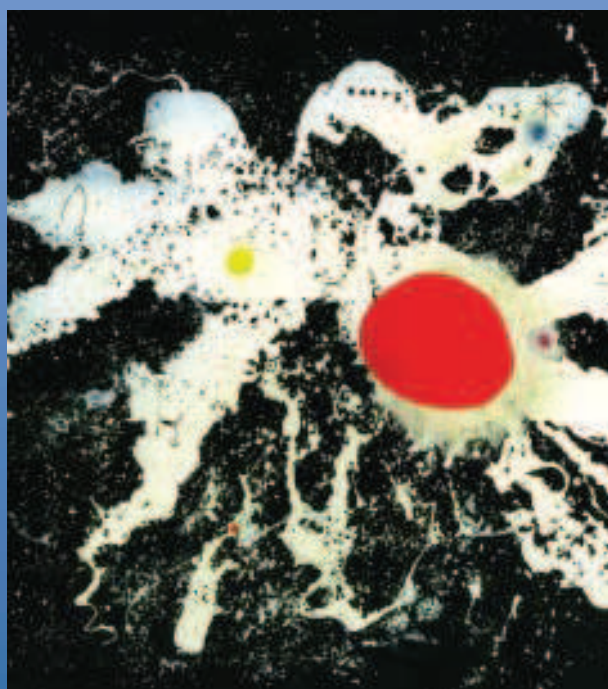


Colección

Conferencias Relevantes

Serie

De la Práctica a la Evidencia



Le disque rouge, fragmento (1960), óleo sobre tela, 130 x 165. Col. V. K. Kiam, Nueva York

Angioplastia coronaria en América Latina

Dr. Daniel Berrocal

Servicio de Hemodinamia, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

Evidencia actual en *stents* liberadores de fármacos

Dr. Sigmund Silber

Universidad de Múnich, Múnich, Alemania

La importancia de la técnica en la práctica diaria

Dr. Gregg Stone

Center for Interventional Vascular Therapy
New York-Presbyterian Hospital, Nueva York, EE.UU.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Angioplastia coronaria en América Latina



Conferencia dictada por el
Dr. Daniel Berrocal
en el
Simposio De la Práctica a la Evidencia
Celebrado durante el Congreso SOLACI'07
6 de julio de 2007

El Dr. Berrocal es miembro del
Servicio de Hemodinamia, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

La penetración promedio de la angioplastia por millón de habitantes ha tenido un importante aumento en la Argentina. El promedio global, que fue del 30% en el registro SOLACI entre 2005 y 2006, no es el resultado de nuevos centros adheridos al registro, sino que se efectuó específicamente sobre aquellos que participaron desde el inicio. Se evita así el sesgo causado por las variaciones determinadas por las personas que desertan o que se agregan al registro.

¿Cómo se ha ido incorporando la tecnología desde el comienzo del registro SOLACI (Sociedad Latinoamericana de Cardiología Intervencionista). Si se consideran los procedimientos informados por interencionistas (cuadro 1), es evidente que hubo un crecimiento del empleo del stent convencional y con fármacos. Además, la expe-

trombosis subaguda, y comparables con los de otros registros que evaluaron el empleo de *stents* con sirolimus y paclitaxel. El registro SOLACI incluyó a todos los *stents* con liberación de medicamentos.

Una de las escalas para analizar la tasa de penetración en América Latina es la que mide el porcentaje de *stents* empleados. A partir de la información (fig. 1) de la consultora *Millennium Research Group* (MRG), se observa

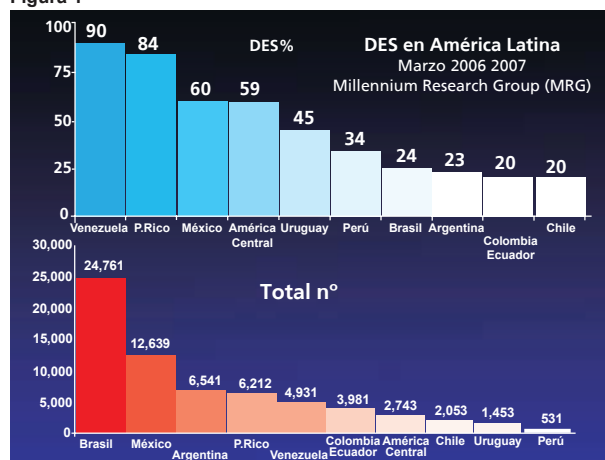
Cuadro 1

Registro SOLACI 1998-2006						
Procedimientos Informados por interencionistas que contribuyeron en todos los años						
Año	Instrumental	Stents (%)	Stents Farmacológicos (%)	Valores (%)	Aterectomías y Láser (%)	
1998	n = 16 633	57.7	-	39.4	2.9	
1999	n = 20 533	58.2	-	39.4	2.4	
2000	n = 26 067	71.6	-	26.6	1.8	
2001	n = 28 155	75.5	-	22.1	2.4	
2002	n = 21 104	83.1	85.3	2.2	14.0	0.7
2003	n = 27 877	75.3	83.2	9.9	14.5	0.3
2004	n = 28 116	67.6	88.7	21.1	10.3	1.0
2005	n = 26 024	69.9	91.1	21.2	7.0	1.9
2006	n = 28 589	63.5	95.0	31.5	4.7	0.3

riencia y la evidencia señalan que ha caído drásticamente el empleo de balones y de otras técnicas, como los dispositivos de ablación.

