

Director del Programa ProEducar: Comité Editorial

Dr. Leandro I. Lasave

Dr. Raul Arrieta

Dra. Alfonsina Candiello

Director Boletín Educativo:

Dr. Ari Mandil

Dr. Carlos Fava

Dr. Fernando Kozak

Dr. Gabriel Maluenda

Dr. Leandro Martínez Riera

Dr. Juan Simon Muñoz

Dr. Bruno Ramos Nascimento

Dr. Rodolfo Staico

Dr. Gustavo Vignolo

Coordinadora Marisa Desiervi

Diseño Gráfico Florencia Álvarez

CONTENIDO

EDITORIAL

Dr. Leandro I. Lasave 02 **VER ▶**

ARTICULO DE REVISION

• Dr. Jorge Belardi

Rol de los stents con polímero bioabsorbible 03 **VER ▶**

REVISION BIBLIOGRAFICA

• Dr. Pablo Kantor

Duración del esquema de doble antiagregación plaquetaria luego del implante de un stent liberador de droga 08 **VER ▶**

CASO CLINICO

• Dres. Andrés Fernández y Víctor Aldana

Implante de Stent con Polímero Bioabsorbible 16 **VER ▶**

PASO A PASO

• Dr. Gabriel Maluenda

Aterectomía Rotacional en la Era Actual. Utilización del Rotablator™ 21 **VER ▶**

ENTREVISTA CON LOS EXPERTOS

• Dr. José Ribamar Costa Junior

Utilidad del IVUS en la práctica diaria 25 **VER ▶**

PENSANDO EN EL PACIENTE

• Dres. Arturo Fernández Murga y Guillermo Migliaro

Utilización de Nuevas Tecnologías en Argentina 29 **VER ▶**

EDITORIAL: Dr. Leandro I. Lasave



//

Dr Leandro I. LasaveInst. Cardiovascular de Rosario, Santa Fe, Argentina
Director ProEducar-SOLACI**Estimados colegas,**

Con gran satisfacción les presento el primer boletín especial patrocinado. Se trata de un formato muy similar al habitual, que implica una alta calidad científica, de rápida y fácil lectura. Este es el primero de 4 boletines patrocinados por Boston Scientific, a quien agradecemos la confianza.

En el inicio del boletín, el Dr. Jorge Belardi realiza una impecable revisión de las nuevas generaciones de Stents liberadores de medicamentos, haciendo hincapié en los stents con polímeros biodegradables. Una de las potenciales ventajas de este nuevo tipo de stents, entre otras, es la reducción del tiempo de doble antiagregación, situación que se encuentra reflejada en el Caso Clínico presentado por los doctores Andrés Fernandez y Víctor Aldana.

Como lo dicho, la doble antiagregación plaquetaria luego del implante de un stent con liberación de medicamentos es un tema de gran controversia y actualidad. El Dr Pablo Kantor nos brinda una revisión bibliográfica exhaustiva del tema, que nos deja bien preparados para sacar nuestras propias conclusiones.

A seguir, dos jóvenes pero ya expertos intervencionistas nos ofrecen sus experiencias. El Dr Gabriel Maluenda explica y enseña paso a paso como se debe realizar y qué tipo de lesiones se deben tratar con la Aterectomía rotacional, herramienta que ha ganado utilidad debido a la mayor complejidad de lesiones que se tratan. Por último, el Dr José Ribamar Costa Jr, nos despeja de ciertas dudas en el uso del Ultrasonido Intracoronario, instrumento inmensamente útil para diagnosticar, entender, guiar y mejorar la calidad del tratamiento de las arterias coronarias.

Finalmente, presentamos la sesión "Pensando en el paciente", que será rutina en estos cuatro boletines patrocinados y tiene el objetivo de analizar la problemática de los pacientes en el mundo real para aplicar el aporte científico comentado en los artículos que la preceden. En esta oportunidad encontramos una exposición del Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas (CACI) sobre la situación actual en el uso de las nuevas tecnologías en Argentina. Escenario que bien puede extenderse a la mayoría de los países de Latinoamérica y que sólo puede resolverse a través del consenso, acuerdo y trabajo mancomunado de los diferentes actores: financiadores, agentes reguladores del estado, médicos y la industria. Sin este esfuerzo es difícil extender las nuevas tecnologías al conjunto de la población, y son los pacientes los que pierden la posibilidad de usufructuar las ventajas que implican los nuevos dispositivos tanto en el tratamiento como en el diagnóstico de las enfermedades.

Les deseo una muy buena lectura y los esperamos en el "Congreso SOLACI-CACI in partnership with TCT" el próximo 23-25 abril en Buenos Aires, como así también los invito al "V Curso para Intervencionistas en Formación de ProEducar", el día previo al Congreso, en el salón Pacará del Hotel Hilton y con inscripción gratuita.

Leandro I. Lasave

ARTICULO DE REVISION

Rol de los stents con polímero bioabsorbible



//

Dr. Jorge Belardi

Instituto Cardiovascular Buenos Aries, Buenos Aires, Argentina

Los stents liberadores de fármacos (SLF) representan, sin duda, uno de los desarrollos más importantes en el campo de la cardiología intervencionista.

Los SLF de primera generación Cypher TM (Cordis, FL, USA) y Taxus TM (Boston Scientific, MA, USA) demostraron su efectividad en múltiples ensayos clínicos al presentar una baja pérdida luminal tardía y reducir la tasa de reestenosis comparada con los stents metálicos. Sin embargo, su seguridad se vio limitada por el desarrollo de trombosis intrastent tardía y muy tardía y, consecuentemente, por la necesidad de doble antiagregación por tiempo prolongado.

Entendiendo que la fisiopatología de la trombosis intrastent es multifactorial, estudios anatomopatológicos y análisis de ultrasonido coronario de SLF trombosados permitieron identificar la presencia de retraso en la endotelización y reacciones de hipersensibilidad crónica secundarios a la persistencia del polímero como mecanismos centrales.

De esta manera y, en un intento de reducir los eventos trombóticos tardíos y la doble antiagregación

prolongada, se desarrollaron nuevas tecnologías que incluyen SLF de segunda generación, SLF con polímeros bioabsorbibles, stents no poliméricos y dispositivos completamente bioabsorbibles.

SLF con polímeros bioabsorbibles

Los SLF con polímeros bioabsorbibles surgen con el objetivo de reducir los eventos adversos a largo plazo relacionados con la persistencia del polímero en la pared arterial luego de haber liberado la droga.

La particularidad de estos dispositivos es que, luego de liberada la droga, se bioabsorben. Los polímeros más utilizados están compuestos por ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA) y poli (D,L-láctico-co-glicólico) (PLGA) los que, luego de liberar la droga antirestenótica, son hidrolizados y degradados a ácido láctico, siendo éste finalmente metabolizado en el ciclo de Krebs a CO_2 y H_2O .

El desafío más importante de estos dispositivos es lograr una adecuada sincronización entre la liberación de la droga y la bioabsorción del polímero.

ARTICULO DE REVISION

Las potenciales ventajas clínicas de estos dispositivos, ya sea la reducción de la tasa de eventos trombóticos tardíos como la reducción de la duración de la doble antiagregación, esperan observarse una vez que el polímero haya sido absorbido.

De esta forma, estos dispositivos buscan obtener la eficacia temprana de los SLF con polímero permanente y la seguridad tardía de los stents convencionales metálicos.

Hoy en día existen varios programas con SLF con polímeros bioabsorbibles (Tabla 1). Algunos cuentan con la aprobación de la Conformité Européene (CE Mark), otros están en vías de aprobación, pero ninguno cuenta aún con la aprobación de la FDA y tampoco están aprobados para su uso en la Argentina.

En la actualidad los dos programas con mayor seguimiento en ensayos clínicos son el Biomatrix Flex™ (Biosensors, Newport Beach, Ca, USA) y el Nobori™ (Terumo, Tokyo, Japan).

Ambos poseen una plataforma de acero inoxidable y tienen en común el polímero de PLA y la droga que liberan, el Biolimus A9. El polímero de 10 μm de espesor se ubica del lado abluminal del stent y se degrada en un lapso de 6 a 9 meses. El

Biolimus A9 es un análogo semisintético del sirolimus pero diez veces más lipofílico.

A diferencia de los previos, el stent Synergy™ (Boston Scientific, USA) liberador de everolimus, posee una plataforma de cromo platino con struts más finos de 74 μm de espesor y un polímero bioabsorbible de PLGA ultrafino de 4 μm, aplicado también a la superficie abluminal del stent. La plataforma de cromo platino permite mejorar la radio opacidad, la deliverabilidad y la fuerza radial y reducir el recoil comparado con las plataformas de acero inoxidable y cromo-cobalto. La endotelización del stent se completa a los 28 días luego del implante en modelos de arterias porcinas y posee el polímero que más rápido se bioabsorbe, finalizando dicho proceso dentro de los 4 meses.

	Plataforma	Polímero	Droga	Tiempo de degradación del polímero (meses)	CE Mark
BiomatrixFlex™ (Biosensors)	Acero Inoxidable	PLA abluminal	Biolimus A9 Abluminal	6 - 9	SI
Nobori™ (Terumo)	Acero Inoxidable	PLA abluminal	Biolimus A9 Abluminal	6 - 9	SI
Synergy™ (Boston Scientific)	Cromo-platino	PLGA	Everolimus Abluminal	3	SI
Orsiro™ (Biotronik)	Cromo-cobalto	PLLA con capa de carburo de silicio	Sirolimus	-	SI
Inspiron™ (Scitech)	Cromo-cobalto	PLLA mas PLGA abluminal	Sirolimus	6 - 9	NO
Supralimus™ Sahajanand Medical	Acero Inoxidable	PLLA-PLGA PCL-PVP	Sirolimus	7	SI
Infinium™ Sahajanand Medical	Acero Inoxidable	PLLA - PLGA PCL - PVP	Paclitaxel	7	SI
BioMime™ MerilifeScience	Cromo-Platino	PLLA mas PLGA	Sirolimus	-	SI
DESyne BD (Elixir Medical)	Cromo-Platino	PLA abluminal	Novolimus	6 - 9	SI
MiStent Micell	Cromo-Platino	PLGA	Sirolimus	3	SI
Excel (JW Medical System)	Acero Inoxidable	PLLA	Sirolimus	6 - 9	SI
Firehawk (Microport)	Cromo-Cobalto	PDLLA abluminal	Sirolimus	9	Presentado
Noya (Medfavor Medical)	Cromo-Cobalto	PDLLA	Sirolimus	-	En curso

Tabla 1:

ARTICULO DE REVISION

SLF con polímeros bioabsorbibles vs. SLF de primera generación

El estudio LEADERS demostró la no inferioridad del stent Biomatrix Flex™ frente al Cypher Select™ en lo que respecta al punto final primario combinado de muerte cardíaca, infarto y revascularización del vaso tratado a 9 meses (9 vs. 11% respectivamente, p no inferioridad=0.003), con tasas similares de restenosis binaria.

