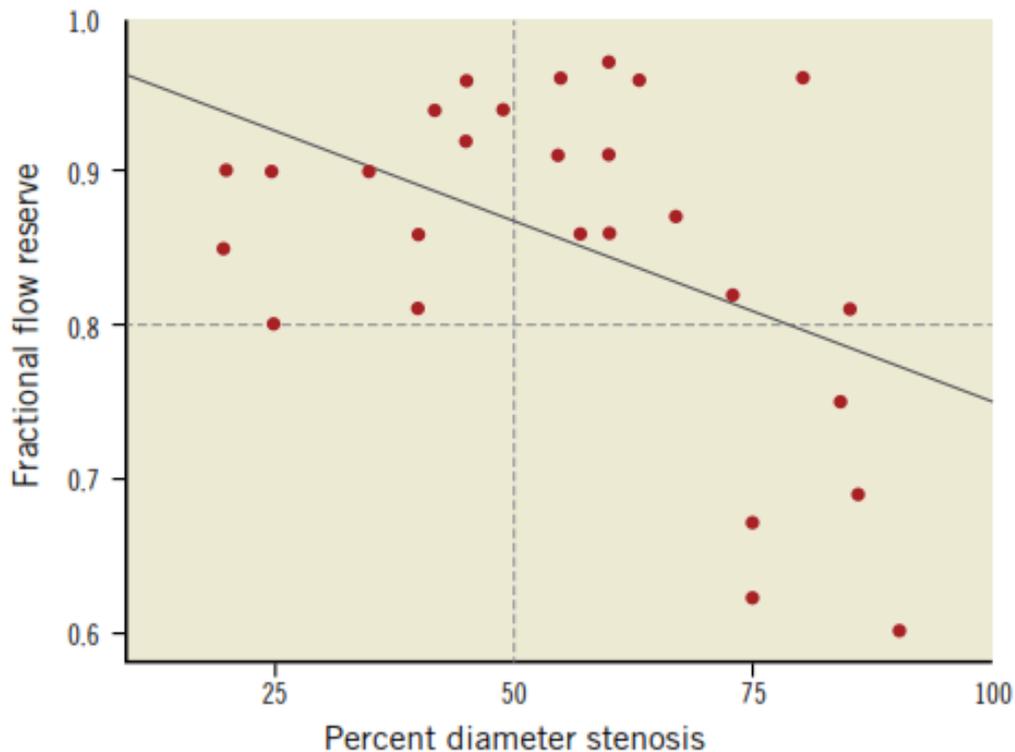
Aunque tradicionalmente la mayor parte de las lesiones en tronco coronario se han revascularizado mediante cirugía de *bypass* coronario, se ha demostrado recientemente en el estudio Syntax que los pacientes con una puntuación de riesgo bajo o moderado presentan resultados equivalentes a la cirugía cuando se tratan mediante angioplastia, en un seguimiento a cinco años<sup>106</sup>. De hecho en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología en pacientes con puntuación Syntax de bajo o moderado riesgo se considera la angioplastia coronaria como un procedimiento de elección con recomendación Ib<sup>107</sup>.

El conocimiento de las técnicas de bifurcación tiene especial importancia en el tronco coronario dado que entre el 60 y el 85 % de las lesiones de tronco son en la bifurcación distal con la arteria descendente anterior y la circunfleja<sup>92</sup>.

Cuando se evalúan las lesiones en bifurcación coronaria hay que tener en cuenta los siguientes hechos:

- a) El miocardio irrigado por el tronco coronario suele ser mayor al 50 % del total, por lo tanto las implicaciones clínicas de una complicación en este vaso son muy importantes.
- b) Ambas ramas distales a la bifurcación (arteria descendente anterior y arteria circunfleja) suelen ser ramas de gran calibre que irrigan una cantidad de miocardio importante. Por lo tanto el objetivo del tratamiento será optimizar ambas ramas; la oclusión de una de ellas o un resultado subóptimo no es admisible.

Sin embargo, la angiografía es, a veces, engañosa cuando se evalúan lesiones residuales en la bifurcación tras el tratamiento con un *stent*; este hecho ocurre fundamentalmente cuando se valora una lesión residual en la circunfleja tras implantar un *stent* desde el tronco coronario hacia la descendente anterior. Cuando se utiliza una técnica más específica para valorar la lesión residual, como es la guía de presión, existe escasa concordancia entre el porcentaje de estenosis angiográfica y la afectación real del flujo (**Figura 32**)<sup>108</sup>. Por lo tanto es conveniente una valoración más objetiva de las lesiones residuales de la circunfleja antes de decidir implantar un *stent* en esta rama dadas las implicaciones pronósticas de utilizar una estrategia de dos *stents*.

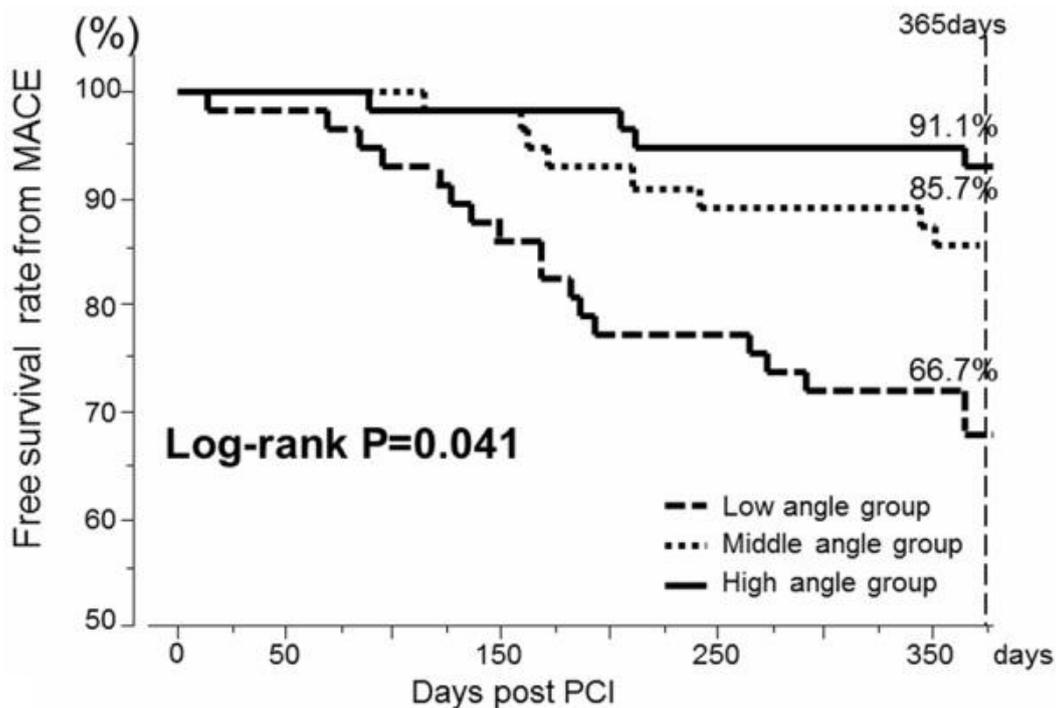


**Figura 32.** Relación entre la reserva fraccional de flujo (FFR) y el porcentaje de estenosis de la circunfleja valorado por angiografía tras implantar un *stent* en tronco-descendente anterior. Como puede verse, existe una escasa relación de una variable con otra. De hecho la mayoría de las lesiones de más de un 50 % tienen un FFR por encima de 0.8, es decir, no significativo<sup>108</sup>

- c) La rama principal de la bifurcación en el tronco coronario se origina directamente desde la aorta. Esto tiene implicaciones técnicas importantes en el tratamiento ya que el *ostium* de tronco coronario presenta una mayor resistencia a la dilatación y tiende a recuperar el diámetro original tras la dilatación con balón *elastic recoil*.
- d) El tamaño de la rama principal en el tronco coronario suele ser de al menos 4 o 5 mm. Es por tanto el vaso coronario con mayor diámetro y ha de ser tenido en cuenta cuando se seleccionan los balones de angioplastia o los *stents*.
- e) Al no tener el tronco coronario un vaso proximal de referencia, se puede subestimar la importancia de la enfermedad coronaria de este vaso en la angiografía, especialmente cuando existe una enfermedad

difusa. Por lo tanto, existe un consenso en utilizar en la medida de lo posible pruebas de imagen intracoronaria como el IVUS o la OCT<sup>109</sup>.

- f) Las trifurcaciones coronarias, es decir, la presencia de tres ramas significativas que salen del tronco coronario, existen en hasta un 10 % de los pacientes<sup>110</sup>. Las lesiones en las trifurcaciones son especialmente complejas técnicamente y existe un escaso consenso de cómo tratarlas.
- g) El patrón de distribución de la aterosclerosis en las bifurcaciones de tronco coronario izquierdo es similar al resto de las bifurcaciones<sup>111</sup>.
- h) Una de las características de las bifurcaciones en tronco coronario que las hacen más complejas técnicamente es que en muchas de ellas la angulación de la bifurcación es cercana a 90°, en forma de T. Esta angulación tiene implicaciones en la estrategia y el pronóstico<sup>112 113</sup>. El estudio de Girasis<sup>113</sup> es un subestudio de pacientes incluidos en el estudio Syntax, donde se analizaron las lesiones en bifurcación de tronco coronario. Se observó que la angulación media en el tronco coronario era de 95° en diástole y que existía una variación media de 6° tras la implantación de un *stent* en la bifurcación. Además, en el seguimiento a cinco años se observó que una variación sístole-diástole menor de 10° tras la angioplastia con *stents* se asociaba a una mayor tasa de complicaciones mayores (50.8 % vs. 22.7 %,  $p < 0.001$ ). En el estudio de Amemiya<sup>112</sup>, una angulación del tronco mayor a 70° se asociaba a un mayor riesgo de mortalidad (**Figura 33**).



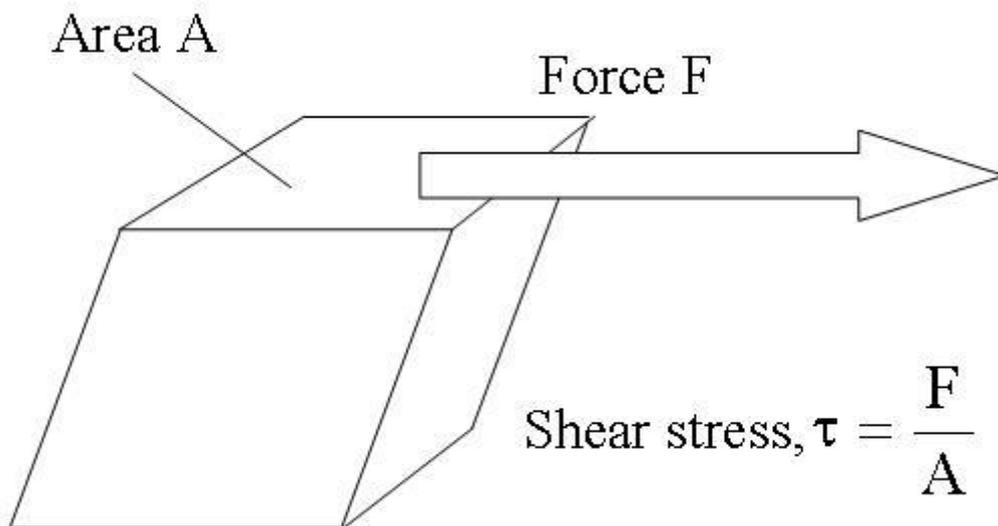
**Figura 33.** Comparación de eventos cardiovasculares mayores entre los grupos de pacientes según distinta angulación del tronco coronario<sup>112</sup>

En consonancia con estos datos existen estudios previos que demostraron una influencia en la angulación del tronco en determinadas técnicas de bifurcación. En el estudio de Dzavik se comprobó que una angulación de más de 50° implicaba una mayor riesgo de eventos cuando se utilizaba la técnica de *crush* en tronco coronario<sup>114</sup>. Un resultado similar se comprobó en el estudio de Adriaenssens utilizando la técnica de *cullotte*<sup>115</sup>.

## 10. Estudios de fluidodinámica

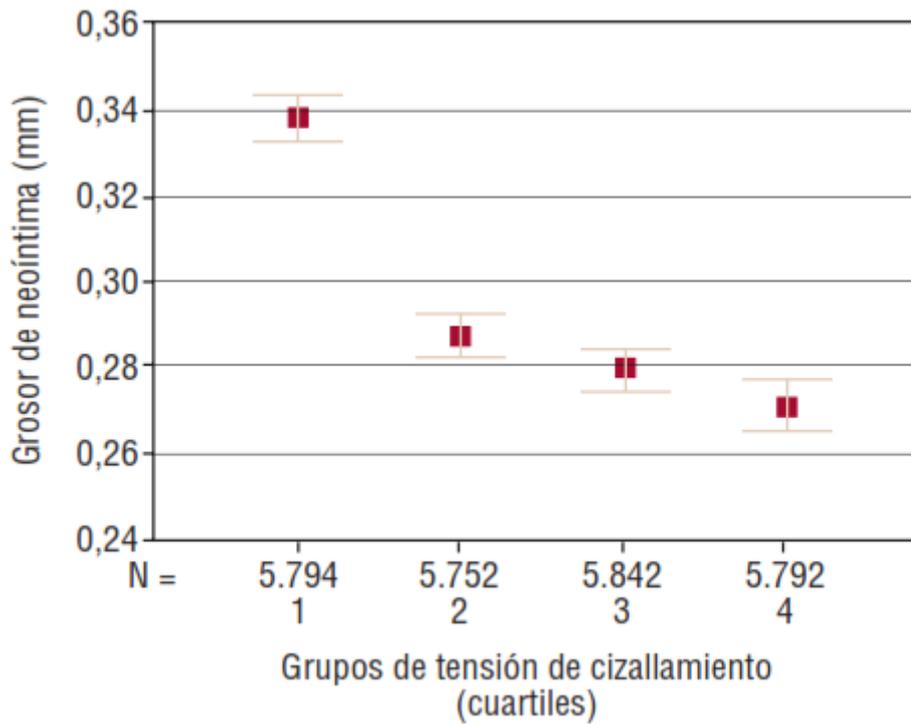
Se sabe que el desarrollo de aterosclerosis en las arterias se debe no solo a factores genéticos o a factores de riesgo cardiovascular, sino que también la anatomía y el flujo en los vasos influyen en su desarrollo. Este último aspecto ha sido estudiado en varios modelos arteriales no solo coronarios<sup>116 117 21,118</sup>. Un concepto de gran importancia en la fluidodinámica de las arterias es el esfuerzo cortante o esfuerzo tangencial (en inglés *shear stress*, que se suele representar

con la letra griega tau); es la tensión que ejerce la columna de sangre sobre la superficie endotelial en dirección tangencial generando una deformación de esta superficie o *strain* (Figura 34).