Estos resultados fueron confirmados a cinco años y, si bien al final del seguimiento no hubo diferencias en la tasa de trombosis intrastent definitiva/probable, el stent Biomatrix Flex™ redujo significativamente la tasa de trombosis intrastent definitiva/probable luego del año comparado con el CypherSelect™ (0.9% vs. 2.9% respectivamente, $p=0.0024$).

Los resultados con el stent Nobori™, que compare el polímero y la droga liberada con el Biomatrix Flex™, muestran resultados disímiles cuando se lo compara con los SLF de primera generación.

Las Fases 1 y 2 del Estudio NOBORI I demostraron no solo la no inferioridad, sino también la superioridad de este dispositivo comparado con el Taxus™ en lo que respecta a la pérdida luminal tardía intrastent (0.15 ± 0.27 mm vs. 0.32 ± 0.33 mm, p para superioridad = 0.006) y al volumen neointimal determinado por IVUS (3.8 ± 10.9 mm³ vs. 14.6 ± 15.0 mm³, $P=0.006$) a 9 meses.

Pero cuando se lo comparó con el Cypher Select™, en el estudio SORT-OUT V, no logró demostrar la no inferioridad en el punto final primario de muerte cardíaca, infarto y trombosis intrastent definitiva (4.1% vs. 3.1% respectivamente, p no inferioridad=0.06).

Ninguno de estos estudios posee el poder estadístico suficiente para mostrar diferencias en el desarrollo de trombosis intrastent debido a que se trata de un evento que se presenta con baja frecuencia. Es por ello que se llevan a cabo metaanálisis con el objetivo de aumentar el número de pacientes y tener, de esta forma, la posibilidad de mostrar diferencias en estos eventos.

Un ejemplo de ello es el estudio de Stefanini y col. que analizó los resultados a largo plazo de los 4062 pacientes tratados con SLF con polímeros bioabsorbibles (YukonStent™ $n=1051$, Biomatrix Flex™ $n=857$) vs. el SLF con polímero permanente Cypher Select™ ($n=1704$) en los estudios ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4 y LEADERS.

Este análisis conjunto demostró que los SLF con polímero bioabsorbibles son más efectivos al reducir la tasa de revascularización de la lesión tratada (hazard ratio 0.82, 95 CI 0.680.98, $p=0.029$) y más seguros al reducir la tasa de trombosis intrastent (hazard ratio 0.56, 95 CI 0.350.90, $P=0.015$), a expensas de una reducción en la tasa de trombosis intrastent muy tardía (hazard ratio 0.22, 95 CI 0.080.61, $P=0.004$) a 4 años comparado con el SLF con polímero permanente Cypher Select™.

ARTICULO DE REVISION

SLF con polímeros bioabsorbibles vs. SLF de segunda generación

Los SLF de segunda generación (Xience™ y Promus™ liberadores de everolimus y EndeavorResolute™ liberador de zotarolimus) no son iguales a sus predecesores responsables del desarrollo de mayores eventos trombóticos tardíos, sino que han experimentado mejoras en sus componentes.

Poseen plataformas con aleaciones de metales más avanzadas (cromo-cobalto y cromo-platino) que le brindan mayor fuerza radial, struts más finos y flexibles que generan menor injuria endotelial durante el implante, liberan drogas antirestenóticas lipofílicas más potentes y en menor concentración, y están recubiertos por polímeros más finos y con mayor biocompatibilidad que sus pares de primera generación.

Estas mejoras se tradujeron en resultados clínicos positivos como los demostrados por los metaanálisis de Palmerini y col. y Bangalore y col., donde estos dispositivos resultaron ser más seguros al tener una menor tasa de trombosis intrastent que los SLF de primera generación, e incluso que los stents metálicos convencionales.

En este contexto, el stent Nobori™ se comparó con el Xience V o Prime™ en los estudios randomizados de no inferioridad COMPARE II y NEXT, mientras que el Biomatrix Flex™ se comparó con el Resolute Integrity™ en el SORT OUT VI, estudio también de no inferioridad presentado en el TCT 2013.

El estudio COMPARE II demostró la no inferioridad del Nobori™ (n=1795) vs. el SLF liberador de evero-

limus Xience V o Prime™ (n=912) en lo que respecta al punto final primario de muerte cardíaca, infarto no fatal y revascularización del vaso tratado guiado por clínica al año de seguimiento (5.2% vs. 4.8%, p no inferioridad < 0.0001). No hubo diferencias en las tasas de trombosis intrastent definitiva/probable al año (0.8% vs. 1%, respectivamente). Es importante destacar que todas las trombosis intrastent se produjeron bajo tratamiento con doble antiagregación.

Resultados similares se obtuvieron en el estudio NEXT al demostrar la no inferioridad del Nobori™ frente al Xience/Promus™ en el punto final primario de revascularización de la lesión tratada a 12 meses que ocurrió en el 4.2% en cada grupo (P< 0.0001 para no inferioridad; P = 0.93 para superioridad), con una muy baja tasa de trombosis intrastent en ambas ramas.

Por su parte, el estudio SORT OUT VI demostró la no inferioridad del stent de segunda generación liberador de everolimus Resolute Integrity™ comparado con el stent con polímero bioabsorbible Biomatrix Flex™ en el punto final primario de muerte cardíaca, infarto y revascularización del vaso tratado a 12 meses (5.3% vs. 5.1% respectivamente, p no inferioridad=0.006).

El stent Synergy™ fue evaluado en el EVOLVE, su primer estudio en humanos, que comparó el stent Promus™ vs. el Synergy™ a dosis completa vs. Synergy™ con media dosis de everolimus y demostró la no inferioridad del Synergy™ en el punto final primario de falla del vaso tratado a 30 días (TVF: 0% vs. 1.1%, vs. 3.1% respectivamente) y en el punto final primario angiográfico de pérdida luminal tardía a 6

ARTICULO DE REVISION

meses (0.15 ± 0.34 , 0.10 ± 0.25 mm y 0.13 ± 0.26 mm respectivamente; p no inferioridad < 0.001).

En la actualidad se está llevando a cabo el ensayo EVOLVE II que compara el Synergy™ vs. el stent Promus ElementPlus™ y será un estudio para que la FDA apruebe su uso clínico.

Conclusión

Los SLF con polímeros bioabsorbibles constituyen, sin duda, una tecnología innovadora nacida de la necesidad de reducir los eventos trombóticos a largo plazo observados con los SLF con polímeros permanentes de primera generación.

La evidencia demuestra y confirma la seguridad y eficacia de los SLF con polímero bioabsorbible comparados con los SLF de primera generación con polímero permanente.

Actualmente, sólo contamos con los resultados al año de los estudios que comparan los SLF con polímeros bioabsorbibles vs. los SLF de segunda generación, tiempo en el que demostraron ser no inferiores. Sin duda, tendremos que esperar los resultados a largo plazo donde se cree que estos dispositivos tendrían un potencial beneficio (una vez que el polímero es absorbido por completo) y, de esta forma, definir su rol en la práctica diaria.

Referencias Bibliográficas:

- 1 Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370 : 937-48.
- 2 Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
- 3 Meredith I, Verheyne S, Dubois C y col. Primary Endpoint Results of the EVOLVE Trial. A randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, Everolimus-Eluting Coronary Stent. *JACC* 2012, 50: 1362-70
- 4 Windecker S, Serruys PW, Wandel S, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularization (LEADERS): a randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;372:1163-1173.
- 5 Serruys P et al. Improved Safety and Reduction in Stent Thrombosis Associated With Biodegradable Polymer-Based Biolimus-Eluting Stents Versus Durable Polymer-Based Sirolimus-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease Final 5-Year Report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus Erodable Stent Coating) Randomized, Noninferiority Trial. *JAAC Cardiovasc. Intervention* 2013; 6:777-789.
- 6 Chevalier B, Serruys PW, Silber S, et al. Randomised comparison of Nobori, biolimus A9-eluting coronary stent with a Taxus(R), paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: The Nobori 1 trial. *EuroIntervention* 2007;2:426-434.
- 7 Chevalier B, Silber S, Park SJ, et al. Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté □ paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries. *CardiovasInterv* 2009;2:188-195.
- 8 Christiansen E et al. Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial. *TheLancet* 2013; 381: 661-669.
- 9 Stefanini et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *European Heart Journal* 2012; 33(10):1214-1222.
- 10 Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379:1393-402.
- 11 Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125:2873-91.
- 12 Smits P et al. Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2013; 381:51-60.
- 13 Natsuaki M et al. Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent A Randomized, Controlled, Non inferiority Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:181-190.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Duración del esquema de doble antiagregación plaquetaria luego del implante de un stent liberador de droga



//
Dr. Pablo Kantor
Instituto Dupuytren, Buenos Aires, Argentina

Introducción: los inicios de la controversia

Al momento de la aparición de los stents liberadores de drogas (DES) la adecuada duración de la doble terapia antiagregante plaquetaria (DAPT) tras el implante de estos dispositivos no contaba con un sólido respaldo de evidencia médica, por lo que su duración fue determinada de un modo un tanto empírico basado en la opinión de los expertos y en algunos estudios pre-clínicos. Esto se reflejó en el estudio principal del stent TAXUS, el estudio TAXUS IV, el cual fijó la administración del Clopidogrel por 6 meses y por su parte el stent CYPHER en su estudio SIRIUS con tan sólo 3 meses de administración de Clopidogrel tras el implante del DES, quedando de este modo plasmado estos períodos de tiempo de DAPT para uno y otro DES en las guías de tratamiento europeas y norteamericanas. Sin embargo, con el correr de los años, la detección de casos de stent trombosis alejada al implante del DES generó cierta preocupación y una importante cantidad de estudios que determinaron el rol inflamatorio del polímero y el retraso en la cicatrización (entre otros factores) como principales causantes de este problema. El retiro temprano de la

DAPT tras el implante de DES de primera generación fue reconocido por diversos trabajos científicos como uno de los predictores más potentes de trombosis del stent, principalmente en los primeros 6 meses. Por este motivo, aunque sin estudios clínicos determinantes, la gran mayoría de los líderes de opinión fijaron la administración de DAPT por 1 año tras el implante de un DES y otros tantos expertos sugirieron su continuación más allá del año en casos donde el riesgo de sangrado sea bajo. Tomando en cuenta estas opiniones, las guías de tratamiento europeas cambiaron sus recomendaciones a administrar entre 6 y 12 meses de DAPT tras el implante de un DES y por su parte las guías norteamericanas hicieron lo propio recomendando 12 meses de DAPT.