**Figura 34.** Explicación del concepto de esfuerzo cortante. Una fuerza tangencial (F) produce una deformación de la superficie (A). En el caso de las arterias, la fuerza la ejerce el flujo sanguíneo y la superficie afectada es la endotelial

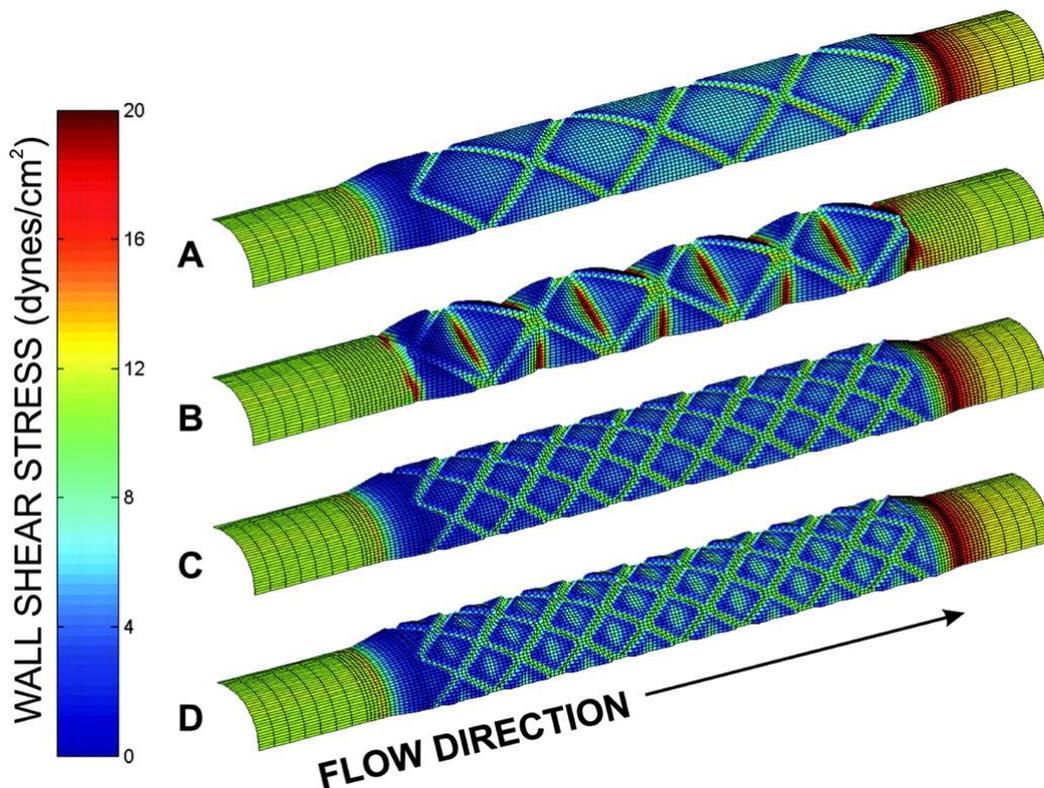
Las zonas del endotelio con menor esfuerzo cortante se han relacionado en numerosos estudios con una mayor probabilidad de desarrollar aterosclerosis<sup>60 61 62 63 122</sup>. Además, la modificación de la anatomía arterial que produce la implantación de uno o varios *stents* produce una importante alteración de las áreas de bajo esfuerzo cortante en el vaso, lo que se ha relacionado con una mayor incidencia de reestenosis y trombosis del *stent* en las zonas de menor esfuerzo cortante<sup>13 123-130 131</sup>. En este sentido nuestro grupo ya publicó que existía una relación inversa entre el esfuerzo cortante y la proliferación neointimal en *stents* convencionales implantados en una serie de siete pacientes (Figura 35)<sup>13</sup>.



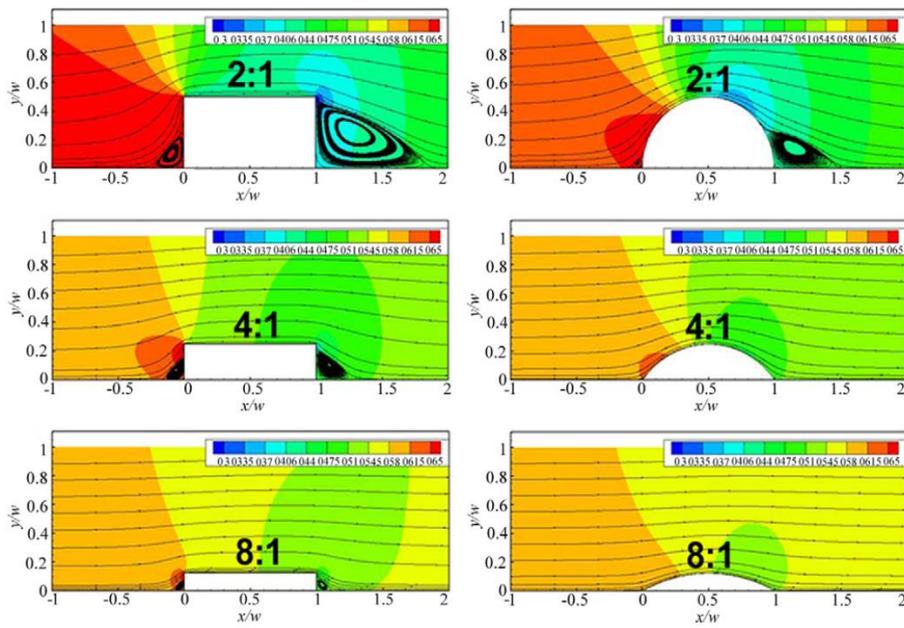
**Figura 35.** En esta gráfica se aprecia la relación entre el esfuerzo cortante y la proliferación neointimal. En ordenadas se muestra el grosor neointimal en mm. En abscisas se han dividido las mediciones del esfuerzo cortante en cuatro grupos. Se aprecia cómo en el grupo 1, el de menor esfuerzo cortante, existe una mayor proliferación neointimal<sup>13</sup>

El esfuerzo cortante en la superficie endotelial depende de la velocidad del flujo y de la presencia de asimetrías geométricas u obstáculos. La implantación de una malla metálica rígida en la luz del vaso produce alteraciones geométricas de la anatomía del vaso en tres dimensiones y, además, los *struts* metálicos protruyendo producen modificaciones focales del flujo. Todo esto modifica el patrón de flujo global y produce zonas locales de bajo esfuerzo cortante (**Figura 36**). Lógicamente la morfología y el tamaño de los *struts* influyen en el patrón de flujo (**Figura 37**). Además, la hiperplasia intimal que se produce posteriormente produce una alteración adicional (**Figura 38**).

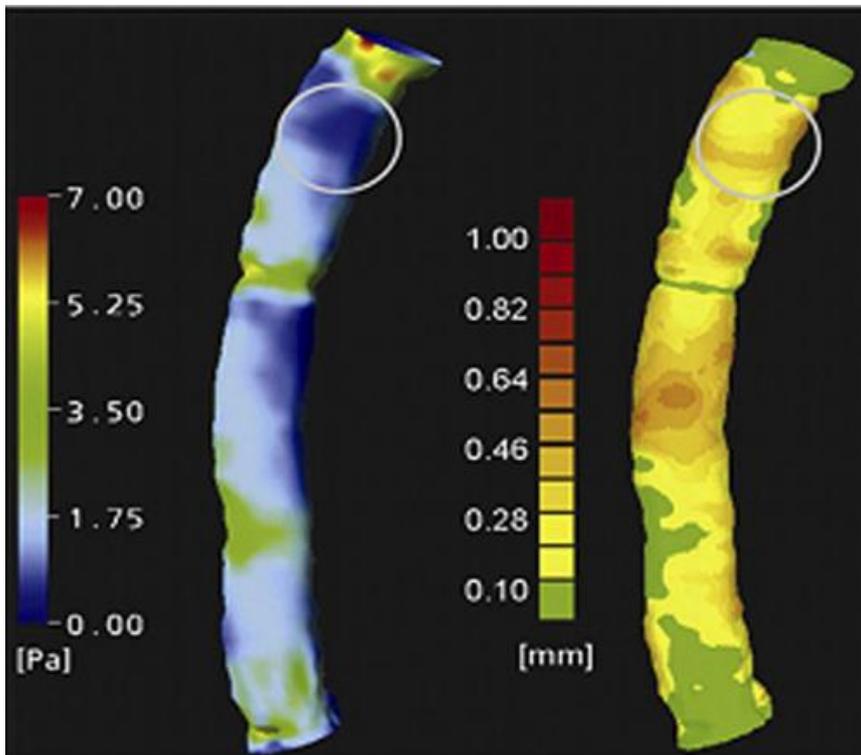
Los mecanismos de aumento de la hiperplasia neointimal en las áreas de bajo esfuerzo cortante son múltiples (**Figura 39**). La implantación del *stent* en el vaso produce un daño a la estructura del mismo y fundamentalmente al endotelio que se traduce en una respuesta inflamatoria y el posterior desarrollo de una hiperplasia intimal. Las áreas de bajo esfuerzo cortante son zonas especialmente propensas a esta hiperplasia. En primer lugar, en estas zonas la liberación de la droga en los *stents* recubiertos puede modificarse respecto a la respuesta teórica. Además, se ha comprobado un aumento de la expresión de la matriz inflamatoria en estas zonas, con aumento de la expresión de citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento endoteliales y moléculas de adhesión endotelial; todo ello favorece la proliferación de las células de músculo liso que son las principales responsables de la proliferación neointimal<sup>121 132-136 137-139</sup>.



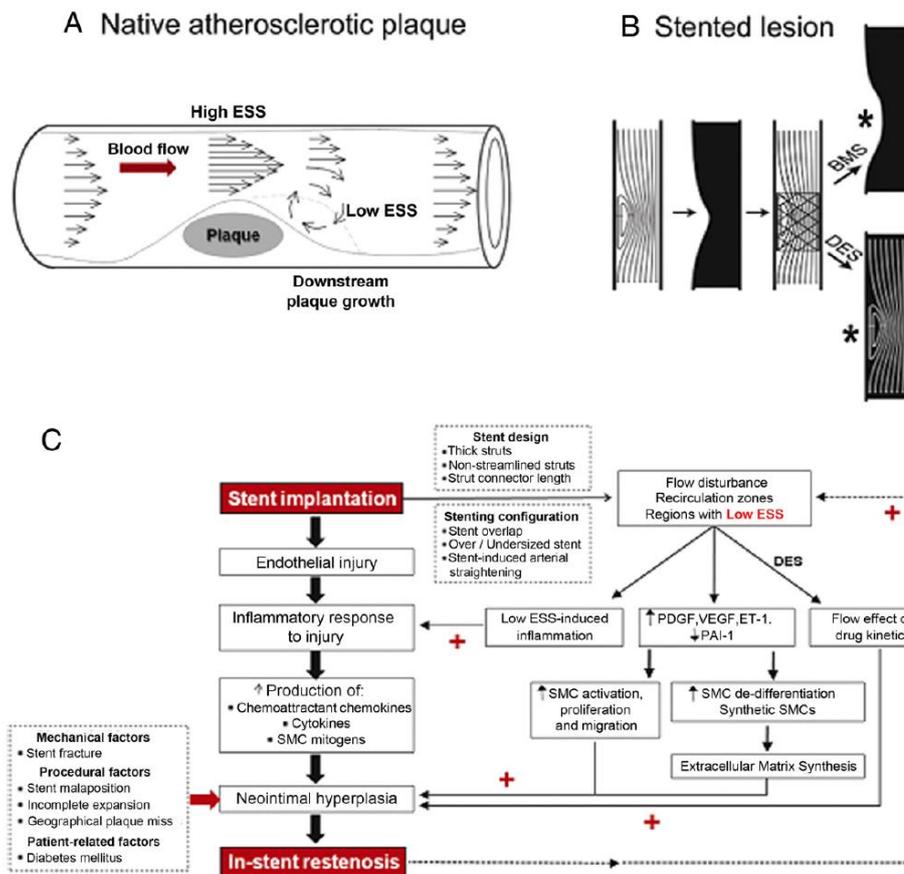
**Figura 36.** Distribución de las áreas de bajo esfuerzo cortante (en azul) en un modelo computacional coronario, con distintas morfologías de malla de *stent*<sup>140</sup>



**Figura 37.** Influencia de la estructura de la malla de diferentes *stents* en el esfuerzo cortante. Puede apreciarse que las mallas de mayor altura y con morfología rectangular producen áreas más extensas de bajo esfuerzo cortante (color azul y verde)<sup>125</sup>



**Figura 38.** Relación entre áreas de bajo esfuerzo cortante a la izquierda (zonas azules) y proliferación neointimal a la derecha (zonas rojas) en una arteria coronaria humana<sup>141</sup>



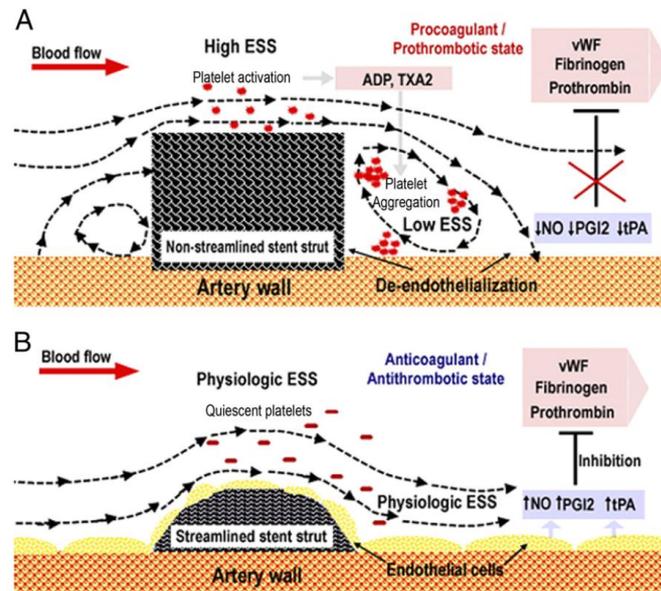
**Figura 39.** Diferentes mecanismos de la influencia del esfuerzo cortante en la reestenosis de *stent*.

A) Cualquier obstáculo al flujo coronario induce un área de bajo esfuerzo cortante inmediatamente distal, lo que induce la proliferación intimal. B) Este mismo efecto aparece por la protrusión de las mallas de los *stents*. C) Esquema fisiopatológico de la inducción de proliferación neointimal y su relación con las áreas de bajo esfuerzo cortante<sup>142</sup>. EES (bajo esfuerzo cortante endotelial), SMC (células musculares lisas), BMS (*stent* convencional), DES (*stent* recubierto de fármaco), ET (endotelina), PAI (factor inhibidor del plasminógeno), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)<sup>142</sup>

Respecto a la trombosis *intra-stent*, diversos estudios han sugerido una influencia del esfuerzo cortante en esta complicación, aumentando las posibilidades en zonas de bajo esfuerzo cortante debido a diferentes mecanismos (Tabla 2 y Figura 40)<sup>31 143 144 145 146</sup>.