Esta discusión en torno a la adecuada duración del tratamiento antiagregante plaquetario continuó con el correr de los años mientras aparecían en el mercado nuevas generaciones de DES con diferentes plataformas, polímeros, drogas y principalmente diferentes resultados clínicos, complejizando aún más la controversia ya que no sólo se carecía de suficiente

REVISION BIBLIOGRAFICA

evidencia para determinar el tiempo óptimo de DAPT, sino que además este tiempo parecía no poder ser uniforme para todos los DES por igual cual si fueran “genéricos” debido principalmente a que estos nuevos DES presentaban diferentes resultados respecto a los previos e incluso diferentes resultados entre sí.

Luego de hecha esta introducción que sitúa en un marco temporal los interrogantes desde el inicio sobre la “óptima” duración de la DAPT tras el implante de un DES analizaremos los diferentes estudios que arrojaron un manto de evidencia científica en torno a este tema.

Esquema de DAPT prolongada: mas allá de los 12 meses

Como habíamos mencionado previamente, algunos líderes de opinión plantearon la necesidad de continuar con la administración de DAPT mas allá del año en casos de bajo riesgo de sangrado, llegando algunos a sugerir su administración de por vida. Sin embargo, posterior a estas recomendaciones, estudios clínicos con mayor nivel de evidencia médica arrojaron datos más confiables en este punto.

Dos estudios, el REAL-LATE y el ZEST-LATE, conocidos como “los estudios LATE” fueron diseñados para evaluar la utilización de 12 o 24 meses de DAPT tras el implante de un DES. Debido a que por un lado la tasa de inclusión de pacientes en estos estudios fue más lenta de lo esperado y por otro lado ambos estudios compartían un diseño similar e incluso el mismo comité ejecutivo es que se decidió analizar ambos estudios en forma conjunta.

Para ser incluidos en estos ensayos los pacientes debían tener implantado un DES y haber recibido DAPT por 1 año sin eventos cardíacos adversos. Luego de ello, fueron randomizados a recibir DAPT por un año más o a continuar sólo con Aspirina. Cerca de 2.700 pacientes fueron analizados y tras un promedio de seguimiento de 19 meses el punto final primario combinado (muerte y IAM) fue 1,2 % para los que recibieron 12 meses de DAPT y 1,8% para los que recibieron 24 meses de DAPT ($p=0,17$). Por su parte la trombosis del stent evaluada con criterios ARC (Academic Research Consortium) definitiva fue 0,4% para ambas estrategias y las tasas de sangrado mayor evaluadas con los criterios del estudio TIMI fueron 0,1% y 0,2% ($p=0,35$) para las estrategias de 12 y 24 meses de DAPT respectivamente. Estos “estudios LATE” concluyeron que la prolongación de la DAPT mas allá del año no se asocia a ningún beneficio clínico.

El estudio coreano DES LATE evaluó en forma randomizada en poco más de 5.000 pacientes estables en los que se implantó un DES el uso de DAPT por 12 meses respecto a 24 meses. Los resultados a 2 años mostraron similares tasas de eventos clínicos isquémicos combinados que incluyó muerte, IAM y ACV (12 meses DAPT 2,4% vs 24 meses DAPT 2,6%, $p=0,75$). Tampoco la tasa de trombosis del stent difirió entre ambos grupos, aunque la incidencia de sangrado mayor evaluada por criterios del estudio TIMI fue numéricamente mayor en el grupo 24 meses DAPT (1,4%) respecto a 12 meses DAPT (1,1%) con un valor de p no significativo. Estas diferencias en torno al sangrado llegaron a la diferencia estadísticamente significativa en la evaluación a 4 años de seguimiento, siendo

ARTICULO DE REVISION

de 3,9% en el grupo 24 meses de DAPT y 2,5% en el grupo 12 meses de DAPT ($p=0,02$). Este estudio concluyó que en pacientes estables a los que se les implantó un DES, la prolongación de la DAPT más allá del año no se correlaciona con disminución de eventos isquémicos, pero sí con eventual incremento las tasas de sangrado.

Similarmente a los previos, el estudio PRODIGY randomizó a aproximadamente 2.000 pacientes estables e inestables a recibir uno de cuatro stent (stent convencional BMS, Taxus, Endeavor o Xience v) y a su vez a recibir 6 o 24 meses de DAPT. Los resultados de este último análisis en el seguimiento a 2 años demostró similar tasa de eventos isquémicos combinados (muerte, IAM y ACV) a 6 meses (10%) respecto a 24 meses de DAPT (10,1%) con un valor de p no significativo (0,91). Cuando se excluyeron los 505 pacientes que recibieron BMS, quedando aproximadamente 1.500 pacientes que recibieron diferentes DES, tampoco se evidenciaron diferencias entre 6 meses de DAPT (6%) respecto a 24 meses (6,8%) en el mismo punto final combinado ($p=0,51$). Por el contrario, el sangrado mayor evaluado con los criterios TIMI fue significativamente superior en el grupo 24 meses de DAPT (1,6%) respecto a 6 meses de DAPT (0,6%) con un valor de p significativo (0,04). Este estudio, al igual que el anterior, demostró que la prolongación de la DAPT no agrega beneficios en eficacia pero sin embargo agrega potenciales desventajas en torno a la seguridad.

En el último congreso TCT fueron presentados los resultados del estudio ARCTIC-INTERRUPTION en el

cual cerca de 1.260 pacientes a los que se les implantó un DES y permanecieron libres de eventos tras un año de DAPT fueron randomizados a continuar sólo con Aspirina o permanecer con DAPT por el lapso de 18 a 30 meses. El punto final primario del estudio fue la combinación de muerte, IAM, ACV, trombosis del stent y revascularización de urgencia, la cual fue similar para ambos grupos (4,3% para aquellos pacientes que continuaron sólo con Aspirina respecto a 3,8% en aquellos que continuaron con DAPT más allá del año, $p=0,57$). Por el contrario, el sangrado mayor y menor analizado en forma conjunta fue 0,5% para los que recibieron sólo Aspirina luego del año respecto a 1,9% para los que continuaron con DAPT en forma prolongada ($p=0,03$).

De este modo, todos los estudios clínicos que evaluaron la utilidad de prolongar la DAPT más allá del año no mostraron ningún beneficio clínico en reducción de eventos isquémicos (eficacia) y por el contrario mostraron un potencial riesgo en incremento del sangrado (seguridad).

¿Son 6 y 12 meses de DAPT equivalentes?

Como mencionamos previamente, las guías de tratamiento norteamericanas recomendaron el uso de un año de DAPT tras el implante de un DES, sin embargo las guías europeas sugirieron entre 6 y 12 meses basado solamente en opinión de expertos, por lo tanto, ¿pueden considerarse 6 o 12 meses de DAPT como equivalentes?

El estudio EXCELLENT comparó el desempeño de los DES Xience v y Cypher, pero a su vez randomizó a

ARTICULO DE REVISION

los 1.443 pacientes a recibir 6 o 12 meses de DAPT (diseño factorial 2x2). La combinación de muerte cardíaca, IAM y reintervención del vaso tratado a un año de seguimiento fue similar para ambas estrategias de DAPT (4,7% para 6 meses de DAPT y 4,4% para 12 meses de DAPT) con un valor de p significativo para demostrar la “no inferioridad” del esquema de 6 respecto al de 12 meses de tratamiento (p no inf.=0,003). De este estudio sobresalen tres grandes limitaciones: por un lado no fue adecuadamente potenciado para la evaluación de eventos clínicos. Por otro lado, cerca del 26% de la población que debía recibir DAPT por 6 meses continuó con dicho tratamiento hacia el año. Finalmente, la inclusión de revascularización del vaso tratado como componente del punto final primario es discutible y posiblemente “diluye” las potenciales diferencias que pudieran existir.

Entre los puntos finales clínicos analizados en forma individual se destaca la tasa de trombosis del stent según criterios ARC definitiva más probable la cual fue del doble con el uso de 6 meses DAPT (0,8%) respecto a 12 meses de DAPT (0,4%), aunque por el contrario, el sangrado mayor según criterios TIMI fue de la mitad con el uso de 6 meses de DAPT (0,3%) respecto a 12 meses de DAPT (0,6%), en ambos casos con un valor de p no significativo ($p=0,4$) considerando que se trata de un estudio sin la potencia para el análisis individual de eventos clínicos. Más allá de ser este un ensayo relativamente pequeño, el análisis de sub-grupos determinó una clara tendencia a mayor tasa de eventos adversos con el uso de 6 meses de DAPT en aquellos pacientes diabéticos y en los que recibían el stent Cypher, cual si fuera que esta estrategia de DAPT no fuera adecuada en pacientes

de mayor riesgo o que reciban un DES de primera generación. De este estudio podría interpretarse que 6 meses de DAPT podría ser similar a 12 meses sólo en los pacientes de menor riesgo y con el uso de DES de última generación, debiéndose balancear adecuadamente los riesgos de eventos isquémicos y de sangrado para la elección de una u otra estrategia de DAPT.

Los datos evidenciados en el estudio EXCELLENT correlacionan de algún modo con lo observado en el registro PARIS, donde fueron incluidos más de 5.000 pacientes del mundo real a los que se les implantó un stent. En el análisis de los pacientes que recibieron DES, el seguimiento a 2 años reveló una tasa de eventos cardíacos adversos combinados (muerte y IAM) en aquellos pacientes que recibieron DAPT por 12 meses similar a aquellos pacientes que por indicación de su médico tratante interrumpieron la DAPT antes de ese período de tiempo, posiblemente tras la evaluación individual del riesgo del paciente y por ende considerando factible una estrategia de DAPT mas corta, confirmando de algún modo que la correcta y adecuada selección de pacientes de bajo riesgo permitiría acortar los tiempos de DAPT.