Factor de riesgo de trombosis de <i>stent</i>	Efecto hemodinámico
<b>Factores del paciente</b>	
Diabetes	
Insuficiencia renal crónica	
Síndrome coronario agudo	
<b>Factores del <i>stent</i></b>	
Endotelización incompleta	Atenuación de la liberación de PGI <sub>2</sub> , tPA, eNOS inducida por el
Hipersensibilidad a la droga o el polímero	esfuerzo cortante
<b>Factores del procedimiento</b>	
<i>Stents</i> en bifurcación	
Lesiones complejas	
Enfermedad multivaso	
Longitud del vaso con <i>stent</i>	Aumento de la resistencia al flujo y
Mala aposición del <i>stent</i>	de las áreas de bajo esfuerzo
“infra expansión” del <i>stent</i>	cortante
<i>Stents</i> solapados	
Remodelado vascular positivo	Disminución de la velocidad de flujo y aumento de las áreas de bajo
<b>Terapia antiplaquetaria</b>	
Discontinuación prematura	esfuerzo cortante
Resistencia al clopidogrel	

**Tabla 9.** Relación entre factores clásicos de trombosis de *stent* y la fluidodinámica. PGI<sub>2</sub> (prostaciclina), tPA (activador del plasminógeno tisular), ENOS (sintetasa endotelial del óxido nítrico)

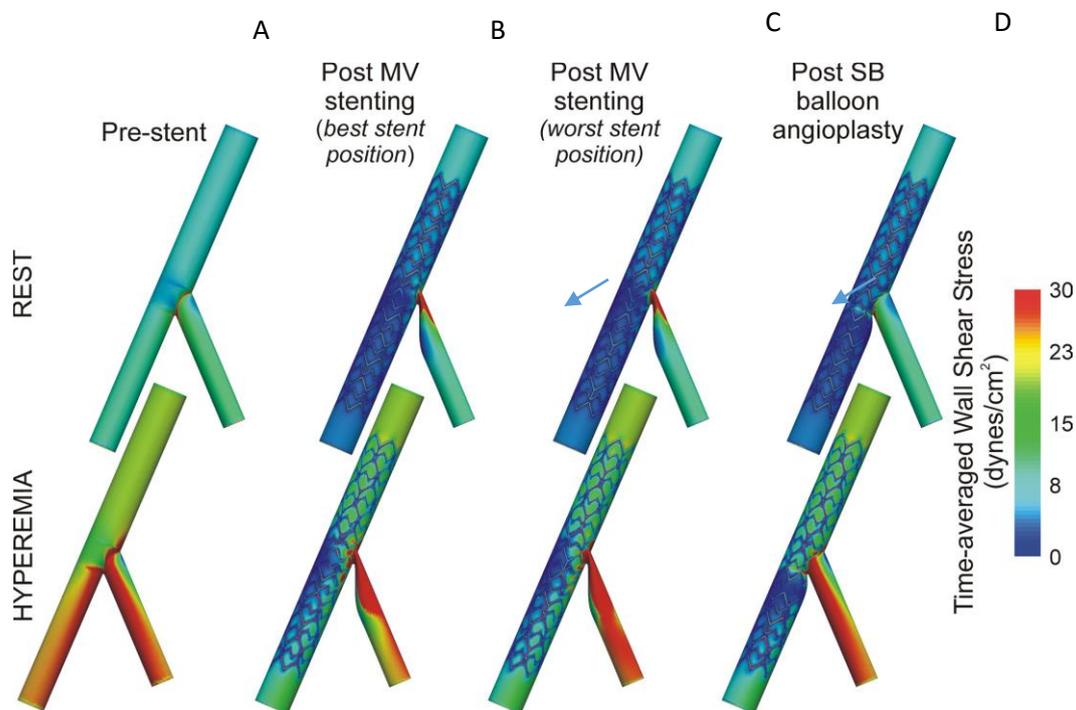


**Figura 40.** Diversos mecanismos por los que el esfuerzo cortante influye en el riesgo de trombosis. En la figura A, una morfología del *strut* que produzca un importante obstáculo al flujo coronario produce zonas de alto esfuerzo cortante en la parte superior del *strut* lo que induce la liberación de ADP que es un importante inductor de la agregación plaquetaria. Además, inmediatamente distal al *strut* se forma una amplia zona de recirculación y bajo esfuerzo cortante que induce la formación de agregantes (vWF, fibrinógeno, protrombina) y retarda la endotelización por disminución de los niveles de NO, PGI<sub>2</sub> y tPA. En el caso B, el menor tamaño y la morfología más adecuada del *strut* favorecen la endotelización y la inhibición de la antiagregación. ESS (esfuerzo cortante), NO (óxido nítrico), PGI<sub>2</sub> (prostaciclina), tPA (activador del plasminógeno tisular), vWF (factor de von Willebrand)<sup>125</sup>

## 11. Estudios de fluidodinámica en angioplastias de bifurcaciones coronarias

Existen escasos estudios que hayan evaluado la fluidodinámica en las diferentes técnicas de bifurcación coronaria. Sin embargo, en este tipo de técnicas el estudio de las modificaciones del flujo coronario puede ser de especial interés dada la variedad de técnicas posibles, las deformaciones importantes de la estructura del *stent* y la gran cantidad de malla en la luz del vaso que dejan muchas de estas técnicas.

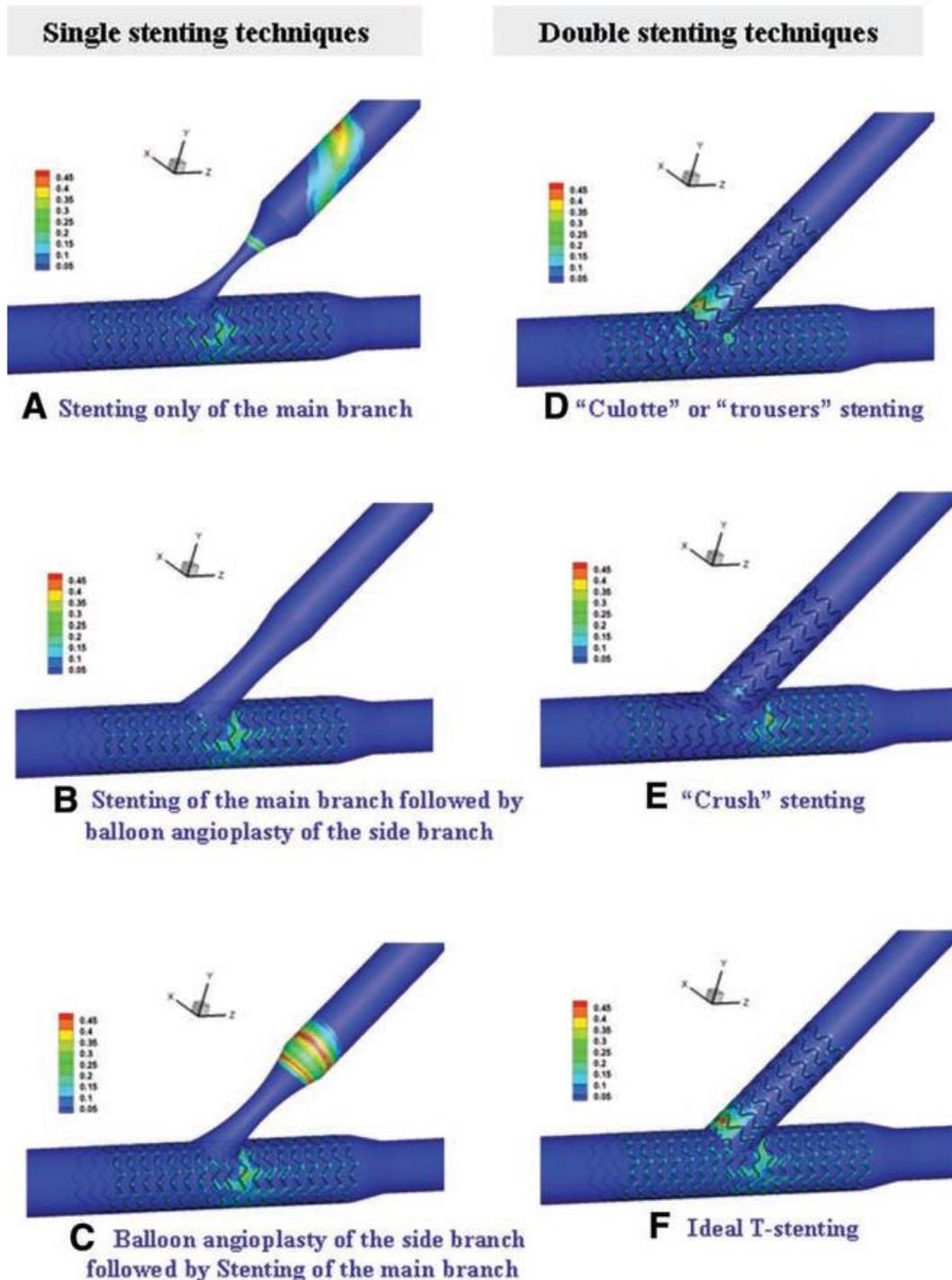
Un primer estudio de aproximación al tema fue el realizado por Andrew Williams<sup>147</sup> utilizando un modelo computacional con el análisis virtual de varias técnicas coronarias y su influencia en la hemodinámica de la bifurcación. Se estudiaron las áreas de esfuerzo cortante y el patrón de cambio del esfuerzo cortante (mediante “Oscillatory Shear Index”, OSI) en tres modelos virtuales (Figura 41).



**Figura 41.** Patrón de distribución de las áreas de esfuerzo cortante en un modelo matemático. Se estudian cuatro modelos en situación de flujo basal y en hiperemia. A) Modelo de bifurcación sin stent. B) Stent en rama principal con poca cantidad de malla en la carina. Nótese el desplazamiento teórico de la carina en la rama secundaria tras la implantación del stent (flecha). C) Stent en rama principal con gran cantidad de malla en la carina. D) Stent en rama principal y angioplastia con balón a través de las mallas hacia la rama secundaria<sup>147</sup>

En el estudio se comprobaba una distribución de las áreas de bajo esfuerzo cortante en el lado contralateral a la salida de la rama secundaria en el vaso principal; esta distribución no se modificaba significativamente tras la dilatación de la salida de la rama secundaria.

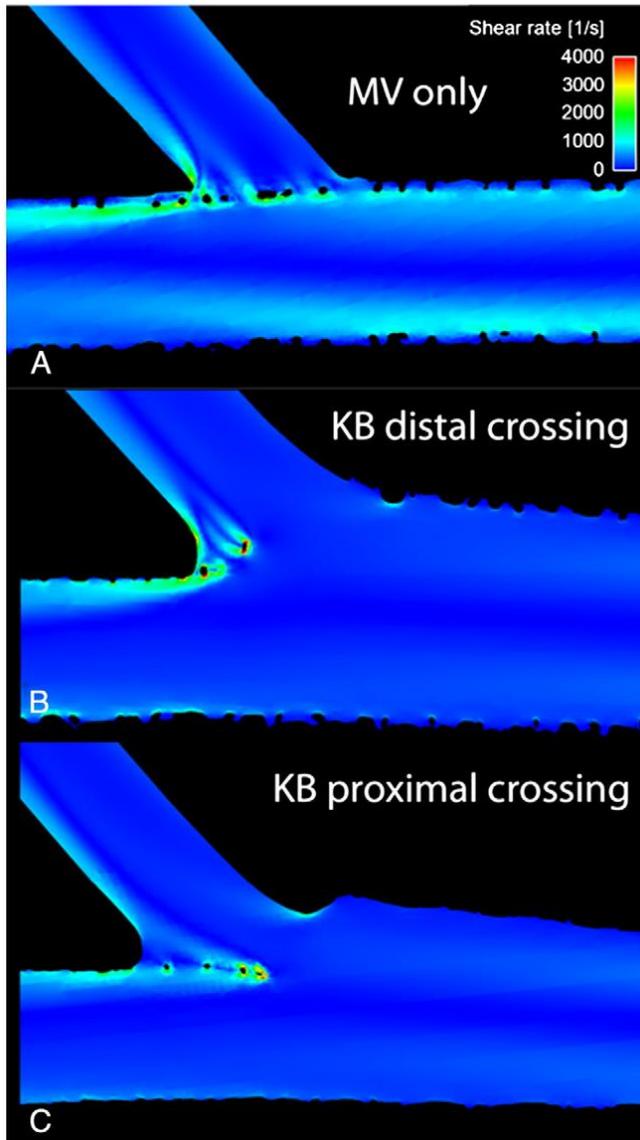
Posteriormente, se ha publicado un estudio también completamente virtual mediante modelo computacional, pero analizando una mayor variedad de técnicas de bifurcación coronaria<sup>148</sup>. En este estudio el patrón fluidodinámico más favorable era el de *stent* en rama principal sin dilatación o implantación posterior de otro *stent* hacia la rama secundaria. Cuando se analizaban las técnicas con dos *stents*, la técnica de *crush* era más favorable que el *T stent* o el *culotte* (**Figura 42**).



**Figura 42.** Distribución de las áreas de "Oscillatory Shear Index" (OSI) en las diversas técnicas de bifurcación coronaria. Las áreas de mayor OSI implican zonas donde el esfuerzo cortante presenta mayor cambio de dirección de flujo<sup>148</sup>

En el año 2013 se publicó un estudio en el que se realizaba un análisis de fluidodinámica computacional, pero en este caso en modelos reales *in vitro*. En el trabajo se estudiaba la importancia de la zona de recuce de la guía hacia la rama

secundaria por su influencia en la deformación del *stent* y la afectación de la carina tras la dilatación con *kissing balloon*<sup>75</sup>. En dicho estudio, que empleaban varios modelos de *stents* comerciales, se concluía que el recruce de la guía a través de *struts* distales producía una deformación de los *stents* y una fluidodinámica mucho más ventajosa que si el recruce se hacía a través de *struts* proximales (**Figura 43**).



**Figura 43.** Distribución de las áreas de esfuerzo cortante cuando se implanta un *stent* en la rama principal (A) y cuando se produce el recruce y posterior dilatación con balón a través de un *strut* distal (B) o proximal (C)<sup>75</sup>

Como vemos, los estudios sobre bifurcaciones coronarias se han centrado básicamente en dos aspectos: el anatómico, con el análisis mediante diferentes técnicas de imagen de las deformaciones de los *stents*, y el computacional, utilizando habitualmente los datos obtenidos en la imagen.

Sin embargo, existe un déficit de estudios que analicen el comportamiento fluidodinámico real en modelos experimentales; se asume un modelo computacional, pero sin realizar una comprobación de si este modelo es adecuado y refleja realmente el comportamiento del flujo en los distintos modelos de bifurcaciones coronarias.

## **II. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

- Crear un modelo experimental para el análisis de flujo en bifurcaciones coronarias.
- Estudiar los aspectos relevantes de la fluidodinámica con implicaciones clínicas potenciales.
- Validar el modelo matemático de análisis de fluido con nuestro modelo experimental.
- Analizar mediante el modelo experimental y el computacional la influencia de las distintas técnicas de bifurcación coronaria y el ángulo de la bifurcación en las variables fluidodinámicas.

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 1. Definiciones

##### ***Oscillatory shear index***

La naturaleza pulsátil del flujo sanguíneo se puede cuantificar mediante el *oscillatory shear index* (OSI), que se define como:

$$OSI = \frac{1}{2} \left( 1 - \frac{\frac{1}{T} \int_0^T \tau_w dt}{\frac{1}{T} \int_0^T |\tau_w| dt} \right)$$

donde  $T$  es el período del pulso cardíaco y  $\tau_w$  es la tensión tangencial en la pared arterial proyectada en la dirección principal del flujo.

##### **Vorticidad**

La vorticidad se define como el rotacional del vector velocidad:  $(\nabla \times \vec{v})$ . Indica la intensidad de las estructuras espirales que se forman en el flujo sanguíneo.

##### **Esfuerzo cortante**

Las fuerzas aplicadas a un fluido pueden inducir un efecto de deslizamiento de una parte del mismo con respecto a otra. En este caso, sobre el área de deslizamiento se produce un esfuerzo cortante, o tangencial, o de cizalladura. El esfuerzo cortante se define como la relación entre la fuerza y el área a través de

la cual se produce el deslizamiento donde la fuerza es paralela al área. El esfuerzo cortante ( $t$ ) se calcula como

Esfuerzo cortante = fuerza / área donde se produce el deslizamiento

$$t = F / A$$

donde  $t$  es el esfuerzo cortante;  $F$  es la fuerza que produce el esfuerzo cortante;  $A$  es el área sometida a esfuerzo cortante.

## 2. Modelo experimental

Se utilizaron modelos de un tamaño mayor al de una coronaria normal (8 mm de diámetro) por exigencias técnicas para una adecuada medición del flujo; sobre estos modelos se implantaron *stents* de radiología intervencionista (Biotronik Dynamic).