Factibilidad de suspensión precoz: esquema de 3 meses de DAPT

En los últimos tiempos se comenzó a discutir la factibilidad de utilizar estrategias de suspensión precoz, es decir, la administración de tan sólo 3 meses de DAPT tras el implante de un DES. Sin dudas esto, de ser factible, representaría importantes ventajas, no sólo por la potencial disminución en las tasas de sangrado y reducción de costos, sino también por la seguridad que

ARTICULO DE REVISION

estos DES de última generación representarían ante la necesidad de discontinuar precozmente la DAPT ya sea por sangrado, cirugía e incluso falta de adherencia al tratamiento. Es muy importante considerar antes de adentrarnos en este último análisis que muchos pacientes a los que se someten a una angioplastia coronaria tendrán indicación de DAPT por 12 meses basado en su cuadro clínico (IAM / angina inestable de alto riesgo) independientemente del eventual implante de un stent, por lo que este esquema de suspensión precoz sería aplicable a pacientes de menor riesgo donde la indicación de DAPT esté guiada principalmente por el implante del DES.

Durante el año 2012 las compañías Abbott Vascular, Boston Scientific y Medtronic presentaron la aprobación por parte de la Comunidad Europea para administrar tan sólo 3 meses de DAPT tras el implante de sus DES. Los estudios que soportan esta aprobación surgen del análisis conjunto de múltiples registros y algunos estudios randomizados, todos ellos diseñados para otros fines que no fueron necesariamente el análisis de la factibilidad de una DAPT corta o suspensión precoz. Por este motivo, la decisión de discontinuar precozmente la DAPT o continuar por 12 meses no estuvo indicada por el diseño del estudio sino que quedó a consideración del médico tratante con el importante sesgo de selección que esto involucra, siendo posiblemente en realidad la comparación de una población de bajo riesgo respecto a una de alto riesgo y no la pura comparación de diferentes esquemas de DAPT.

Por otro lado, estos estudios definieron “discontinuación precoz” de la DAPT como toda interrupción

luego del tercer mes y antes del año, lo cual no necesariamente representa una discontinuación “precoz” en el tercer mes, pudiendo ser en realidad suspensiones en ese período de tiempo más cercanas al año que precoces. Finalmente, otra importante limitación de estos estudios es que consideraron a las suspensiones transitorias de la DAPT del mismo modo que una discontinuación definitiva, siendo que estas dos situaciones no son equivalentes, ya que múltiples estudios determinaron el casi nulo impacto clínico de la suspensión transitoria de la DAPT por escasos días y por el contrario el potencial de la suspensión definitiva en los primeros meses para predecir eventos.

De este modo, estos estudios representan más una cuestión regulatoria que médica debido a las grandes limitaciones en el diseño de los estudios, aunque sin embargo han abierto las puertas a la evaluación con mayor grado de evidencia a la real posibilidad de la suspensión precoz de la DAPT.

Dos estudios randomizados evaluaron la factibilidad de administrar 3 meses de DAPT tras el implante de un DES: los estudios RESET y OPTIMIZE. Ambos estudios tienen ciertas similitudes y algunas diferencias.

El estudio RESET incluyó 2.117 pacientes que fueron randomizados a recibir el DES Endeavorseguido de 3 meses de DAPT o el “tratamiento standard” que consistía en el implante de otro DES (Resolute, Cypher o Xience v) seguido de 12 meses de DAPT. El punto final combinado (muerte cardiovascular, IAM, stent trombosis, reintervención del vaso tratado y sangrado) a 1 año de seguimiento fue idéntico para ambos

ARTICULO DE REVISION

grupos (4,7%) con un valor de p de no inferioridad altamente significativo (p no inf. $<0,01$).

Recientemente, en el último congreso TCT, se presentaron los resultados del estudio OPTIMIZE, en el cual poco más de 3.100 pacientes de bajo riesgo clínico fueron randomizados en 33 centros de Brasil a recibir 3 o 12 meses de DAPT tras el implante de un DES Endeavor. El seguimiento a 1 año demostró similar tasa de eventos combinados (muerte, IAM, ACV y sangrado mayor) entre aquellos que recibieron sólo 3 meses de DAPT (6%) respecto a los que recibieron 12 meses (5,8%) con un valor de p significativo para demostrar no inferioridad del esquema reducido de DAPT (p no inf. $=0,002$). La tasa de trombosis del stent evaluada por los criterios ARC definitiva + probable fue prácticamente idéntica para ambos grupos (0,9% para el grupo 3 meses DAPT y 0,8% para el grupo 12 meses, $p=NS$).

Si bien el estudio no fue potenciado para eventos clínicos individuales, las tasas de sangrado fueron numéricamente inferiores en el grupo 3 meses respecto a 12 meses DAPT, siendo el sangrado mayor 0,6% y 0,9% y el sangrado total 2,3% y 3% respectivamente, con un valor de p no significativo en ambos casos. El análisis de eventos a partir del tercer mes (3° mes "landmark analysis"), es decir excluyendo los primeros 3 meses donde ambos grupos recibieron DAPT en forma idéntica, tampoco mostraron diferencias significativas ni en el punto final combinado (2,6% para ambos grupos) ni en el análisis individual de sus componentes. Sin embargo, el sangrado total (mayor y menor) evaluado a partir del 3° mes hasta el año llegó al límite de la significancia estadística ($p=0,07$)

favoreciendo el esquema de 3 meses de DAPT (0,4%) respecto a 12 meses (1%).

A pesar de que los resultados de estos dos estudios son muy alentadores, existen algunos puntos que deben ser considerados: por un lado, la población estudiada en estos estudios excluyó a los síndromes coronarios de alto riesgo. Tanto es así que en el estudio OPTIMIZE la población estuvo compuesta en su gran mayoría (cerca del 70%) por pacientes portadores de síndromes coronarios estables y en segundo lugar por síndromes coronarios agudos de bajo riesgo, lo cual hace difícil extender estos resultados a la población general de mayor riesgo. Por otro lado, el DES utilizado en ambos estudios fue el Endeavor el cual no se comercializa en la actualidad, no siendo este punto el inconveniente en cuestión sino que sus características eran muy diferentes respecto a los DES de última generación utilizados en la actualidad (incluso por la misma compañía), ya que el polímero fue reemplazado cambiando los tiempos de elusión de la droga, pasando de un modo ultra-rápido a uno más prolongado y por consiguiente con resultados clínicos muy diferentes.

Por último, en ambos estudios la tasa de eventos del punto final fue inferior al esperado, disminuyendo de este modo la potencia de los ensayos. Es importante además considerar que el diseño de este tipo de estudios debería estar potenciado para la valoración de eventos a partir del tercer mes donde las estrategias de tratamiento se separan y no desde el momento del implante del DES donde eventos ocurridos en los primeros 3 meses y no relacionados al esquema de DAPT diluyen las posibles diferencias que se quieren estudiar.

ARTICULO DE REVISION

Si bien aún es relativamente escasa la evidencia que sostiene la factibilidad de una suspensión precoz de la DAPT en la población general y con la utilización de los DES actuales, es sin dudas hacia allí donde parece focalizarse el interés médico y el de las industrias mediante el desarrollo de nuevas tecnologías de DES con polímeros bioabsorbibles que al desaparecer en diferentes rangos de tiempo según el polímero utilizado, disminuiría la inflamación y facilitaría la endotelización del stent, lo cual fue demostrado en modelos animales.

Conclusión: recomendaciones finales

El uso de DAPT prolongado (más allá del año) no aporta beneficios clínicos y por el contrario incrementa el riesgo de sangrado, quedando por lo tanto su indicación sólo para escasos pacientes con alguna indicación excepcional y sin un fundamento basado en la evidencia. La utilización de 6 meses de DAPT

como equivalente de un año cuenta con escaso monto de evidencia, pero parecería ser una opción factible en aquellos pacientes de menor riesgo (estables, no diabéticos y en el contexto de angioplastias simples) tras el implante de DES de última generación que cuenten con adecuados estudios clínicos que respalden su eficacia y seguridad. Si bien los estudios que evaluaron una estrategia corta de DAPT (3 meses) son escasos y con limitaciones metodológicas, de ser esto factible con el uso de DES de última generación, la reducción en eventos de sangrado y costos serían puntos a tener en cuenta, sumado a la seguridad que estos dispositivos podrían representar ante situaciones de suspensión de la DAPT por cirugía, sangrado e incluso falta de adherencia al tratamiento.

Sin lugar a dudas es hacia ahí donde los nuevos desarrollos de DES con polímeros bioabsorbibles apuntan.

Referencias Bibliográficas:

1. Stone GW, Ellis S, Cox D, Hermiller J, O'Shaughnessy Ch, Tift Mann J, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma J, and Russell M for the TAXUS-IV Investigators. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
2. Moses J, Leon M, Popma J, Fitzgerald P, Holmes D, O'Shaughnessy Ch, Caputo R, Kereiakes D, Williams D, Teirstein P, Jaeger J, and Kuntz R, for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
3. Nakazawa G, Finn AV, Joner M, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation* 2008;118:1138-45.
4. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi G, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-2130. doi:10.1001/jama.293.17.2126.
5. Airoldi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, Bonizzi E, Carlino M, Gerckens U, Godino V, Melzi G, Michev I, Montorfano M, Massimo Sangiorgi G, Qasim A, Chieffo A, Briguori C, Grube R. Incidence and Predictors of Drug-Eluting Stent Thrombosis During and After Discontinuation of Thienopyridine Treatment. *Circulation*. 2007;116:745-754.
6. King SB III, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008;117: 261-95.
7. Park S-J, Park D-W, Kim Y-H, Kang S-J, Lee S-W, Lee C-W, Han K-H, Park S-W, Yun S-Ch, Lee S-G, Rha S-W, Seong I-W, Jeong M-H, Hur S-H, Lee N-H, Yoon J, Yang J-Y, Lee B-K, Choi Y-J, Chung W-S, Lim D-S, Cheong S-S, Kim K-S, Chae J, Nah D-Y, Jeon D-S, Seung KB, Jang J-S, Park HS and Lee K. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* march 30 2010
8. CheolWhan Lee. Estudio DES LATE. Presentado en el congreso del American College of Cardiology 2013.
9. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicentre trial. *Circulation* 2012;125:2015-26.
9. J.P. Collet. Estudio ARTICT-INTERRUPTION TRIAL. Presentado en el congreso TCT 2013.