Utilizamos modelos de dos tipos de bifurcaciones coronarias en metacrilato, de 45° y 90° de angulación. En los modelos se evaluaron tres tipos de técnicas de bifurcación: *stent* en vaso principal enjaulando rama secundaria, *stent* en vaso principal y apertura de los *struts* del *stent* mediante *kissing balloon* y finalmente técnica *cullotte* y *kissing balloon* final. Cada técnica se evaluó en modelos de 45° y 90° (**Figura 44**). Se compararon los resultados de las diferentes técnicas entre sí y de cada técnica con el modelo de bifurcación sin *stent* implantado.



**Figura 44.** Los modelos experimentales en metacrilato en dos angulaciones de bifurcación, 45° y 90°. a) *Stent* simple en rama principal. b) *Stent* en rama principal y apertura del *strut* hacia rama secundaria mediante *kissing balloon*. c) Técnica *cullotte* y *kissing balloon* final

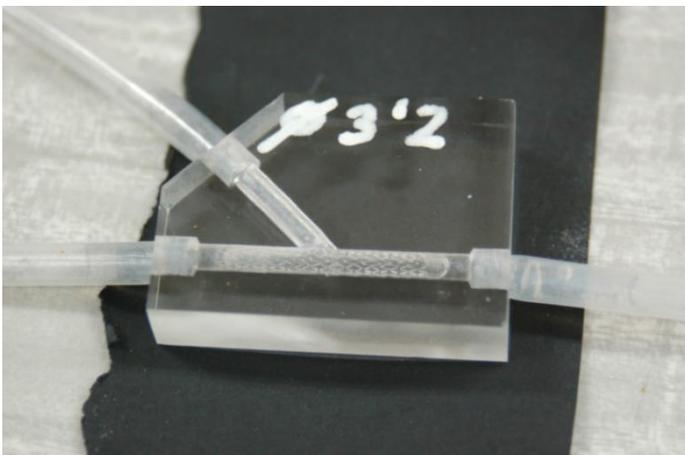
Creamos un circuito hidráulico de flujo constante (**Figura 45**). El fluido utilizado era una mezcla de glicerina y agua al 60-40 % que presenta una viscosidad similar a la sangre (viscosidad  $\nu = 3.72 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$  y densidad  $\rho = 1099.3 \text{ kg/m}^3$ ).

En este modelo experimental se valoraron dos parámetros.

En primer lugar, se realizó un mapa de velocidad en el circuito. Los campos de velocidad se obtuvieron experimentalmente mediante PIV (*particle image velocimetry*). Para ello se diseminaron en el fluido micropartículas de polímero (1-20  $\mu\text{m}$ ) con capacidad de reflejar la luz de un láser. Una cámara de alta velocidad permitía evaluar la variación de la posición de la partícula en el fluido en dos

intervalos cortos de tiempo. El equipo usado fue un PIV de la marca Dantec con un doble láser Nd:Yag. El error máximo inherente es del 3 %.

El segundo parámetro medido fue la caída de flujo desde la entrada del circuito hasta la salida del fluido en las ramas principal y secundaria.



**Figura 45.** Fotografías del laboratorio en el modelo experimental. Izquierda: Cámara de alta velocidad y láser para el estudio de las micropartículas. Derecha: Modelo de metacrilato conectado al circuito de flujo donde se aprecia el *stent* implantado

### 3. Modelo matemático

Las mismas configuraciones geométricas analizadas en el laboratorio, y comentadas anteriormente, se evaluaron numéricamente con el programa comercial ANSYS Fluent, pero con dimensiones más realistas. El diámetro interior en las simulaciones fue de 3,2 mm y la longitud de los *stents* fue de 23,6 mm. Se utilizó una malla poliédrica, teniendo en cuenta la morfología de los *struts*. La malla tenía entre 3 y 5 millones de células dependiendo de la técnica de colocación de *stents*. La pared arterial se consideró como rígida.

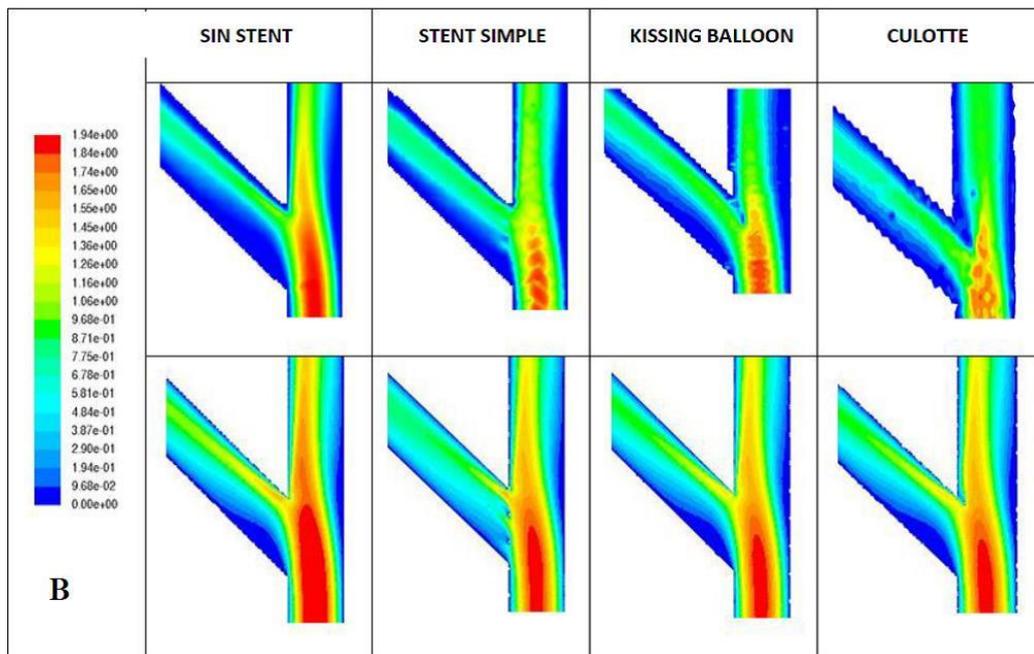
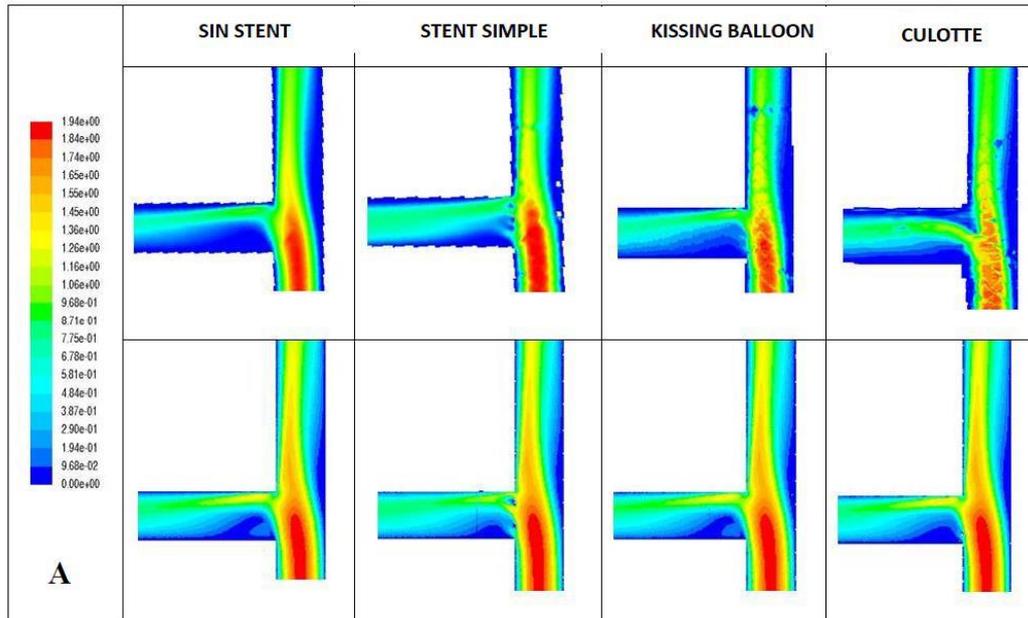
Con este modelo matemático se evaluó un circuito de flujo continuo como el experimental y también un circuito de flujo pulsátil más cercano a la fisiología coronaria.

Las variables analizadas en el modelo matemático fueron la caída de flujo del circuito, el mapa de velocidades de flujo, las áreas de bajo esfuerzo cortante, el *oscillatory shear index* y la vorticidad. Se seleccionaron estos parámetros por su potencial relación con fenómenos como la reestenosis o la trombosis del *stent*.

#### **IV. RESULTADOS**

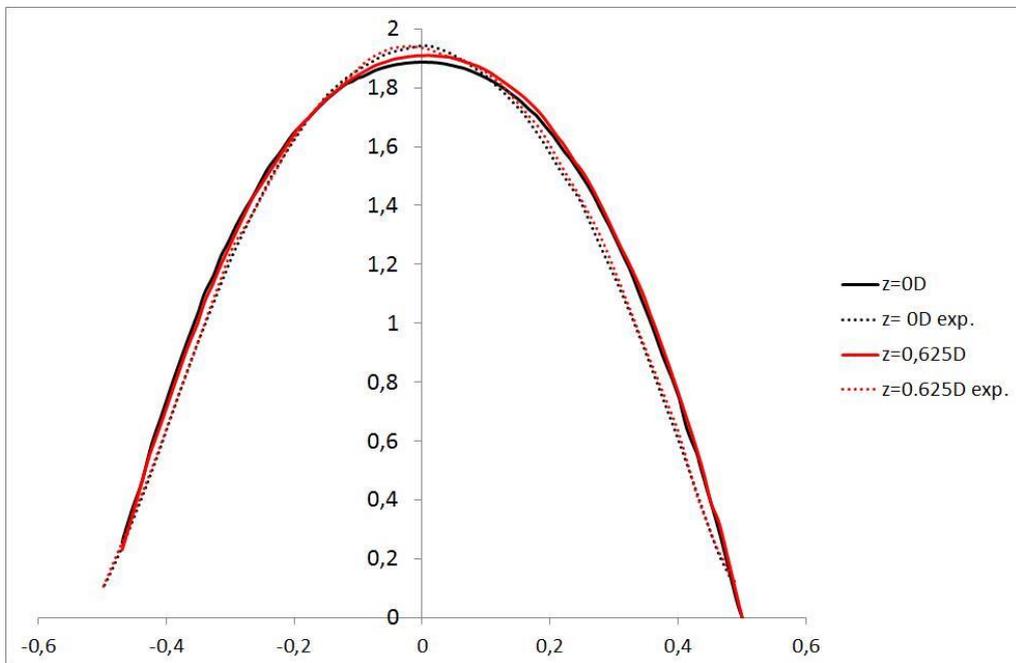
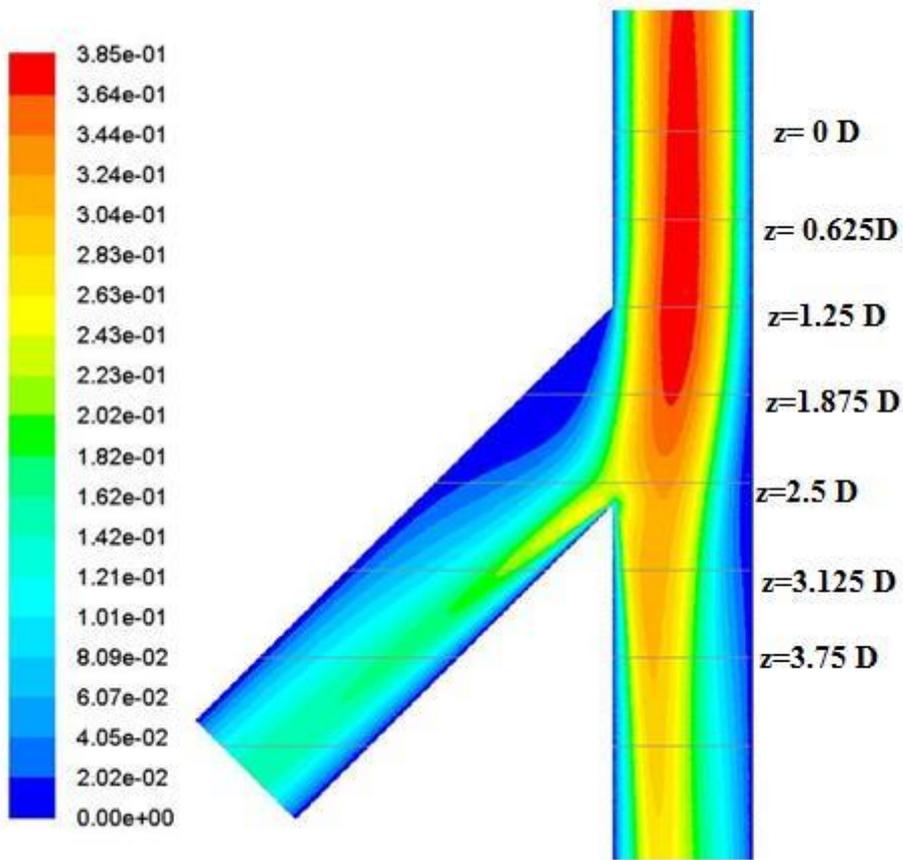
##### **1. Comparación del modelo matemático y experimental**