ARTICULO DE REVISION

10. Gown HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the efficacy of Xience/Promus versus Cypher to reduce late loss after stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505-13.
11. Mehran R, Baber U, Steg P, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, Henry T, Kini, Stuckey T, Cohen D, Berger P, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff M, Hermiller J, Shawl F, Gibson M, Chieffo A, Alu M, Moliterno D, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *The Lancet*, Volume 382, Issue 9906, Pages 1714 - 1722, 23 November 2013.
12. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigator (CURE). Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345: 494-502.
13. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Authors/Task Force Members: Christian W. Hamm (Chairperson) (Germany)*, Jean-Pierre Bassand (Co-Chairperson)*, (France), Stefan Agewall (Norway), Jeroen Bax (The Netherlands), Eric Boersma (The Netherlands), Hector Bueno (Spain), Pio Caso (Italy), Dariusz Dudek (Poland), Stephan Gielen (Germany), Kurt Huber (Austria), Magnus Ohman (USA), Mark C. Petrie (UK), Frank Sonntag (Germany), Miguel Sousa Uva (Portugal), Robert F. Storey (UK), William Wijns (Belgium), Doron Zahger (Israel). *European Heart Journal* (2011) 32, 2999-3054.
14. Ferreira-Gonzalez I, Marsal J, Ribera A, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del Blanco B, Martí G, Cascant P, Masotti-Centol M, Carrillo X, Mauri J, Batalla N, Larrousse E, Martín E, Serra A, Rumoroso J, Ruiz-Salmeron R, de la Torre J, Cequier A, Gomez-Hospital J, Alfonso F, Martín-Yuste V, Sabatè M, Garcia-Dorado D. Double Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation. Risk Associated With Discontinuation Within the First Year. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1333-1339.
15. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y for the RESET Investigators. A New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy The RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340-8.
16. Feres F, Costa R, Abizaid A, Leon M, Marin-Neto A, Botelho R, King III S, Negoita M, Liu M, Paula E, Mangione J, Meireles G, Castello H, Nicoleta E, Perin M, Devito F, Labrunie A, Salvadori D, Gusmão M, Staico R, Costa R, Castro J, Abizaid A, Bhatt D for the OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents: The OPTIMIZE Randomized Trial. *JAMA*. 2013; 310(23):2510-2522. doi: 10.1001/jama.2013.282183.
17. Wilson, Angela Marks, Michael Eppihimer, David Knapp, Doug Pennington, Barbara Huijbregtse, Keith Dawkins. SYNERGY Biodegradable Polymer Everolimus Eluting Coronary Stent: Porcine Vascular Compatibility and Polymer Safety Study. Presentado en el congreso TCT 2012.



Boston Scientific
Avanzando la ciencia en pro de la vida™

La ciencia, no importa cuánto avance, sólo es tan significativa como las vidas que transforma.

La Compañía Boston Scientific está dedicada a transformar la calidad de vida ofreciendo soluciones médicas innovadoras que mejoran la salud de los pacientes de todo el mundo.

Visite www.bostonscientific.com para saber más.

CASO CLINICO

Utilidad del stent medicado Synergy® con polímero bioabsorbible en el manejo de paciente con dificultad para terapia antiagregante dual

//

Autores: Aldana V.^{1,2} Fernández A.^{1,2,3} Rodríguez A.^{1,2,3} Senior J.^{1,2}¹Hospital Universitario San Vicente de Paul, Universidad de Antioquia - ²Clínica Medellín³Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

Introducción

Los stent medicados con polímero durable han demostrado su beneficio en la práctica clínica, llevando a una reducción en reestenosis y en la necesidad de repetir la revascularización. No obstante, los polímeros durables poseen un efecto indeterminado a largo plazo, en la cicatrización arterial. En una población de pacientes con trombosis muy tardía del stent que habían sido llevados a angioplastia con stent medicados, y seguidos con estudios de histopatología y ultrasonido intravascular (IVUS), se encontró una asociación con signos inflamatorios locales, por reacciones de hipersensibilidad y alteraciones en el remodelado vascular por retardo en la cicatrización del vaso.

Byrne RA y cols evaluaron la eficacia de los cambios antireestenóticos a 2 años de 3 stent medicados de primera generación dentro de los cuales se incluyeron stent liberadores de rapamicina con polímero durable (RES), RES libre de polímero y el stent liberador de paclitaxel con polímero durable (PES), luego de un análisis multivariado, la ausencia del polímero permanente de la plataforma del stent medicado mitigaba la pérdida luminal tardía³. Los nuevos stents con polímeros bioabsorbibles como el stent Synergy® tienen un rendimiento temprano similar a los stents medicados, más tarde con la desaparición del polímero (3 meses) tendrían un comportamiento y beneficio clínico a largo plazo similar a los stent convencionales. Las nuevas plataformas de stents

liberadoras de biolimus desde un polímero biodegradable se han mostrado no-inferiores a los stents medicados en seguridad y eficacia en eventos cardiovasculares mayores, siendo una alternativa razonable en pacientes con enfermedad coronaria crónica estable o en síndromes coronarios agudos.

El estudio clínico EVOLVE comparó la seguridad y eficacia del stent Synergy® con el stent Promus Element® con polímero durable (n=291). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1:1 al stent Promus® Element, Synergy®, o Synergy® con la mitad de la dosis. Los resultados a 30 días en el desenlace primario clínico de TLF ocurrió en 0%, 1.1%, y 3.1% de los pacientes respectivamente. A los 2 años los datos

CASO CLINICO

de TLF ocurrieron en 6.1% (Promus Element®) y 5.5% (Synergy®) y los datos asociados de TLR fueron de 6.1% (Promus Element®) y 1.1% (Synergy®). A los 6 meses la pérdida tardía intrastent fue no inferior en los stents Synergy® comparados con el stent Promus Element®. Actualmente se están incluyendo pacientes en el estudio EVOLVE II con lesiones más largas y en vasos con diámetros mayores para valorar la seguridad y eficacia en eventos cardiovasculares mayores, así como el EVOLVE Short DAPT, para medir el impacto del uso de terapia dual antiagregante por 3 meses.

Objetivo

Reporte de un caso de un paciente con dificultad para recibir terapia antiagregante dual. Paciente masculino de 66 años de edad, con antecedente de cáncer broncogénico quien recibió manejo quirúrgico con neumectomía derecha y posterior quimioterapia coadyuvante, con factores de riesgo coronario HTA, hiperlipidemia y tabaquismo con angina inestable TIMI 4 y resultado de perfusión miocárdica isonitrosil dipiridamol positiva para insuficiencia coronaria en pared anterior e

inferior por lo cual se programa para arteriografía coronaria. Es llevado a revascularización coronaria percutánea previa al inicio de su proceso oncológico con stents convencionales en ramo posterolateral y primera diagonal; así como manejo médico con beta bloqueador, ARA-II, estatina y ASA, 4 semanas después llevado a su tratamiento oncológico con adecuada respuesta. Durante reevaluación 12 meses post intervención se solicita nueva perfusión miocárdica que muestra isquemia anterolateral importante por lo que es llevado a cateterismo cardiaco con arteriografía coronaria por vía radial izquierda con introductor 6Fr, encontrándose tronco principal izquierdo sin lesiones angiográficas significativas, arteria descendente anterior de buen calibre con lesión proximal del 70% calcifica abarcando el origen del ramo diagonal y un stent en la primera diagonal con hiperplasia leve permeable, la arteria circunfleja presentaba una lesión intermedia en la mitad distal y la coronaria derecha dominante de buen calibre sin lesiones pero con un ramo posterolateral con reeste-



Figura 1: Lesión arteria descendente anterior

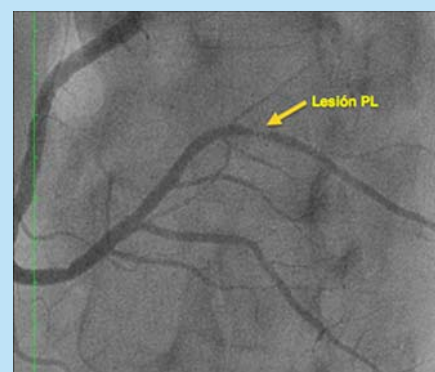


Figura 2: Lesión ramo posterolateral

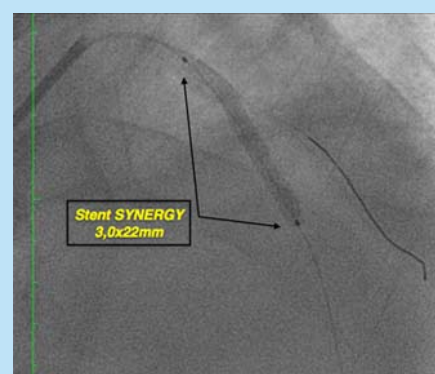


Figura 3: Stent Synergy® en ADA

nosis a nivel del stent previamente implantado y con lesión del 70% (Figuras 1 y 2).

CASO CLINICO

Resultados

Ante estos hallazgos clínicos y en la arteriografía se decide intervención percutánea. Dada la necesidad de nueva intervención quirúrgica oncológica urgente y complejidad de lesiones coronarias con reestenosis stent previo, se considera indicación para angioplastia con stent medicado con polímero bio-absorbible (Synergy®) por requerir un menor tiempo necesario de antiagregación dual con perfil de seguridad adecuado.