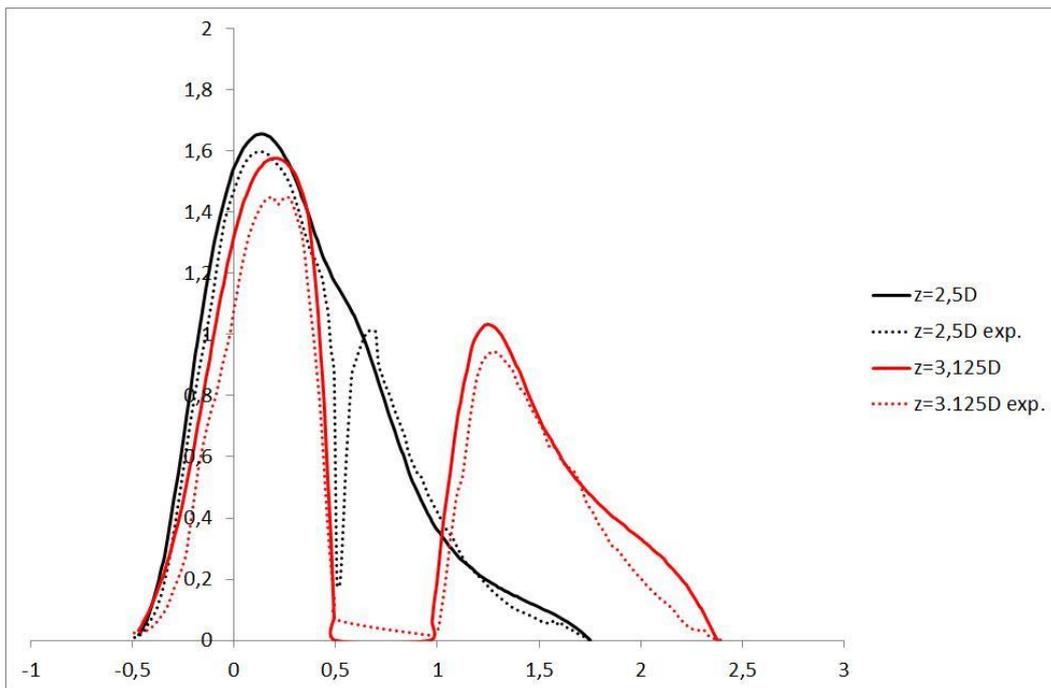
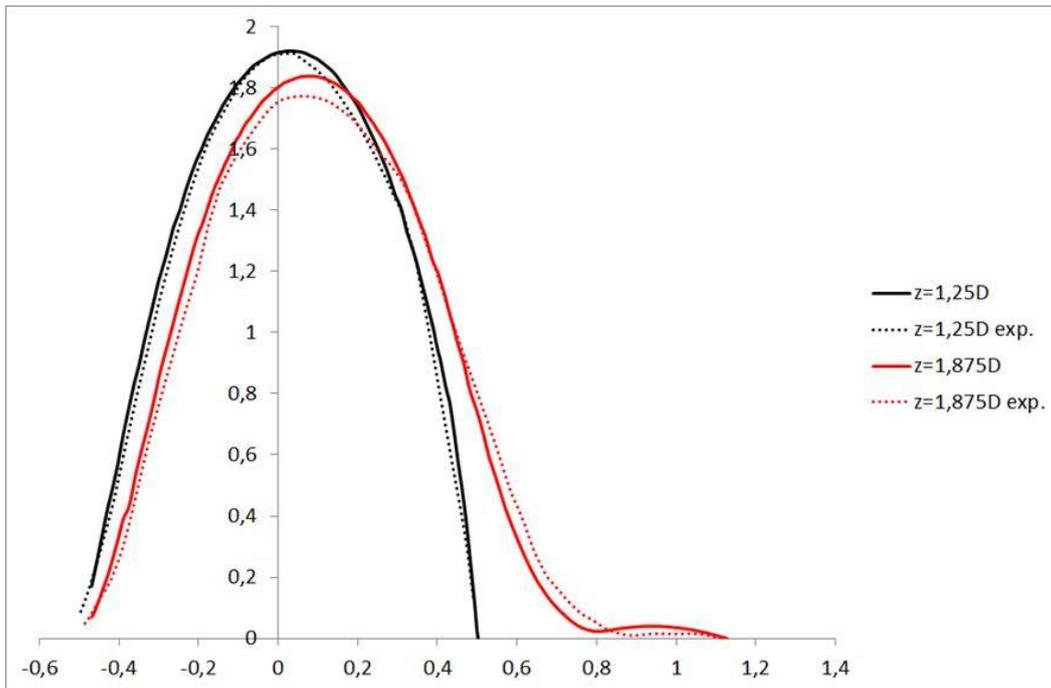
En primer lugar se realizó una valoración visual de los mapas de velocidad en las diferentes configuraciones del modelo matemático y experimental (**Figura 46**). Como se puede apreciar, existe una importante similitud en el patrón de flujo en ambos modelos.



**Figura 46.** Se muestra el mapa de velocidades con un gradiente de colores de mayor (rojo) a menor (azul), en los modelos de 90° (A) y 45° (B). En la fila superior aparece el modelo matemático y en la inferior el modelo experimental en las diferentes técnicas evaluadas

Posteriormente se realizó una valoración numérica más detallada comparando los dos modelos, lo que confirmó la similitud entre ellos (**Figura 47**).

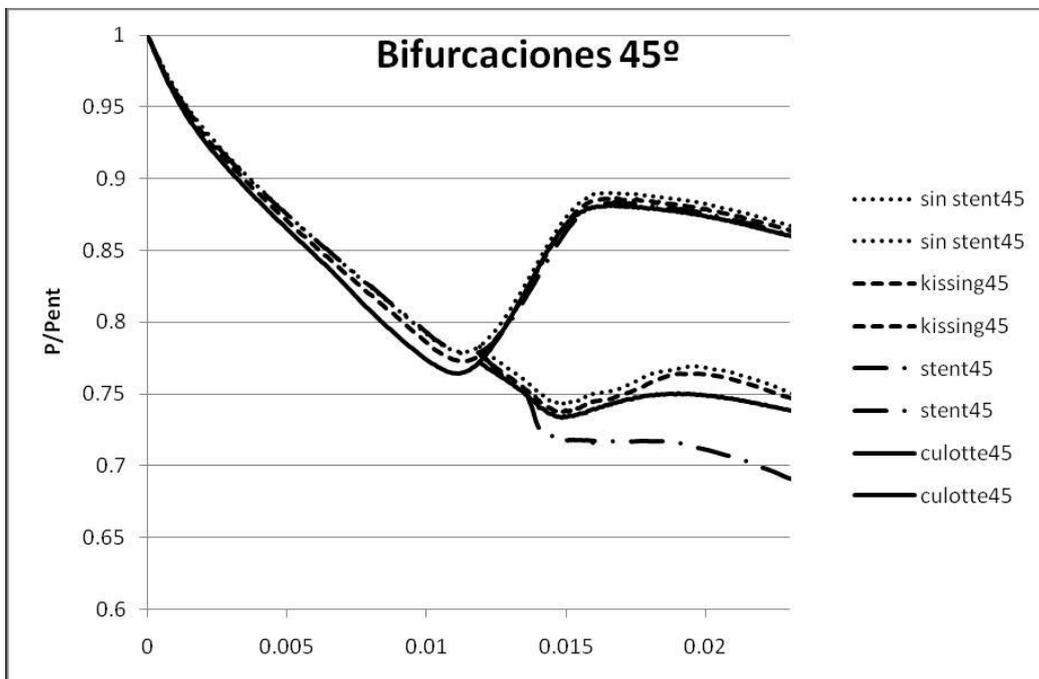


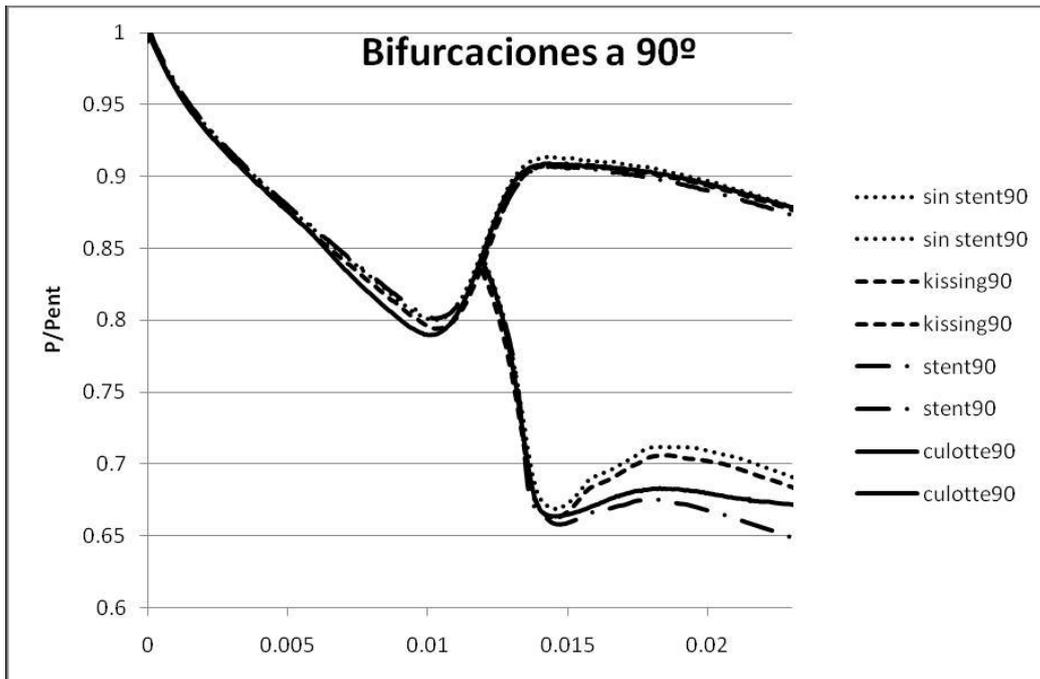


**Figura 47.** En la primera figura se muestra el mapa de velocidad de unos de los modelos con un gradiente de rojo a azul en función de la velocidad. El mapa se dividió en secciones. La sección  $z=0$  D se toma como origen y las siguientes están situadas a una distancia que está expresada como función del diámetro D obtenido experimentalmente. En las siguientes figuras se muestra una gráfica con la comparación de velocidades a lo largo del tiempo en las diferentes secciones estudiadas del modelo matemático y experimental. Las rayas continuas señalan el modelo matemático y las discontinuas el modelo experimental. Se aprecia una buena correlación entre ambos modelos

## 2. Comparación entre las diferentes técnicas y angulaciones

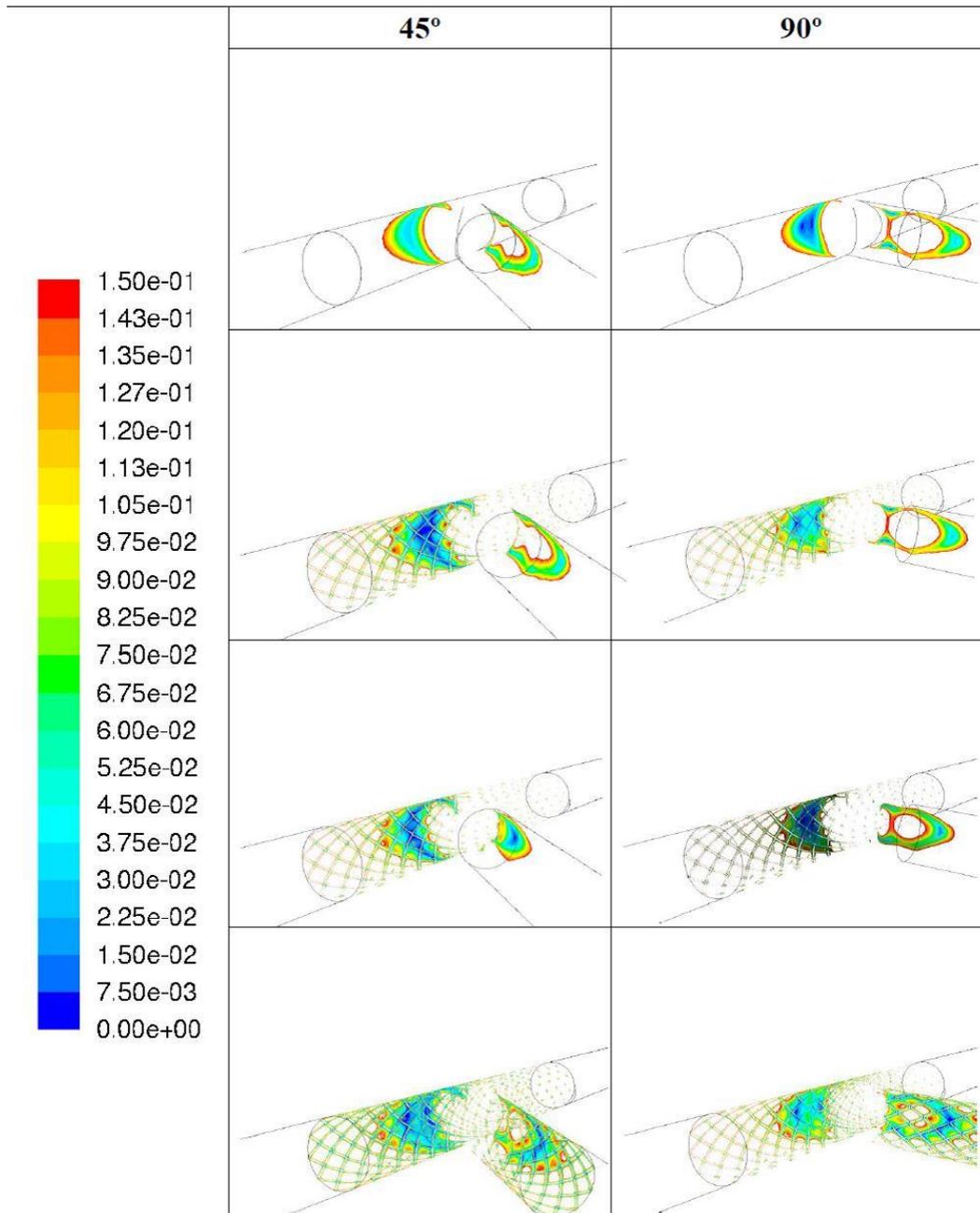
Cuando se analizó la caída de la presión en el modelo matemático en las dos angulaciones y con las distintas técnicas (**Figura 48**), se observó en primer lugar una mayor caída de presión en la rama secundaria en la configuración de 90° independientemente del tipo de técnica utilizada. En la rama principal la caída de presión fue mucho menor en ambas angulaciones. En cuanto a la técnica utilizada, las configuraciones de *stent* simple sin *kissing balloon* y el *culotte* son las que más interfirieron en el flujo de la rama secundaria.





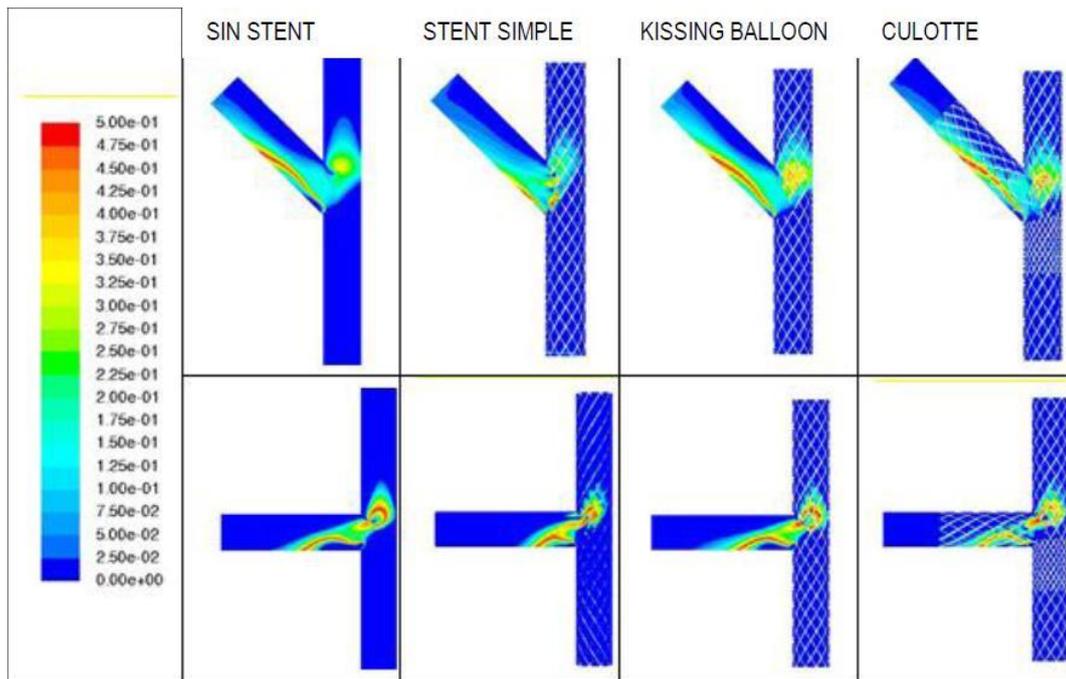
**Figura 48.** Esquema de la caída de presión en el modelo matemático de 45° y 90° con las distintas técnicas. En ordenadas la presión adimensionalizada con la presión a la entrada ( $p_{ent}$ ) y en abscisas la longitud del circuito en metros. Tras la bifurcación, las líneas se bifurcan en la rama principal (arriba) y la secundaria (abajo)

Posteriormente realizamos un análisis de la distribución de las áreas de bajo esfuerzo cortante en los distintos modelos (**Figura 49**). En primer lugar, se pudo observar una distribución de estas áreas de forma preferente en la porción exterior de la rama secundaria. Comparando la distribución entre las distintas técnicas, es en las técnicas de *culotte* y de *kissing balloon* donde estas áreas son de mayor tamaño.



**Figura 49.** Mapa de áreas de bajo esfuerzo cortante ( $< 0,15$  Pa) en ambas angulaciones y las distintas técnicas (de arriba abajo: sin *stent*, *stent* simple, *kissing balloon* y *culotte* (Pa = fuerza por unidad de área))

Para evaluar la recirculación en el circuito se calculó el *oscillatory shear index* (OSI), pues medidas mayores de este índice implican mayor tasa de recirculación de flujo. En la **Figura 50** se muestra cómo las zonas con mayor OSI se correlacionan en gran medida con las zonas de menor esfuerzo cortante.



**Figura 50.** *Oscillatory shear index* (OSI) en los distintos modelos y técnicas

Con el fin de valorar la turbulencia en los modelos, medimos el parámetro de la vorticidad que se ha explicado en el apartado previo de conceptos. Comparamos las medidas de la vorticidad con la caída de flujo y las áreas de bajo esfuerzo cortante en los distintos modelos; los resultados se muestran en la **Tabla 10**.

		<b>No Stent</b>	<b>Stent Simple</b>	<b>Kissing balloon</b>	<b>Culotte</b>
<b>Flujo RP/Flujo RS</b>	45°	1.203	1.285	1.215	1.172
	90°	1.217	1.395	1.305	1.309
<b>Área bajo esfuerzo cortante (mm<sup>2</sup>)</b>	45°	7,94	35.92	30.63	92,43
	90°	4,16	45.3	33.64	39,40
<b>Vorticidad media (1/s)</b>	45°	238,680	252,986	246,175	231,239
	90°	246,843	258,851	250,639	245,878

**Tabla 10.** Valores medios de caída de flujo, área de bajo esfuerzo cortante y vorticidad, en los diferentes modelos. La caída de flujo se expresa como relación, las áreas de bajo esfuerzo cortante en mm<sup>2</sup> y la vorticidad como vector de velocidad (RP: rama principal, RS: rama secundaria)

## V. DISCUSIÓN

El estudio del tratamiento de las bifurcaciones coronarias presenta varias restricciones.

En primer lugar, la variable anatómica. Existe una enorme variedad de anatomías de bifurcaciones coronarias por lo que es imposible evaluar el mejor tratamiento para cada variante anatómica. Además, hay que tener en cuenta que la bifurcación coronaria es una estructura en tres dimensiones lo que complica aún más su estudio. En segundo lugar, existe una gran variedad de técnicas conocidas para la angioplastia de bifurcaciones coronarias.

Pero no solo tenemos este factor; además, hay una enorme diversidad de *stents* y balones coronarios, cada uno con una estructura y material diferentes al resto.

Todos estos factores limitan los estudios *in vivo*, especialmente en pacientes reales. Por lo tanto, existe una necesidad de instrumentos que permitan evaluar todas estas variables de una forma más segura y económica.

Como hemos visto, en los últimos años se han realizado estudios sobre este tema utilizando métodos y técnicas de otras disciplinas distintas a la medicina y más relacionados con la física y, más concretamente, con la fluidodinámica. En este ámbito se han venido utilizando herramientas procedentes tanto del campo de la experimentación en modelos reales como en el prometedor campo de la matemática computacional. Además, se ha incorporado el estudio detallado de la imagen con técnicas como la microCT (*microcoherence tomography*), el IVUS (*intravascular ultrasoun*) o la OCT (*optical coherence tomography*).

Aunque ya existe un discreto número de estudios utilizando cada una de estas herramientas, hay una gran carencia de publicaciones que comprueben la validez del modelo matemático comparándolo con el experimental en el estudio de

bifurcaciones coronarias. Nuestro objetivo ha sido: en primer lugar, validar el modelo matemático, y en segundo lugar, evaluar con ambos modelos un número concreto de técnicas de bifurcación. Otra novedad que aporta nuestra investigación es el estudio de la influencia del ángulo de la bifurcación en la fluidodinámica. Este punto ha sido escasamente evaluado y puede tener una gran influencia en las distintas técnicas. Dado que nuestra investigación es pionera en este campo, hemos decidido trabajar con un número limitado de técnicas y ángulos para facilitar la obtención de conclusiones. Sin embargo, los resultados obtenidos nos permiten ser optimistas en la incorporación de diferentes técnicas y anatomías al modelo.

Respecto al primer objetivo, hemos encontrado una buena correlación entre el modelo experimental y el matemático en las diferentes técnicas y ángulos estudiados. Esta correlación se ha comprobado tanto de una forma subjetiva en los mapas de flujo como con el modelo numérico, como puede verse en la **Figura 47**. Es más, esta buena correlación se mantiene en los diversos tramos del circuito de bifurcación así como en la escala de tiempo del circuito.

En cuanto al comportamiento fluidodinámico de los distintos modelos estudiados, podemos sacar varias conclusiones. En primer lugar, hemos encontrado una gran influencia del ángulo de la bifurcación en el patrón de flujo de los distintos modelos, como se puede ver en la **Figura 48**. Esta influencia es mayor en la rama secundaria donde observamos una caída de flujo proporcional a la angulación de la rama secundaria, con una mayor caída en el ángulo de  $90^\circ$  con respecto a  $45^\circ$ . Esta caída de flujo afecta fundamentalmente a las técnicas en las que hay mayor cantidad de malla en el *ostium* de la rama secundaria, como son la técnica de *stent* simple y el *cullotte*. La presencia de mayor densidad de malla es un claro obstáculo al flujo, sobre todo cuando el flujo tiene que realizar una trayectoria en ángulo recto.

Las áreas de bajo esfuerzo cortante son un aspecto fundamental a estudiar ya que, como hemos visto en la introducción, se han relacionado en varios estudios con la progresión de la aterosclerosis, la trombosis y la reestenosis de los *stents*. En concordancia con otros estudios, las áreas de bajo esfuerzo cortante se localizan fundamentalmente en las zonas externas de la bifurcación y en la rama secundaria, que son, como veremos, las zonas donde existen mayor turbulencia y recirculación. Las técnicas de *kissing balloon* y, fundamentalmente, el *cullotte* son las que presentan mayores áreas de bajo esfuerzo cortante, como vemos en la **Figura 49**. Posiblemente esté relacionado con la presencia de una densidad de malla mayor en la bifurcación ya que son las técnicas que, como ya se conoce, más deformación producen en el *stent*.

El factor de la densidad de la malla en la bifurcación explica la relación entre áreas de bajo esfuerzo cortante y la recirculación de flujo. En el mapa de la **Figura 50**, donde se evalúa la recirculación de flujo mediante la variable OSI (*oscillatory shear index*), existe una superposición entre las áreas de mayor OSI y las áreas de menor esfuerzo cortante del mapa de la **Figura 49**.

Con respecto a la turbulencia, como vemos en la **Tabla 10**, la técnica con más cantidad de malla en el *ostium* de la rama secundaria como es la de *stent* simple es la que tiene una mayor turbulencia o vorticidad, dado que es la única técnica donde no se realiza apertura de la malla hacia la rama secundaria. En este caso, el ángulo de la bifurcación también tiene importancia (como podemos observar, el ángulo de 90° produce una mayor turbulencia que el de menor grado).

Nuestros resultados son coherentes con los estudios publicados anteriormente. Como en el estudio de Andrew Williams<sup>89</sup>, hemos encontrado una distribución similar de las áreas de bajo esfuerzo cortante tanto en la bifurcación sin *stent* como en las bifurcaciones ya tratadas. Además, como se observó en este estudio, la realización de *kissing balloon* en el *stent* de la rama principal no

disminuye sustancialmente las áreas de bajo esfuerzo cortante, como hemos comprobado con nuestro estudio.

Al igual que en el estudio de Katritsis<sup>90</sup>, hemos hallado una clara relación entre la mayor cantidad de malla en la bifurcación y la mayor densidad de áreas de bajo esfuerzo cortante y mayor recirculación de flujo valorada mediante OSI. En este sentido, la técnica que presenta un mejor comportamiento fluidodinámico es el *stent* simple en rama principal sin posterior deformación tanto en este estudio como en el nuestro.

Sin embargo, en los dos estudios comentados no se valoró la influencia del ángulo de la bifurcación en la fluidodinámica de la bifurcación. Existen escasos estudios que analicen el efecto del ángulo de la bifurcación en la fluidodinámica. En el estudio de Henry Chen<sup>149</sup> realizado mediante modelos computacionales, las bifurcaciones con una angulación menor a 30° tenían un patrón fluidodinámico subóptimo con mayores zonas de bajo *shear stress* así como de *oscillatory shear index*. Esto se podría correlacionar con algunos estudios clínicos como el de Gil<sup>150</sup>, donde un ángulo menor de 40° en la bifurcación era un predictor de compromiso de la rama secundaria y eventos adversos al año. Sin embargo, otros estudios dan resultados contradictorios. Así, en el estudio de Dzavik<sup>114</sup>, cuando se tratan las bifurcaciones con la técnica de *crush*, una angulación mayor a 50° era un predictor de eventos adversos. En otros estudios como el de Chrysafios<sup>113</sup>, no se aprecia una relación entre la angulación en la bifurcación del tronco coronario y el resultado de la angioplastia coronaria. En nuestro estudio, sí que vemos una gran influencia del ángulo de la bifurcación en la fluidodinámica, pero a diferencia del estudio de Chen, el patrón más desfavorable es el del ángulo de 90°; sin embargo, debemos tener en cuenta que no hemos estudiado ángulos de bifurcación muy agudos como en el estudio mencionado. Quizá exista un comportamiento fluidodinámico desfavorable en ángulos extremos, tanto en ángulos muy agudos

como en ángulos cercanos a los 90°. Este será un ámbito de estudio muy interesante en futuras investigaciones.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, dado que es un estudio preliminar y para facilitar el análisis, hemos utilizado un número limitado de técnicas y anatomías de bifurcación para validar el modelo matemático con el experimental. Los modelos de plexiglás son rígidos a diferencia de los vasos coronarios y por ello el factor distorsionador de este hecho en los resultados finales es difícilmente valorable. Tanto en el modelo experimental como en el matemático no hemos aplicado la proporción de Finet-Murray entre rama proximal y ramas distales que suele conservarse en la anatomía coronaria real por lo que la aplicación de nuestra investigación está parcialmente limitada por este aspecto. En futuros modelos deberá aplicarse esta proporción para ajustarse a la situación real en mayor medida. Aunque en el modelo experimental se utilizaron *stents* de mayor tamaño al coronario por motivos técnicos, este factor se corrigió posteriormente en el modelo matemático utilizando un modelo computacional de tamaños más adecuados.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, muchas de ellas corregibles en estudios futuros, creemos que nuestro trabajo tiene dos aportaciones fundamentales al campo del estudio de las bifurcaciones coronarias. En primer lugar, validamos un modelo matemático con el modelo experimental, lo que facilitaría el estudio en el futuro de distintos modelos de bifurcación dadas la flexibilidad y rapidez del modelo matemático. Además, hemos demostrado una influencia fundamental del ángulo de bifurcación entre la rama secundaria y la porción distal de la rama principal en la fluidodinámica de las distintas técnicas. Este es un campo de estudio prometedor porque introduce la posibilidad de analizar qué técnicas de bifurcación presentan un patrón fluidodinámico más favorable en los distintos ángulos de bifurcación.

Aunque la aplicación práctica de este tipo de estudios no es inmediata, pueden ser la base para conocer mejor el comportamiento de las distintas técnicas en distintas bifurcaciones, lo que puede ayudar a mejorar el diseño de estudios de tratamiento de bifurcación coronaria en futuros estudios clínicos. No solo eso, el mejor conocimiento de la fluidodinámica permitiría facilitar el diseño de *stents* más adecuados al tratamiento en bifurcaciones o *stents* especialmente diseñados para el tratamiento de estas lesiones.

## VI. CONCLUSIONES

- El modelo matemático de bifurcaciones coronarias reproduce de forma fiable el comportamiento fluidodinámico de las técnicas estudiadas en el estudio comparándolo con el modelo experimental.
- Hemos apreciado una gran influencia del ángulo de la bifurcación en la caída de presión de flujo de la rama secundaria, fundamentalmente en las técnicas donde existe mayor cantidad de malla obstruyendo el *ostium* de la rama secundaria como son la técnica de *stent* simple y el *cullotte*. Existe una mayor caída de presión en la angulación de 90° en todas las técnicas estudiadas. La influencia clínica de este hecho es desconocida y deberá ser objeto de futuros estudios.
- Esta caída de presión podría explicarse por una mayor turbulencia del circuito valorada por la variable vorticidad. La mayor turbulencia se aprecia en la angulación de 90° y en la técnica de *stent* simple y *cullotte*.
- En nuestro estudio apreciamos una distribución de las áreas de bajo esfuerzo cortante similar a estudios previos. En las técnicas en las que hay mayor deformación de la malla del *stents*, es decir, el *kissing balloon* y el *cullotte*, es donde existen mayores áreas de bajo esfuerzo cortante.
- Este hecho puede explicarse porque la malla del *stent* induce mayores zonas de recirculación de flujo, que coinciden con las áreas de menor esfuerzo cortante.
- Este hecho puede tener implicaciones clínicas ya que estas áreas de bajo esfuerzo cortante se han relacionado en diversos estudios, como hemos comentado, con una mayor probabilidad de trombosis y reestenosis de los *stents*.

- A la vista de estos resultados, los modelos experimentales y computacionales de bifurcaciones pueden ser una útil herramienta para la valoración de las distintas técnicas de bifurcación coronaria en las distintas anatomías coronarias, así como para el diseño de nuevos *stents* coronarios.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Lassen JF, Holm NR, Stankovic G. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: consensus from the first 10 years of the European Bifurcation Club meetings. 2014;545-560.
2. Thomas M, Hildick-Smith D, Louvard Y, et al. Percutaneous coronary intervention for bifurcation disease. A consensus view from the first meeting of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2006;2:149-153.
3. Louvard Y, Thomas M, Dzavik V, et al. Classification of coronary artery bifurcation lesions and treatments: Time for a consensus! *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:175-183. doi:10.1002/ccd.21314.
4. Medina A, de Lezo JS, Pan M. Una clasificación simple de las lesiones coronarias en bifurcación. *Rev Española Cardiol*. 2006;59(2):183. doi:10.1157/13084649.
5. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, et al. Randomized Study on Simple Versus Complex Stenting of Coronary Artery Bifurcation Lesions: The Nordic Bifurcation Study. *Circulation*. 2006;114:1955-1961. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.664920.
6. Foin N, Alegría-Barrero E, Torii R, et al. Crush, Culotte, T and Protrusion: Which 2-Stent Technique for Treatment of True Bifurcation Lesions? *Circ J*. 2013;77(January):73-80. doi:10.1253/circj.CJ-12-0272.
7. Hoyer A, Iakovou I, Ge L, et al. Long-Term Outcomes After Stenting of Bifurcation Lesions With the "Crush" Technique. Predictors of an Adverse Outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1949-1958. doi:10.1016/j.jacc.2005.11.083.
8. Mylotte D, Routledge H, Harb T, et al. Provisional side branch-stenting for coronary bifurcation lesions: Evidence of improving procedural and clinical outcomes with contemporary techniques. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82. doi:10.1002/ccd.24901.
9. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-2130. doi:10.1016/S0145-4145(07)70160-0.
10. Kuchlakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006;113:1108-1113. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.600155.
11. Tanabe K, Hoyer A, Lemos PA, et al. Restenosis rates following bifurcation stenting with sirolimus-eluting stents for de novo narrowings. *Am J Cardiol*. 2004;94:115-118. doi:10.1016/j.amjcard.2004.03.040.
12. Ong ATL, Hoyer A, Aoki J, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:947-953.

doi:10.1016/j.jacc.2004.09.079.