Se utilizó para la intervención la vía radial izquierda; sobre la arteria descendente anterior se usó un catéter guía VL3,5 6Fr con una guía de angioplastia PT2 0,014 dirigida hacia la ADA distal y una guía Rinato 0,014 hacia la primera diagonal distal para la realización de Kissing final; la lesión proximal se predilató con un balón Quantum® 3,0x15mm a 20 atmósferas en segmentos medio y proximal de ADA para posteriormente realizar angioplastia con implante de stent medicado Synergy® 3,0x22mm a 18 atmósferas en segmento proximal a medio obteniéndose como

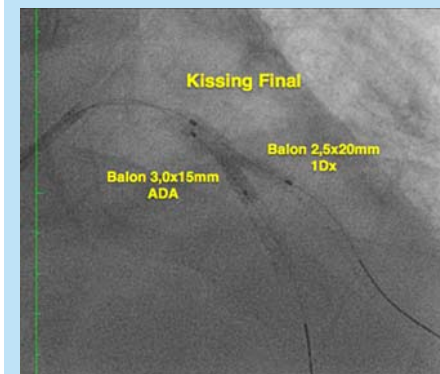


Figura 4: Kissing balón final



Figura 5: Resultado final ADA

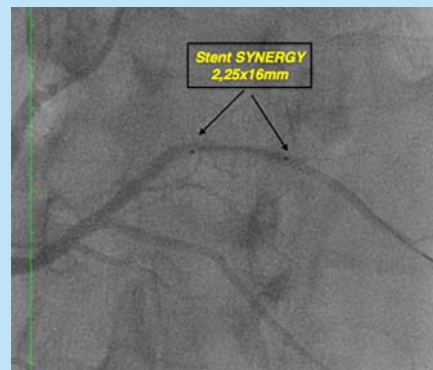


Figura 6: Stent Synergy® en PL



Figura 7: Resultado final PL

resultado final un flujo TIMI 3 distal y ausencia de lesión residual; sin embargo se aprecia pinzamiento del origen del ramo diagonal por lo cual se realiza Kissing Balón con inflado de balón Quantum® 3,0x15mm a 12 atmósferas en ADA y balón 2,5x20mm a 10 atmósferas en primera diagonal, normalizándose la luz del vaso, con flujo TIMI 3 distal y sin lesión residual (Figuras 3,4 y 5).

Luego se canuló el ostium de la coronaria derecha con catéter guía JR4 6Fr, cruzándose la lesión del ramo posterolateral con guía de angioplastia PT2 0,014 dirigiéndose hacia la porción distal y entonces realizar angioplastia con implante directo de stent medicado Synergy® 2,25x16mm a 14 atmósferas con óptimo resultado final, adecuado flujo TIMI 3 distal y sin evidencia angiográfica de lesión residual. El

CASO CLINICO

tiempo total de fluoroscopia fue de 7.08 minutos (Figuras 6 y 7).

El paciente fue revalorado en la consulta ambulatoria de cardiología intervencionista a las 4 y 16 semanas posteriores con una adecuada evolución clínica cardiovascular, en esta última visita el paciente ya había sido llevado a

manejo quirúrgico oncológico exitoso sin presentar complicaciones cardiovasculares, ni nuevos eventos coronarios.

Conclusiones

Los stents medicados con polímero bioabsorbible pueden mejorar el pronóstico a largo plazo, por reducción de la trombosis tardía y

muy tardía, minimizando el tiempo de dependencia a la terapia antiagregante dual al optimizar la cicatrización endotelial.

Conflicto de interés: Fernández A. Declara ser proctor de Boston Scientific para Latinoamérica, el resto de los autores no declara conflictos de interés.

Referencias Bibliográficas:

1. Waksman R, Pakala R. Coating bioabsorption and chronic bare metal scaffolding versus fully bioabsorbable stent. *EuroIntervention*. 2009;5 Suppl F:F36-42.
2. Cook S, Ladich E, Nakazawa G, Eshthardi P, Neidhart M, Vogel R, Togni M, Wenaweser P, Billinger M, Seiler C, Gay S, Meier B, Pichler WJ, Juni P, Virmani R, Windecker S. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation*. 2009;120:391-399.
3. Byrne RA, Iijima R, Mehilli J, Piniack S, Bruskin O, Schomig A, Kastrati A. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:291-299.
4. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, Lenk K, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Corti R, Wijns W, Morice MC, di Mario C, Davies S, van Geuns RJ, Eerdmans P, van Es GA, Meier B, Juni P. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;372:1163-1173.
5. Garg S, Sarno G, Serruys PW, de Vries T, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Corti R, Wijns W, Morice MC, Di Mario C, van Geuns RJ, Eerdmans P, van Es GA, Meier B, Juni P, Windecker S. The twelve-month outcomes of a biolimus eluting stent with a biodegradable polymer compared with a sirolimus eluting stent with a durable polymer. *EuroIntervention*. 2010;6:233-239.
6. Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, et al. Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1362-70.
7. Meredith IT, Verheye S, Weissman NJ, et al. Six-months IVUS and two year clinical outcomes in the EVOLVE FHU trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting stent. *EuroIntervention* 2013; 9:1-9
8. The EVOLVE II Clinical Trial To Assess the SYNERGY Stent System for the Treatment of Atherosclerotic Lesion(s). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01665053>. Accedido 14 Feb 2014.

A veces, en medicina, menos es más.

El mejor tratamiento es el menos invasivo, por eso Boston Scientific invierte mil millones de dólares al año en desarrollar terapias y dispositivos menos invasivos a fin de reducir los riesgos, el trauma y el coste de los tratamientos.

Durante más de 30 años, Boston Scientific ha construido su liderazgo global ayudando a médicos como usted a mejorar las vidas de los pacientes con soluciones innovadoras de tecnología médica. Como usted, trabajamos para tratar las necesidades clínicas no resueltas y reducir la frecuencia de reintervención de los pacientes. Este es nuestro compromiso con la innovación.

Más información en www.bostonscientific.com/innovation

Boston Scientific ayuda a mejorar el tratamiento de los pacientes en varias especialidades médicas, como:
Cáncer • Dolor crónico • Trastornos digestivos • Enfermedades coronarias • Trastornos de los pulmones y las vías respiratorias • Trastornos urológicos • Vasculopatías • Enfermedades ginecológicas

Copyright © 2012 Boston Scientific Corporation o sus filiales. Todos los derechos reservados.

**Boston
Scientific**

Avanzando la ciencia
en pro de la vida™

CORP-63303-AB MAR2013 Español

PASO A PASO

Aterectomía Rotacional en la Era Actual. Utilización del Rotablator™



//

Dr. Gabriel Maluenda

Executive Assistant to CEO en Cardiovascular Research Center

Assistant Professor en Universidad de Chile

Cardiólogo Intervencionista en Clínica Alemana de Santiago, Chile

Principio de la Aterectomía Rotacional

Desarrollada en la década de los 80s por Fourier y colaboradores la aterectomía rotacional (AR) con sistema Rotablator™ (Boston Scientific Corporation, Natick, MA, USA) emplea una fresa recubierta en diamante (Figura 1) que gira a alta velocidad 'pulverizando' placa aterosclerótica en micropartículas que son enviadas a microcirculación coronaria a fin de restaurar el lumen vascular. La AR emplea el principio de 'corte diferencial' concepto que

implica que el tejido elástico sano del vaso no es ablacionado por la fresa, mientras placa de cualquier morfología es preferentemente ablacionada por la fresa que gira a alta velocidad.

Indicación de la Aterectomía Rotacional en la Era Actual

La principal indicación de AR actual es la modificación de la composición de la placa en aquellas lesiones severamente calcificadas o indilatables por su alto componente cálcico y/o fibrótico a fin de facilitar

la liberación y apropiada expansión de stents. Lamentablemente muchas lesiones severamente calcificadas son inadvertidas por la angiografía (Figura 2) y su tratamiento empleando solo balones ha sido asociado a bajas tasas de éxito angiográfico e incremento de las complicaciones. El empleo de stents en este tipo de lesiones no bien 'preparadas' resulta en sub-expansión de los mismos lo que se asocia a elevadas tasas de reestenosis y trombosis de stent. En este sentido el uso de ultrasonido intravascular (IVUS) u otras imágenes intracoronarias son esenciales para anticipar esta situación, pues un balón aparentemente bien expandido no descarta la presencia de calcio severo concéntrico (360 grados).

La AR usada en este tipo de lesiones ha sido evaluada en ensayos clínicos randomizados y no randomizados con una alta tasa de éxito



Figura 1. Componentes de cateter de Rotablator™ y aspecto angiografico

PASO A PASO

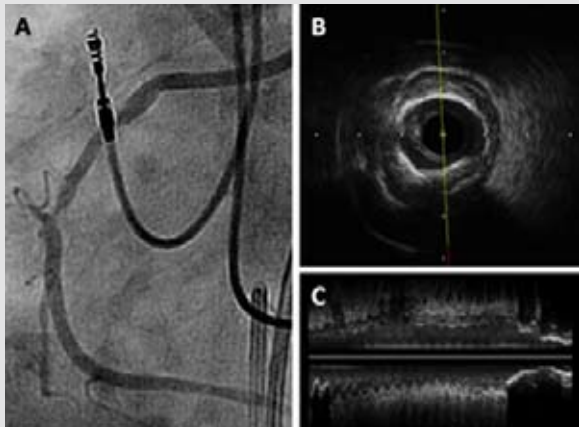


Figura 2. Calcificación coronaria no detectada por angiografía. (A) Angiografía muestra estenosis focal severa de segmento medio de arteria coronaria derecha. Sonda de ultrasonido intravascular no cruzó lesión. (B) Imagen de IVUS a nivel de obstrucción muestra placa con calcio severo concéntrico. (C) Vista en eje longitudinal de IVUS de misma lesión.



Figura 3. Componentes de sistema Rotablator™.

de procedimiento (80–98%).⁴ En la gran mayoría de los casos AR debe ser seguida por ‘stenting’ cada vez que sea posible. Las siguientes indicaciones representan las principales razones para uso actual de AR:

(1) **lesiones severamente calcificadas** (360 grados en IVUS) o indilatables

(2) **lesiones ostiales** para prevenir el desplazamiento de placa, especialmente de ubicación aorto-ostiales y de grandes vasos o ramos, por su elevada tasa de reestenosis

(3) en casos seleccionados de **re-estenosis intrastent difusa** para

disminuir el volumen de hiperplasia neointimal y evitar nuevos implantes de stents

(4) en el tratamiento de **oclusiones crónicas totales** dada su elevada tasa de reoclusión, pues el ‘debulking’ de placa previo al implante de stent podría mejorar y optimizar el resultado final.

Es opinión del autor que el empleo rutinario de IVUS en el abordaje de este tipo de lesiones facilita la toma de decisiones y permite confirmar un resultado final óptimo, muy probablemente mejorando los resultados clínicos. Cabe destacar que la presencia de lesiones severamente

calcificadas, especialmente si muy largas y difusas hacen muchas veces preferente una revascularización quirúrgica si esta es factible.