13. Sanmartín M, Goicolea J, García C, et al. Influencia de la tensión de cizallamiento en la reestenosis intra-stent: estudio in vivo con reconstrucción 3D y dinámica de fluidos computacional. *Rev Española Cardiol.* 2006;59(1):20-27. doi:10.1157/13083645.
14. García J, Crespo A, Goicolea J, Sanmartín M, García C. Study of the evolution of the shear stress on the restenosis after coronary angioplasty. *J Biomech.* 2006;39:799-805. doi:10.1016/j.jbiomech.2005.02.005.
15. Kimura BJ, Russo RJ, Bhargava V, McDaniel MB, Peterson KL, DeMaria AN. Atheroma morphology and distribution in proximal left anterior descending coronary artery: In vivo observations. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:825-831. doi:10.1016/0735-1097(95)00551-X.
16. Peacock J, Jones T, Tock C, Lutz R. An in vitro study on the effect of branch points on the stability of coronary artery flow. *Med Eng Phys.* 1997;19:101-108. doi:10.1016/S1350-4533(96)00046-X.
17. Perktold K, Hofer M, Rappitsch G, Loew M, Kuban BD, Friedman MH. Validated computation of physiologic flow in a realistic coronary artery branch. *J Biomech.* 1997;31:217-228. doi:10.1016/S0021-9290(97)00118-8.
18. Doriot PA, Dorsaz PA, Dorsaz L, De Benedetti E, Chatelain P, Delafontaine P. In vivo measurements of wall shear stress in human coronary arteries. *Coron Artery Dis.* 2000;11:495-502. doi:10.1097/00019501-200009000-00008.
19. Weydahl ES, Moore JE. Dynamic curvature strongly affects wall shear rates in a coronary artery bifurcation model. *J Biomech.* 2001;34:1189-1196. doi:10.1016/S0021-9290(01)00051-3.
20. Jin S, Yang Y, Oshinski J, Tannenbaum A, Gruden J, Giddens D. Flow patterns and wall shear stress distributions at atherosclerotic-prone sites in a human left coronary artery--an exploration using combined methods of CT and computational fluid dynamics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004;5:3789-3791. doi:10.1109/IEMBS.2004.1404062.
21. Zhao SZ, Ariff B, Long Q, et al. Inter-individual variations in wall shear stress and mechanical stress distributions at the carotid artery bifurcation of healthy humans. *J Biomech.* 2002;35:1367-1377. doi:10.1016/S0021-9290(02)00185-9.
22. Sgueglia GA, Chevalier B. Kissing balloon inflation in percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(8):803-811. doi:10.1016/j.jcin.2012.06.005.
23. Medina A, De Lezo JS, Pan M. Una clasificación simple de las lesiones coronarias en bifurcación. *Rev Española Cardiol.* 2006;59(2):183. doi:10.1157/13084649.
24. Kassab GS, Bhatt DL, Lefèvre T, Louvard Y. Relation of angiographic side branch calibre to myocardial mass: A proof of concept myocardial infarct index. *EuroIntervention.* 2013;8:1461-1463. doi:10.4244/EIJV8I12A220.
25. Choy JS, Kassab GS. Scaling of myocardial mass to flow and morphometry of coronary arteries. *J Appl Physiol.* 2008;104:1281-1286. doi:10.1152/jappphysiol.01261.2007.

26. Finet G, Gilard M, Perrenot B, et al. Fractal geometry of arterial coronary bifurcations: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound analysis. *EuroIntervention*. 2008;3:490-498. doi:10.4244/EIJV3I4A87.
27. Huo Y, Finet G, Lefèvre T, Louvard Y, Moussa I, Kassab GS. Optimal diameter of diseased bifurcation segment: A practical rule for percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2012;7:1310-1316. doi:10.4244/EIJV7I11A206.
28. Murray CD. The physiological principle of minimal work. I. The vascular system and the cost of blood volume. *Proc Natl Acad Sci*. 1926;12:207-214. doi:10.1085/jgp.9.6.835.
29. Uylings HBM. Optimization of diameters and bifurcation angles in lung and vascular tree structures. *Bull Math Biol*. 1977;39(5):509-520. doi:10.1016/S0092-8240(77)80054-2.
30. Kassab GS, Finet G. Anatomy and function relation in the coronary tree: from bifurcations to myocardial flow and mass. *EuroIntervention*. 2015;11(V):V13-V17. doi: 10.4244/EIJV11SVA3.
31. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(25):2379-2393. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.059.
32. Antoniadis AP, Giannopoulos AA, Wentzel JJ, et al. Impact of local flow haemodynamics on atherosclerosis in coronary artery bifurcations. *EuroIntervention*. 2015;11(V):V18-V22. doi:10.4244/EIJV11SVA4.
33. Nakazawa G, Yazdani SK, Finn AV, Vorpahl M, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological findings at bifurcation lesions: the impact of flow distribution on atherosclerosis and arterial healing after stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(16):1679-1687. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.021.
34. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation*. 1976;53(4):627-632. doi:10.1161/01.CIR.53.4.627.
35. Grundeken MJ, Ishibashi Y, Ramcharitar S, et al. The need for dedicated bifurcation quantitative coronary angiography (QCA) software algorithms to evaluate bifurcation lesions. *EuroIntervention*. 2015;11(V):V44-V49. doi: 10.4244/EIJV11SVA10.
36. Ishibashi Y, Grundeken MJ, Nakatani S, et al. In vitro validation and comparison of different software packages or algorithms for coronary bifurcation analysis using calibrated phantoms: Implications for clinical practice and research of bifurcation stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;1-32. doi:10.1002/ccd.25618.
37. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1409-1419. doi:10.1056/NEJMoa1408758.
38. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic Versus Functional Severity of Coronary Artery Stenoses in the FAME Study. Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2816-2821. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.096.

39. Pijls NHJ, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-2111. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.087.
40. Koo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2008;29(6):726-732. doi:10.1093/eurheartj/ehn045.
41. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ, et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(4):633-637. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.054.
42. Lee JM, Koo BK, Kumsars I, et al. Coronary fractional flow reserve in bifurcation stenoses: what have we learned? *EuroIntervention*. 2015;11(V):V59-V63. doi:10.4244/EIJV11SVA13.
43. Kumsars I, Narbute I, Thuesen L, et al. Side branch fractional flow reserve measurements after main vessel stenting: a Nordic-Baltic Bifurcation Study III substudy. *EuroIntervention*. 2012;7(10):1155-1161. doi:10.4244/EIJV7I10A186.
44. Chen SL, Ye F, Zhang JJ, et al. Randomized Comparison of FFR-Guided and Angiography-Guided Provisional Stenting of True Coronary Bifurcation Lesions: The DKCRUSH-VI (Double Kissing Crush Versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions VI) Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(4):536-546. doi:10.1016/j.jcin.2014.12.221.
45. Koo BK, Lee SP, Lee JH, et al. Assessment of clinical, electrocardiographic, and physiological relevance of diagonal branch in left anterior descending coronary artery bifurcation lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(11):1126-1132. doi:10.1016/j.jcin.2012.05.018.
46. Gould KL, Kirkeeide R, Johnson NP. Coronary branch steal: experimental validation and clinical implications of interacting stenosis in branching coronary arteries. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(6):701-709. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.937656.
47. Xu J, Hahn JY, Song YB, et al. Carina shift versus plaque shift for aggravation of side branch ostial stenosis in bifurcation lesions: volumetric intravascular ultrasound analysis of both branches. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):657-662. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.969089.
48. Choi SYY, Witzenbichler B, Maehara A, et al. Intravascular ultrasound findings of early stent thrombosis after primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction: a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) substudy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(3):239-247. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.959791.
49. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1305-1310. doi:10.1093/eurheartj/ehi882.
50. Kim SH, Kim YH, Kang SJ, et al. Long-term outcomes of intravascular ultrasound-guided stenting in coronary bifurcation lesions. *Am J Cardiol*. 2010;106(5):612-618. doi:10.1016/j.amjcard.2010.04.016.

51. Chen SL, Ye F, Zhang JJ, et al. Intravascular ultrasound-guided systematic two-stent techniques for coronary bifurcation lesions and reduced late stent thrombosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81(3):456-463. doi:10.1002/ccd.24601.
52. Ahn JM, Kang SJ, Yoon SH, et al. Meta-analysis of outcomes after intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided drug-eluting stent implantation in 26,503 patients enrolled in three randomized trials and 14 observational studies. *Am J Cardiol.* 2014;113(8):1338-1347. doi:10.1016/j.amjcard.2013.12.043.
53. Karanasos A, Tu S, Van Ditzhuijzen NS, et al. A novel method to assess coronary artery bifurcations by OCT: Cut-plane analysis for side-branch ostial assessment from a main-vessel pullback. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(2):177-189. doi:10.1093/ehjci/jeu176.
54. Onuma Y, Okamura T, Muramatsu T, Uemura S, Serruys PW. New implication of three-dimensional optical coherence tomography in optimising bifurcation PCI. *EuroIntervention.* 2015;11:V71-V74. doi:10.4244/EIJV11SVA15.
55. Alegría-Barrero E, Foin N, Chan PH, et al. Optical coherence tomography for guidance of distal cell recrossing in bifurcation stenting: Choosing the right cell matters. *EuroIntervention.* 2012;8:205-213. doi:10.4244/EIJV8I2A34.
56. Behan MW, Holm NR, Curzen NP, et al. Simple or complex stenting for bifurcation coronary lesions: A patient-level pooled-analysis of the Nordic bifurcation study and the British bifurcation coronary study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:57-64. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.958512.
57. Hildick-Smith D, De Belder AJ, Cooter N, et al. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation.* 2010;121:1235-1243. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.888297.
58. Colombo A, Bramucci E, Saccà S, et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation.* 2009;119(1):71-78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808402.
59. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP, et al. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J.* 2008;29:2859-2867. doi:10.1093/eurheartj/ehn455.
60. Maeng M, Holm NR, Erglis A, et al. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic bifurcation study 5-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:30-34. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.015.
61. Zamani P, Kinlay S. Long-term risk of clinical events from stenting side branches of coronary bifurcation lesions with drug-eluting and bare-metal stents: An observational meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:202-212. doi:10.1002/ccd.22750.
62. Foin N, Sen S, Alegría E, et al. Maximal expansion capacity with current des platforms: A critical factor for stent selection in the treatment of left main bifurcations? *EuroIntervention.* 2013;8:1315-1325.

doi:10.4244/EIJV8I11A200.

63. Song PS, Song Y Bin, Yang JH, et al. The Impact of Side Branch Predilatation on Procedural and Long-term Clinical Outcomes in Coronary Bifurcation Lesions Treated by the Provisional Approach. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(10):804-812. doi:10.1016/j.recesp.2014.01.033.
64. Pan M, Medina A, Romero M, et al. Assessment of side branch predilation before a provisional T-stent strategy for bifurcation lesions. A randomized trial. *Am Heart J.* 2014;168(3):374-380. doi:10.1016/j.ahj.2014.05.014.
65. Ohya H, Kyo E, Tsuji T, Watanabe S, Katoh O. Impact on clinical outcomes of predilatation using the kissing-balloon technique for crossover stenting in true coronary bifurcation lesions. *J Invasive Cardiol.* 2013;25(10):512-518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24088425>.
66. Pan M, Medina A, Romero M, et al. Assessment of side branch predilation before a provisional T-stent strategy for bifurcation lesions. A randomized trial. *American Heart Journal.* 2014.
67. George BS, Myler RK, Stertz SH, et al. Balloon angioplasty of coronary bifurcation lesions: the kissing balloon technique. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1986;12:124-138.
68. Niemelä M, Kervinen K, Erglis A, et al. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: The nordic-baltic bifurcation study III. *Circulation.* 2011;123:79-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.966879.
69. Yamawaki M, Muramatsu T. Long-Term Clinical Outcome of a Single Stent Approach With and Without a Final Kissing Balloon Technique for Coronary Bifurcation. ... *J Off J ....* 2013;78(January):3-6. doi:10.1253/circj.CJ-13-0346.
70. G. S, I. S, S. DS, et al. To kiss or not to kiss? Impact of final kissing on early and long-term results of percutaneous coronary intervention for bifurcation lesions. *Eur Heart J.* 2011;32:992. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=70536777>.
71. Pan M, Medina A, Suárez de Lezo J, et al. Coronary bifurcation lesions treated with simple approach (from the Cordoba & Las Palmas [CORPAL] kiss trial). *Am J Cardiol.* 2011;107:1460-1465. doi:10.1016/j.amjcard.2011.01.022.
72. Murasato Y, Finet G, Foin N. Final kissing balloon inflation: the whole story. *EuroIntervention.* 2015;11(V):V81-V85. doi: 10.4244/EIJV11SVA18.
73. Foin N, Torii R, Mortier P, et al. Kissing balloon or sequential dilation of the side branch and main vessel for provisional stenting of bifurcations: Lessons from micro-computed tomography and computational simulations. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:47-56. doi:10.1016/j.jcin.2011.08.019.
74. Ormiston JA, Webster MWI, Ruygrok PN, Stewart JT, White HD, Scott DS. Stent deformation following simulated side-branch dilatation: A comparison of five stent designs. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;47:258-264. doi:10.1002/(SICI)1522-726X(199906)47:2<258::AID-CCD27>3.0.CO;2-C.
75. Foin N, Torii R, Alegría E, et al. Location of side branch access critically affects results in bifurcation stenting: Insights from bench modeling and

- computational flow simulation. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3623-3628. doi:10.1016/j.ijcard.2013.05.036.
76. Sgueglia GA, Chevalier B. Kissing balloon inflation in percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(8):803-811. doi:10.1016/j.jcin.2012.06.005.
  77. Hariki H, Shinke T, Otake H, et al. Potential Benefit of Final Kissing Balloon Inflation After Single Stenting for the Treatment of Bifurcation Lesions. *Circ J.* 2013;77(5):1193-1201. doi:10.1253/circj.CJ-12-0848.
  78. Foin N, Viceconte N, Chan PH, Lindsay AC, Krams R, Di Mario C. Jailed side branches: fate of unapposed struts studied with 3D frequency-domain optical coherence tomography. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2011;12(8):581-582. doi:10.2459/JCM.0b013e32834916e3.
  79. Mortier P, Hikichi Y, Foin N, et al. Provisional stenting of coronary bifurcations: Insights into final kissing balloon post-dilation and stent design by computational modeling. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(3):325-333. doi:10.1016/j.jcin.2013.09.012.
  80. Foin N, Torii R, Mortier P, et al. Kissing balloon or sequential dilation of the side branch and main vessel for provisional stenting of bifurcations: Lessons from micro-computed tomography and computational simulations. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(1):47-56. doi:10.1016/j.jcin.2011.08.019.
  81. Murasato Y, Iwasaki K, Yamamoto T, et al. Optimal kissing balloon inflation after single-stent deployment in a coronary bifurcation model. *EuroIntervention.* 2014;10(8):934-941. doi:10.4244/EIJV10I8A160.
  82. Gwon HC, Hahn JY, Koo BK, et al. Final kissing ballooning and long-term clinical outcomes in coronary bifurcation lesions treated with 1-stent technique: results from the COBIS registry. *Heart.* 2012;98(3):225-231. doi:10.1136/heartjnl-2011-300322.
  83. Ge L, Airoidi F, Iakovou I, et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):613-620. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.032.
  84. Morino Y. Functional Formula to Determine Adequate Balloon for Treatment of Bifurcated Coronary Lesions. *Circ J.* 2008;72(June):886-892.
  85. Burzotta F, Gwon HC, Hahn JY, et al. Modified T-stenting with intentional protrusion of the side-branch stent within the main vessel stent to ensure ostial coverage and facilitate final kissing balloon: the T-stenting and small protrusion technique (TAP-stenting). Report of bench testing and. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70(1):75-82. doi:10.1002/ccd.21194.
  86. Burzotta F, Sgueglia GA, Trani C, et al. Provisional TAP-stenting strategy to treat bifurcated lesions with drug-eluting stents: one-year clinical results of a prospective registry. *J Invasive Cardiol.* 2009;21(10):532-537.
  87. Burzotta F, Dzavik V, Ferenc M, Trani C, Stankovic G. Technical aspects of the T And small Protrusion (TAP) technique. *EuroIntervention.* 2015;11(V):V91-V95. doi: 10.4244/EIJV11SVA20.
  88. Foin N, Alegría-Barrero E, Torii R, et al. Crush, culotte, T and protrusion: which 2-stent technique for treatment of true bifurcation lesions? - insights from in vitro experiments and micro-computed tomography. *Circ J.* 2013;77(1):73-80.

89. Al Rashdan I, Amin H. Carina modification T stenting, a new bifurcation stenting technique: clinical and angiographic data from the first 156 consecutive patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74(5):683-690. doi:10.1002/ccd.22086.
90. Naganuma T, Latib A, Basavarajaiah S, et al. The long-term clinical outcome of T-stenting and small protrusion technique for coronary bifurcation lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(6):554-561. doi:10.1016/j.jcin.2013.01.137.
91. Jim MH, Wu EB, Fung RC, et al. Angiographic result of T-stenting with small protrusion using drug-eluting stents in the management of ischemic side branch: the ARTEMIS study. *Heart Vessels.* 2014;30(4):427-431. doi:10.1007/s00380-014-0492-9.
92. Lassen JF, Holm NR, Stankovic G, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: consensus from the first 10 years of the European Bifurcation Club meetings. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2014;10(5):545-560. doi:10.4244/EIJV10I5A97.
93. Sirker A, Sohal M, Oldroyd K, et al. The impact of coronary bifurcation stenting strategy on health-related functional status: a quality-of-life analysis from the BBC One (British Bifurcation Coronary; Old, New, and Evolving Strategies) study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(2):139-145. doi:10.1016/j.jcin.2012.10.010.
94. Zimarino M, Corazzini A, Ricci F, Di Nicola M, De Caterina R. Late thrombosis after double versus single drug-eluting stent in the treatment of coronary bifurcations: a meta-analysis of randomized and observational Studies. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(7):687-695. doi:10.1016/j.jcin.2013.03.012.
95. Gao XF, Zhang YJ, Tian NL, et al. Stenting strategy for coronary artery bifurcation with drug-eluting stents: a meta-analysis of nine randomised trials and systematic review. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2014;10(5):561-569. doi:10.4244/EIJY14M06\_06.
96. Kang SJ, Mintz GS, Kim WJ, et al. Changes in left main bifurcation geometry after a single-stent crossover technique: an intravascular ultrasound study using direct imaging of both the left anterior descending and the left circumflex coronary arteries before and after intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(4):355-361. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.961045.
97. Freixa X, Almasood AA, Asif N, et al. Long-term outcomes using a two-stent technique for the treatment of coronary bifurcations. *Int J Cardiol.* 2012. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.130.
98. Chue CD, Routledge HC, Ludman PF, et al. 3-year follow-up of 100 consecutive coronary bifurcation lesions treated with taxus stents and the crush technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75:605-613. doi:10.1002/ccd.22252.
99. Baber U, Kini AS, Sharma SK. Stenting of complex lesions: an overview. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(9):485-496. <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.116>.
100. Kim YH, Lassen JF, Hildick-Smith D. When is a two-stent technique

- needed and which technique should then be used for bifurcation coronary lesions? *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2015;11 Suppl V:V96-V98. doi:10.4244/EIJV11SVA21.
101. Kervinen K, Niemelä M, Romppanen H, et al. Clinical outcome after crush versus culotte stenting of coronary artery bifurcation lesions: The nordic stent technique study 36-month follow-up results. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:1160-1165. doi:10.1016/j.jcin.2013.06.009.
  102. Chen SL, Xu B, Han YL, et al. Comparison of double kissing crush versus culotte stenting for unprotected distal left main bifurcation lesions: Results from a multicenter, randomized, prospective DKCRUSH-III study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1482-1488. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.023.
  103. Colombo A, Bramucci E, Saccà S, et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: The CACTUS (Coronary bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-eluting stents) study. *Circulation*. 2009;119:71-78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808402.
  104. Siotia A, Morton AC, Malkin CJ, Raina T, Gunn J. Simultaneous kissing drug-eluting stents to treat unprotected left main stem bifurcation disease: medium term outcome in 150 consecutive patients. *EuroIntervention*. 2012;8(6):691-700. doi: 10.4244/EIJV8I6A108.
  105. Stinis CT, Hu SPC, Price MJ, Teirstein PS. Three-year outcome of drug-eluting stent implantation for coronary artery bifurcation lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75(3):309-314. doi:10.1002/ccd.22302.
  106. Morice M-C, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014;129(23):2388-2394. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006689.
  107. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (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):2541-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
  108. Nam CW, Hur SH, Koo BK, et al. Fractional flow reserve versus angiography in left circumflex ostial intervention after left main crossover stenting. *Korean Circ J*. 2011;41(6):304-307. doi:10.4070/kcj.2011.41.6.304.
  109. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Impact of Intravascular Ultrasound Guidance on Long-Term Mortality in Stenting for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(3):167-177. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.799494.
  110. Kubo S, Kadota K, Sabbah M, et al. Clinical and angiographic outcomes after drug-eluting stent implantation with triple-kissing-balloon technique for left main trifurcation lesion: comparison of single-stent and multi-stent procedures. *J Invasive Cardiol*. 2014;26(11):571-578.
  111. Oviedo C, Maehara A, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasound

- classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations: where is the plaque really located? *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(2):105-112. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.906016.
112. Amemiya K, Domei T, Iwabuchi M, et al. Impact of the bifurcation angle on major cardiac events after cross-over single stent strategy in unprotected left main bifurcation lesions: 3-dimensional quantitative coronary angiographic analysis. *Am J Cardiovasc Dis.* 2014;4(4):168-176.
  113. Girasis C, Farooq V, Diletti R, et al. Impact of 3-dimensional bifurcation angle on 5-year outcome of patients after percutaneous coronary intervention for left main coronary artery disease: a substudy of the SYNTAX trial (synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardi.) *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(12):1250-1260. doi:10.1016/j.jcin.2013.08.009.
  114. Dzavik V, Kharbanda R, Ivanov J, et al. Predictors of long-term outcome after crush stenting of coronary bifurcation lesions: Importance of the bifurcation angle. *Am Heart J.* 2006;152(4):762-769. doi:10.1016/j.ahj.2006.04.033.
  115. Adriaenssens T, Byrne RA, Dibra A, et al. Cullotte stenting technique in coronary bifurcation disease: angiographic follow-up using dedicated quantitative coronary angiographic analysis and 12-month clinical outcomes. *Eur Heart J.* 2008;29(23):2868-2876. doi:10.1093/eurheartj/ehn512.
  116. Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, Glagov S. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg Off Publ Soc Vasc Surg [and] Int Soc Cardiovasc Surgery, North Am Chapter.* 1994;19(3):426-434.
  117. Moore JRJ, Xu C, Glavov S, Zarins C, Ku D. Fluid wall shear stress measurements in a model of the human abdominal aorta: oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1994;110(2):225-240. doi:10.1016/0021-9150(94)90207-0.
  118. Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, et al. Carotid Bifurcation Atherosclerosis: Quantitative Correlation of Plaque Localization with Flow Velocity Profiles and Wall Shear Stress. *Circ Res.* 1983;53 (4):502-514. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6627609>.
  119. Koskinas KC, Feldman CL, Chatzizisis YS, et al. Natural history of experimental coronary atherosclerosis and vascular remodeling in relation to endothelial shear stress: A serial, in vivo intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2010;121:2092-2101. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901678.
  120. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, et al. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress-an intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation.* 2008;117:993-1002. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.695254.
  121. Chatzizisis YS, Baker AB, Sukhova GK, et al. Augmented expression and activity of extracellular matrix-degrading enzymes in regions of low endothelial shear stress colocalize with coronary atheromata with thin fibrous caps in pigs. *Circulation.* 2011;123:621-630. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970038.

122. Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, et al. Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans: In vivo 6-month follow-up study. *Circulation*. 2003;108:438-444. doi:10.1161/01.CIR.0000080882.35274.AD.
123. Carlier SG, van Damme LCA, Blommerde CP, et al. Augmentation of wall shear stress inhibits neointimal hyperplasia after stent implantation: inhibition through reduction of inflammation? *Circulation*. 2003;107:2741-2746. doi:10.1161/01.CIR.0000066914.95878.6D.
124. LaDisa JF, Olson LE, Molthen RC, et al. Alterations in wall shear stress predict sites of neointimal hyperplasia after stent implantation in rabbit iliac arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H2465-H2475. doi:10.1152/ajpheart.01107.2004.
125. Jiménez JM, Davies PF. Hemodynamically driven stent strut design. *Ann Biomed Eng*. 2009;37:1483-1494. doi:10.1007/s10439-009-9719-9.
126. Mejia J, Ruzzeh B, Mongrain R, Leask R, Bertrand OF. Evaluation of the effect of stent strut profile on shear stress distribution using statistical moments. *Biomed Eng Online*. 2009;8:8. doi:10.1186/1475-925X-8-8.
127. Chen HY, Hermiller J, Sinha AK, Sturek M, Zhu L, Kassab GS. Effects of stent sizing on endothelial and vessel wall stress: potential mechanisms for in-stent restenosis. *J Appl Physiol*. 2009;106(5):1686-1691. doi:10.1152/jappphysiol.91519.2008.
128. Wentzel JJ, Krams R, Schuurbiens JC, et al. Relationship between neointimal thickness and shear stress after Wallstent implantation in human coronary arteries. *Circulation*. 2001;103:1740-1745. doi:10.1161/01.CIR.103.13.1740.
129. Gijzen FJH, Oortman RM, Wentzel JJ, et al. Usefulness of shear stress pattern in predicting neointima distribution in sirolimus-eluting stents in coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2003;92:1325-1328. doi:10.1016/j.amjcard.2003.08.017.
130. Wentzel JJ, M. Whelan D, Van Der Giessen WJ, et al. Coronary stent implantation changes 3-D vessel geometry and 3-D shear stress distribution. In: *Journal of Biomechanics*. Vol 33.; 2000:1287-1295. doi:10.1016/S0021-9290(00)00066-X.
131. Ladisa JF, Guler I, Olson LE, et al. Three-dimensional computational fluid dynamics modeling of alterations in coronary wall shear stress produced by stent implantation. *Ann Biomed Eng*. 2003;31:972-980. doi:10.1114/1.1588654.
132. Palumbo R, Gaetano C, Antonini A, et al. Different Effects of High and Low Shear Stress on Platelet-Derived Growth Factor Isoform Release by Endothelial Cells: Consequences for Smooth Muscle Cell Migration. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2002;22:405-411. doi:10.1161/hq0302.104528.
133. Rizzo V. Enhanced interstitial flow as a contributing factor in neointima formation: (shear) stressing vascular wall cell types other than the endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(4):H1196-H1197. doi:10.1152/ajpheart.00499.2009.
134. Ueba H, Kawakami M, Yaginuma T. Shear Stress as an Inhibitor of Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation: Role of Transforming Growth Factor- 1 and Tissue-Type Plasminogen Activator. *Arterioscler Thromb*

- Vasc Biol.* 1997;17:1512-1516. doi:10.1161/01.ATV.17.8.1512.
135. Song RH, Kocharyan HK, Fortunato JE, Glagov S, Bassiouny HS. Increased flow and shear stress enhance in vivo transforming growth factor-beta1 after experimental arterial injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:923-930.
  136. Liu SQ, Tieche C, Tang D, Alkema P. Pattern formation of vascular smooth muscle cells subject to nonuniform fluid shear stress: role of PDGF-beta receptor and Src. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H1081-H1090. doi:10.1152/ajpheart.00434.2003.
  137. Papafaklis MI, Bourantas C V, Theodorakis PE, et al. The effect of shear stress on neointimal response following sirolimus- and paclitaxel-eluting stent implantation compared with bare-metal stents in humans. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(11):1181-1189. doi:10.1016/j.jcin.2010.08.018.
  138. Kolachalama VB, Tzafiriri AR, Arifin DY, Edelman ER. Luminal flow patterns dictate arterial drug deposition in stent-based delivery. *J Control Release.* 2009;133:24-30. doi:10.1016/j.jconrel.2008.09.075.
  139. Akimoto S, Mitsumata M, Sasaguri T, Yoshida Y. Laminar shear stress inhibits vascular endothelial cell proliferation by inducing cyclin-dependent kinase inhibitor p21(Sdi1/Cip1/Waf1). *Circ Res.* 2000;86:185-190. doi:10.1161/01.RES.86.2.185.
  140. LaDisa JF, Olson LE, Guler I, et al. Circumferential vascular deformation after stent implantation alters wall shear stress evaluated with time-dependent 3D computational fluid dynamics models. *J Appl Physiol.* 2005;98(3):947-957. <http://jap.physiology.org/content/98/3/947.abstract>.
  141. Papafaklis MI, Bourantas CV., Theodorakis PE, Katsouras CS, Fotiadis DI, Michalis LK. Association of endothelial shear stress with plaque thickness in a real three-dimensional left main coronary artery bifurcation model. *Int J Cardiol.* 2007;115:276-278. doi:10.1016/j.ijcard.2006.04.030.
  142. Koskinas KC, Chatzizisis YS, Antoniadis AP, Giannoglou GD. Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis: Pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1337-1349. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.903.
  143. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation.* 2003;108(14):1701-1706. doi:10.1161/01.CIR.0000091115.05480.B0.
  144. Joner M, Finn AV., Farb A, et al. Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans. Delayed Healing and Late Thrombotic Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):193-202. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.042.
  145. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation.* 2011;123(13):1400-1409. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.003210.
  146. Duraiswamy N, Jayachandran B, Byrne J, Moore JE, Schoepfoerster RT. Spatial distribution of platelet deposition in stented arterial models under physiologic flow. *Ann Biomed Eng.* 2005;33(12 SPEC. ISS.):1767-1777. doi:10.1007/s10439-005-7598-2.
  147. Williams AR, Koo BK, Gundert TJ, Fitzgerald PJ, LaDisa JF. Local hemodynamic changes caused by main branch stent implantation and

- subsequent virtual side branch balloon angioplasty in a representative coronary bifurcation. *J Appl Physiol*. 2010;109(May 2010):532-540. doi:10.1152/jappphysiol.00086.2010.
148. Katritsis DG, Theodorakakos A, Pantos I, Gavaises M, Karcanias N, Efstathopoulos EP. Flow patterns at stented coronary bifurcations: Computational fluid dynamics analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:530-539. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.968347.
  149. Chen HY, Moussa ID, Davidson C, Kassab GS. Impact of main branch stenting on endothelial shear stress: role of side branch diameter, angle and lesion. *J R Soc Interface*. 2012;9(71):1187-1193. doi:10.1098/rsif.2011.0675.
  150. Gil RJ, Vassilev D, Formuszewicz R, Rusicka-Piekarz T, Doganov A. The carina angle - New geometrical parameter associated with periprocedural side branch compromise and the long-term results in coronary bifurcation lesions with main vessel stenting only. *J Interv Cardiol*. 2009;22(6). doi:10.1111/j.1540-8183.2009.00492.x.