Uso de Rotablator™: Paso a Paso

1. Componentes de sistema Rotablator™ (Figura 3): Guía coronaria RotaWire™ (floppy o extra soporte), Patín avanzado Rotalink™ que permite intercambio de fresas y fresas de Rotablator™ (disponibles en medidas de 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.25 y 2.5 mm), Consola de Rotablator™ (Figura 4) y Pedal Dynaglide™, y sistema de lubricación Rotaglide® y/o solución salina de lubricación.

PASO A PASO

2. Estrategia de ablación y selección de fresa:

como antes mencionado el objetivo de la AR en la actualidad es modificar la composición de la placa y así cambiar su distensibilidad por lo cual fresas de 1.5 o 1.75 mm son preferibles para iniciar la ablación en la gran mayoría de los casos. El empleo rutinario de IVUS es altamente recomendado como guía de todo el procedimiento y selección de dispositivos.

3. Posicionamiento de guácoronaria:

debe posicionarse distal a lesión, en vaso mayor, evitando posición en vasos pequeños por riesgo de perforación. Se requiere extremo cuidado en manipulación de la guía Rota para evitar dobles o fractura de la misma. Si bien la guía Rota de alto soporte es menos proclive a la fractura su manipulación es más difícil. En caso de posicionamiento difícil o muy laborioso es recomendado emplear una guía mas 'amigable' para luego intercambio de guía Rota usando balón 'overthewire' o microcateter.

4. Verificación inicial (fuera del paciente):

(a) Red de aire comprimido con presión adecuada y suficiente en sistema; (b) Conexión

neumática y encendido de Dinaglide y tacómetro en consola; (c) Ensamblado de fresa a patín de avance (RotaLink™ Advancer); (d) Active el sistema pisando en el pedal. Confirme antes de avanzar fresa (nemotecnia DRAW): D, 'Drip' de solución salina (nunca opere sistema AR si no tiene goteo consistente de solución salina); R, verifique Rotación a frecuencia requerida; A, pruebe la perilla de Avance; W, fijeel torque 'clip' al extremo distal de la guía (Wire) con para asegurar funcionamiento de freno.

5. Posicionamiento de la fresa: Antes de avanzar la fresa la perilla de RotaLink™ debe avanzarse y fijarse 2-3 cm hacia delante en el patín. Idealmente con ayuda de un segundo operador avance la fresa manteniendo tensión sobre la cuerda usando el torque 'clip' para facilitar desplazamiento procurando mantener la guía en posición. Una vez próximo a lesión libere tensión del eje de la fresa y confirme movimiento libre de la fresa avanzando la perilla del patín. Posicione fresa y verifique posición con inyección de contraste 1-2 cm proximal a lesión.

6. Técnica de Ablación: Programe la frecuencia basal (revolucio-

nes por minutos, RPM) de ablación proximal a la lesión (150,000 RPM es recomendada como velocidad estándar efectiva y segura de ablación). Avance lentamente la fresa aproximándose a la lesión evitando caídas superiores a 5,000 RPM de la frecuencia de ablación basal. Realice corridas de ablación no superiores a 15-20 segundos. Se recomienda avance gentil y retiro de la fresa mientras rota a alta velocidad verificando permanentemente frecuencia de RPM en consola, sonido y sensación táctil. Vuelva fresa siempre proximal a lesión tras terminar cada corrida de ablación. Nunca detenga rotación de fresa en la lesión. Espere 30 segundos o más si requerido para recuperación de frecuencia cardiaca y presión arterial. Verifique permeabilidad coronaria intermitentemente. Si bien el empleo de marcapaso transitorio no es mandatorio, es recomendable en casos de ablacinar la coronaria derecha.

7. A fin de prevenir fenómeno de no-reflow y embolización distal masiva evite periodos largos y mantenidos de ablación a alta velocidad sobre lesión según lo previamente descrito. Nunca avance rotando la fresa al punto de contacto con

PASO A PASO



Figura 4. Componentes de consola Rotablator™

la punta distal radio opaca de la guía Rota.

8. Procedimiento de retiro de fresa: Chequee que el torque 'clip' este fijo al cabo distal de la guía.

Accione el switch de DynaGlide en control pedal. Manteniendo presionado el botón de liberación de freno en el patín Rotalink™ y

con DynaGlide activo a 60,000-90,000 RPM retire la fresa rotando y avanzando la guía si es necesario.

Este procediendo es más fácilmente realizado con 2 operadores.

Recomendaciones para los Primeros Casos

Es recomendable que inicie los primeros casos seleccionando aquellos

de complejidad menor. En general evite comenzar con los casos más complejos y riesgosos como lesiones muy largas (> 15 mm), severamente calcificadas, lecho distal fino, placas muy excéntricas y en tortuosidad severa de vaso y en pacientes con disfunción sistólica severa de ventrículo izquierdo (fracción de eyección <35%). Es altamente recomendable que inicie los primeros casos con ayuda de un experto acreditado por la compañía. Para lograr certificación en procedimiento es necesario completar entrenamiento 'online' el que se accede tras crear su cuenta en http://lms.indegene.com/bsc_rotablator/

Referencias Bibliográficas:

1. Fourier J, Bertrand M, Auth D, Lablanche J, Gommeaux A, Brunetaud J. Percutaneous coronary rotational angioplasty in humans: preliminary report. J Am CollCardiol 1989;14:1278-1282.
2. Baptista J, di Mario C, Escaned J, Arnese M, Ozaki Y, de Feyter P, Roelandt JR, Serruys PW. Intracoronary two-dimensional ultrasound imaging in the assessment of plaque morphologic features and the planning of coronary interventions. Am. Heart J. 1995;129:177-187.
3. Ellis SG, Roubin GS, King SB 3rd, Douglas JS Jr, Weintraub WS, Thomas RG, Cox WR. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. Circulation 1988;77:372-379.
4. Cavusoglu E, Kini AS, Marmur JD, Sharma SK: Current status of rotational atherectomy. Catheter Cardiovasc. Interv. 2004;62:485-498.

ENTREVISTA CON LOS EXPERTOS

Entrevista con el Dr. José Ribamar Costa Junior

Utilidad del IVUS en la práctica diaria

//
Dr. José Ribamar Costa JuniorJefe de Sección Médica de Intervencionismo Coronario del Instituto Dante Pazzanese y
Cardiólogo Intervencionista del Hospital do Coração, San Pablo, Brasil**1- ¿En qué tipo de intervenciones debe ser obligatorio el ultrasonido?**

Respuesta: Este tema es muy controversial. Según la evidencia científica actual, no hay ningún contexto en el que la intervención coronaria percutánea no se pueda realizar sin el uso de ultrasonido. Sin embargo, la información que se obtiene con el ultrasonido es indiscutible. Los que utilizan esta herramienta más frecuentemente en la práctica clínica conocen su utilidad en las diversas etapas de la intervención, sobre todo en escenarios de mayor complejidad angiográfica (lesiones difusas, vasos que "parecen delgados", bifurcaciones verdaderas, tronco de la coronaria izquierda, fracaso de un stent previamente implantado, etc.). El ultrasonido ayuda a conocer desde la dimensión correcta del vaso a tratar y la extensión real de la lesión coronaria, hasta la evaluación en la etapa final para conocer el resultado de la intervención realizada, ya que ayuda a identificar problemas tales como la subexpansión, las disecciones/lesiones residuales en los bordes de los stents, etc., que pueden causar desenlaces clínicos desfavorables en el corto, mediano y largo plazo.

2- Con el uso del ultrasonido, ¿cuáles son los criterios actuales de tratamiento en las arterias epicárdicas y el tronco de la coronaria izquierda?

Respuesta: Este es otro tema bastante controversial en la actualidad. La recomendación actual de las pautas europeas y estadounidenses apuntan a la preferencia de la llamada evaluación funcional (o detectora de isquemia) en presencia de lesiones intermedias/moderadas en vasos epicárdicos (indicación IA). Durante muchos años se utilizó el ultrasonido para ese fin, bajo la premisa de que se necesitaría un área mínima de luz para garantizar el flujo coronario y evitar la isquemia miocárdica. Una vez encontrado ese punto de corte ideal, tendríamos un método perfecto para evaluar lesiones dudosas. Pero en la práctica, ese punto de corte ideal está muy influenciado por diversos factores, tales como el tamaño del vaso, la extensión de la lesión, la carga de placa, etc. Por eso, los estudios repetidos que se propusieron buscar ese número mágico chocaron con la cuestión de la baja sensibilidad o especificidad del método (Tabla 1). Una excepción dentro de este contexto sería la evaluación del tronco de la co-

ENTREVISTA CON LOS EXPERTOS

ronaria izquierda, que por sus peculiaridades ofrece algunas dificultades para la valoración funcional y parece tener un buen pronóstico cuando es evaluada por IVUS.

En resumen, actualmente evito utilizar el IVUS para definir un área mínima para tratar una lesión en CD, CX o DA. Por lo general, lo uso pensando en encontrar fundamentos para no tratar, para lo que el IVUS es bastante seguro. En el caso del TCI, todavía utilizo bastante el IVUS y, en este contexto, adopto el criterio de área luminal mínima entre 5,5 y 6,0 mm² para indicar o no un procedimiento de revascularización.

3- ¿El FFR y la OCT pueden sustituir el uso del ultrasonido o son métodos complementarios?

Respuesta: De acuerdo con lo que he dicho en la respuesta anterior, actualmente el FFR representa el examen estándar de oro para evaluar lesiones coronarias moderadas/intermedias en pacientes estables, en cuyo caso se debe preferir a los métodos cuantitativos (ultrasonido, OCT). No obstante, no siempre la presencia de isquemia es la única información buscada en pacientes con lesiones dudosas. Cabe destacar, por ejemplo los casos en los que la presentación clínica es de síndrome coronario agudo, en los que las informaciones sobre la morfología

Tabla 1: Estudios comparativos del ultrasonido intracoronario y las pruebas funcionales para evaluar las lesiones intermedias en arterias nativas (excepto el tronco de la coronaria izquierda)

	Abizaid y col.	Nishioka y col.	Briguori y col.	Takagi y col.	Lee y col.	Kang y col.	Ben-Dor y col.	Waksman y col. (estudio FIRST)	Stone y col. (estudio VERDICT Pilot y F1RST)*
Prueba funcional comparativa	RFC	Cintilografía	RFF	RFF	RFF	RFF	RFF	RFF	RFF
No de lesiones evaluadas	112	70	53	51	94	201	92	367	303/241 (total = 544)
Diámetro del vaso evaluado, mm	≥ 2,75 < 3,5	N/I	N/I	≥ 2,5 < 3,5	< 3,0	> 2,5	3,2	≥ 2,5	≥ 2,5 < 4,0 (Pilot)
Punto de corte de IVUS, mm ²	≥ 4,0	≤ 4,0	≤ 4,920	< 3,0	≤ 2,0	< 2,4		< 3,07 (población general)	≥ 2,75 < 4,0 (F1RST)
								< 2,4 (vasos < 3,0 mm)	
								< 2,7 (vasos entre 3,0 y 3,5 mm)	
								< 3,6 (vasos > 3,5 mm)	
Precisión, %	89	N/I	79	90,2	N/I	68	74	66	66
Sensibilidad, %	N/I	90	92	83	82,4	90	69,2	64	66,3
Especificidad, %	N/I	88	56	92,3	80,8	60	68,3	64,9	65,9

N/I = no informado; RFC = reserva de flujo coronario; RFF = reserva de flujo fraccionada; IVUS = ultrasonido intravascular (intracoronario)

* En este estudio, además de las variables cuantitativas del ultrasonido, se utilizó un análisis de placa por Histología Virtual, que no mejoró la capacidad del IVUS para identificar lesiones intermedias causantes de isquemia.

ENTREVISTA CON LOS EXPERTOS

de la placa, la presencia de ulceraciones, trombos, etc. pueden ayudar a tomar una decisión terapéutica, favoreciendo a los llamados métodos por imagen invasivos. Además, el papel del FFR para guiar procedimientos percutáneos y optimizar el resultado del implante es irrelevante, por lo que se debe usar después del ultrasonido o incluso del OCT. En cuanto a la comparación entre OCT y ultrasonido, aunque muchas de las informaciones suministradas por estos métodos se superponen, hoy en día la literatura es mucho más amplia sobre cómo utilizar el ultrasonido, y existe una gama mayor de estudios disponibles en ese sentido. Personalmente no me gusta entrar en el debate de cuál método es mejor. Pero, según lo que pude ver en visitas a varios centros nacionales y de América Latina, los operadores todavía se sienten más cómodos para tomar decisiones basadas en hallazgos del IVUS. Lo que ocurrirá en los próximos años sigue siendo una incógnita, con las nuevas generaciones de OCT y el ultrasonido de alta definición.

4- ¿Qué papel tiene actualmente el ultrasonido en los síndromes coronarios agudos con y sin desnivel del ST?

Respuesta: Siguiendo la línea que ya comenté, en el síndrome coronario agudo muchas veces es importante tener informaciones sobre el tipo de placa, la presencia y la cantidad de trombo y otras características morfológicas tan bien evaluadas con un ultrasonido. Recuerdo que entre los pocos estudios prospectivos con pacientes portadores de síndrome coronario agudo con los que contamos, el estudio PROSPECT, realizado en varios centros europeos y

estadounidenses, asoció características ultrasonográficas (área luminal mínima y carga de placa) con la ocurrencia de desenlaces negativos en arterias no culpables de esos pacientes. Además, un aspecto práctico del SCA que frecuentemente olvidamos es que la presencia de un trombo en el interior de la coronaria, o incluso el bajo flujo resultante del vaso ocluido/subocluido, conduce a sub dimensionar la arteria tratada, eligiendo stents menores que el tamaño real del vaso y de ese modo generando áreas de subexpansión y mala aposición que, particularmente en los casos de SCA, pueden empeorar la evolución del paciente.

En resumen, no digo que el ultrasonido se deba usar siempre en el SCA, pero lo recomiendo siempre que haya dudas o sospechas de que lo que vemos en la angiografía puede no ser "real".

5- ¿Qué papel tiene el ultrasonido como guía para el implante de las plataformas bioabsorbibles?

La tecnología de los soportes vasculares biorreabsorbibles es relativamente nueva, con pocos años de liberación para uso clínico. Especialmente aquí en América del Sur, pocos centros disponen actualmente de casuística relevante con esta tecnología. Por lo tanto, yo diría que de modo general, aún estamos en la fase de aprendizaje sobre estos dispositivos nuevos. Aunque yo creía que en poco tiempo representarían el principal instrumental para intervenciones coronarias, las plataformas biorreabsorbibles que existen por el momento tienen algunas limitaciones relacionadas con el espesor relativamente mayor de

ENTREVISTA CON LOS EXPERTOS

sus astas, su mayor perfil de cruzamiento de la lesión y su incapacidad relativa de ser hiperexpandidas por el riesgo de fractura de las astas. Siendo así, se deben tomar algunas medidas para evitar esos problemas. Entre las principales se encuentran el dimensionamiento correcto del vaso a tratar (ya que se deben evitar las posdilataciones más intempestivas), y la “preparación” más “agresiva” de la lesión antes del implante de estas plataformas biorreabsorbibles. En casos de calcificación, es fundamental evaluar la extensión, la gravedad y la localización del calcio, para decidir cómo realizar la mejor predilatación posible utilizando desde balones no complacientes hasta un Rotablator™ en casos más extremos.

Queda claro que el ultrasonido tendrá un papel aún más relevante en el implante de estos dispositivos. Sabemos que comparado con la angiografía es más preciso para dimensionar el vaso a tratar, y en lo referente a la definición de la presencia y la gravedad del calcio coronario, representa una herramienta única, de un valor inestimable.

En resumen, pienso que principalmente al comienzo de nuestras experiencias con los soportes vasculares biorreabsorbibles, debemos ser más “generosos” con la indicación del ultrasonido, para evitar problemas durante el implante de estos nuevos dispositivos.

6- ¿Cómo afecta el uso de ultrasonido en la reestenosis y la trombosis del stent? ¿Tiene también un impacto clínico?

Respuesta: En este escenario, el ultrasonido puede ser utilizado en dos etapas distintas. Según lo que dije en mi primera respuesta, el uso regular del ultrasonido en casos de mayor complejidad puede ayu-

dar en la obtención de mejores resultados agudos, con una expansión más adecuada del stent implantado y una cobertura total de la lesión coronaria, lo que ya demostró tener impacto en la ocurrencia tanto de trombosis como de reestenosis, incluso con los stents farmacológicos más potentes que existen actualmente.

Sin embargo, el ultrasonido también puede y debe ser utilizado en el momento de la ocurrencia de estos eventos adversos. Hoy en día existen muchos estudios que nos muestran el valor de este método por imágenes en la detección de los diferentes mecanismos que causarán una trombosis o una reestenosis (como subexpansión del stent, fractura de sus astas, etc.) y con eso incluso orientar la mejor opción terapéutica en cada caso.

Aunque no me guste usar la palabra obligatorio, creo que el ultrasonido debe ser usado siempre que se pueda, al encontrarnos con casos de falla de los stents farmacológicos, que en general, se relacionan con aspectos técnicos del procedimiento que no se identifican fácilmente con una angiografía convencional.

PENSANDO EN EL PACIENTE

Utilización de Nuevas Tecnologías en Argentina



//
Dr. Arturo Fernández Murga
Presidente del CACI



//
Dr. Guillermo Migliaro
Hospital Alemán / Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

La industria médica gasta millones de dólares anualmente para desarrollar nuevas drogas, tecnologías diagnósticas y terapéuticas que tienen como fin mejorar el cuidado de la salud.

Estas innovaciones médicas deben ser evaluadas con rigor científico, en donde se demostrará su eficacia y seguridad, para luego ser difundidas y adoptadas por la comunidad médica asistencial.

Pero esta tecnología puesta a disposición del médico no siempre puede ser aplicada por diversos motivos, uno de ellos es el alto costo que acarrea al sistema de salud.

El sistema de salud en Argentina es fragmentado, tan fragmentado como la sociedad que lo contiene, esto permite una paradoja: un país que tiene excluidos

absolutos del acceso a los servicios de salud de alta complejidad con sobreoferta de factores (recursos humanos, capacidad instalada, tecnología). Así fragmentación con sobreoferta y exclusión social constituyen una caracterización de síntesis que reclama un nuevo mapa de actores comprometidos con la salud de nuestra población.

Por otra parte, el sistema normativo sanitario argentino tiene una escasa regulación en la incorporación de nuevas tecnologías. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina evalúa y aprueba la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos, pero no tiene injerencia en su adopción por parte del sistema de salud. En este sentido, la incorporación de nuevas tecnologías queda librada a la presión de la industria, de los financiadores que tienden a limitarla por una razón

PENSANDO EN EL PACIENTE

de costos y de los grupos médicos interesados. En este contexto de intereses, está en juego nada más y nada menos que la salud de nuestros pacientes, es por ello que todos los actores deben hacer un esfuerzo para que la población tenga acceso al avance biotecnológico médico, así la industria médica debe contemplar el valor del producto, los financiadores deben reconocer las nuevas tecnologías con demostrada eficacia y los médicos debemos ser responsables en la correcta indicación y utilización de estas innovaciones médicas. Para ello el Colegio Argentino de Cardioangiólogos Intervencionistas (CACI) está trabajando activamente en la elaboración de consensos o guías de recomendaciones. La palabra consenso deriva del latín *consentire* que significa acuerdo. La información que brinda el consenso es una herramienta fundamental, tanto para la comunidad científica, como para la entidad regulatoria, los sistemas financiadores de salud y los pacientes. El CACI ya ha elaborado consensos sobre medios de contraste y denervación renal en conjunto con otras sociedades científicas. Actualmente se están revisando recomendaciones sobre la utilización de stents liberadores de droga, balones liberadores de droga, ultrasonido intravascular coronario (IVUS) y reserva de flujo fraccional (FFR) entre otros. Se espera, que una vez concluidos sirvan como base para solicitar la actualización del Plan Médico Obligatorio (PMO) y que nos permita interactuar con los financiadores del sistema de salud para lograr su reconocimiento.

Nos gustaría compartir su opinión sobre los artículos comentados en este número.

Puede escribirnos a: proeducar@solaci.org