En América Latina, la tasa de uso de *stents* convencionales en el año 2006 fue del 95%, en tanto que la correspondiente a los *stents* liberadores de medicamentos se aproximó a un 30%. Los resultados obtenidos son favorables en términos de muerte, infarto Q, infarto no-Q, TVR [*target vessel revascularization*], eventos mayores y

Figura 1



que Venezuela tiene tasas del 90% y que Chile, Colombia y Ecuador presentan tasas del 20%, en tanto que la de Brasil es del 24%. Si se considera que América Latina es una región que básicamente tiene los mismos problemas económicos y de actualización tecnológica, el resultado refiere que hay una gran dispersión en el estándar de práctica.

Al poner esto en la escala de trabajo de cada país (figura 2), Brasil pasa a ser el primero debido al número total de unidades usadas por año; lo siguen México, Argentina y Puerto Rico. En la franja correspondiente a la Argentina, Colombia y Ecuador no parece haber una diferencia importante.

El aumento de la tasa de empleo de *stents* farmacológicos en América Latina ha sido sostenido y alcanza ahora el 30%; sin embargo, esta tasa no es comparable con

Figura 2



las correspondientes a Europa y los EE.UU. Es probable que el modelo por seguir sea el europeo, dado que habría un empleo más racional de los recursos y sería más adaptable a las posibilidades de nuestra región.

Sin duda, la información sobre la seguridad de los stents con liberación de fármacos presentada en el Congreso Mundial de Barcelona (2006) generó alguna caída en la práctica. En la experiencia en nuestro centro (Hospital

Figura 3



Italiano) había llegado a alrededor del 70%, pero luego cayó en forma contundente.

No obstante, desde septiembre de 2006 hasta la actualidad, hubo una recuperación, en la que se alcanzó un promedio del 45%. Es probable que se alcance el porcentaje inicial; lo cierto es que experimentamos una recuperación, que se debe tal vez a la falta de nueva evidencia en contra de estos dispositivos.

¿Qué ha pasado en América Latina y el resto del mundo? La información que evaluamos corresponde al MRG y al SOLACI; cabe destacar que el único país en el que su uso cayó en forma rotunda después de los informes de Barcelona fue EE.UU.

Los informes de Barcelona plantearon interrogantes que involucraron el uso excesivo de los dispositivos. En una

primera lectura, la repercusión fue menor en las regiones que los empleaban de modo más racional, dado que se comprendió que sus efectos beneficiosos no se neutralizaban por la duda planteada en algún momento.

El registro OLYMPIA (cuadro 4) ofrece la oportunidad de comparar la situación de América Latina, Oriente Me-

Cuadro 4

Registro	Fase I: Oriente Medio / América Latina / P. Asiático (n=520) - Fase III: Europa (n=15.000)	
Características de la Población	Fase I 12 meses (N=529)	Fase III 6 meses (N=2066)
Edad (años)	58.3 ± 11.2	64.1 ± 11.1
Hombres (%)	73.0	77.4
Diabetes (%)	49.9 ✓	31.7
Medicación Oral (%)	32.1	15.8
Tratados con Insulina (%)	11.0	10.2
Enfermedad de Múltiples Vasos (%)	49.1	59.3 ✓
Antecedentes de IAM Previo (%)	45.9 ✓	35.7
IAM (%)	7.2	19.1 ✓
ATC Previa (%)	21.0	32.5 ✓
CRM Previa (%)	6.8	11.5 ✓

TAXUS™ and Liberté™ are registered trademarks by Boston Scientific Corporation; TAXUS OLYMPIA is a registry sponsored by Boston Scientific Corporation. Safety and Effectiveness of the TAXUS™ Liberté™ stent implantation occurring <24 hours after acute myocardial infarction has not been established.

dio y del Pacífico Asiático con la de Europa en lo que se refiere a algunos aspectos del empleo de los dispositivos, los pacientes que reciben la indicación y los resultados obtenidos. En un análisis de la población, lo primero que se aprecia es que en América Latina (fase I del registro OLYMPIA) y en los países con menor desarrollo habría una población más enferma, con mayor incidencia de diabetes y de infarto agudo. Sin embargo, habría una estrategia más conservadora en el empleo de estos dispositivos o un seguimiento más estricto de las consignas de la literatura, dado que no se utilizan las indicaciones no autorizadas (*off-label*) al mismo nivel que en Europa, por ejemplo. Es posible que esta situación explique, al menos en parte, el menor uso de estos dispositivos.

Al comparar los datos del registro OLYMPIA entre América Latina y el resto de las regiones con los de Europa, se observa que en la primera hay mayor tasa de uso de stents en pacientes con enfermedad de un solo vaso, menor

Cuadro 5

Registro TAXUS™ OLYMPIA: Fase I		
Resultados de 12 meses y preliminares de la Fase III - 6 meses		
Características del Procedimiento	Fase I (N=529)	Fase III (N=2066)
Éxito Angiográfico (por lesión)	97.3%	98.3%
Éxito Técnico (por stent)	99.9%	99.7%
Número Total de Stents Implantados	734	3008
Número Promedio de Stents TAXUS LIBERTE por Paciente	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.8
Pacientes con > 1 Stent TAXUS LIBERTE	30.2%	31.5%
Pacientes con Longitud Total de Stent >30 mm	34.6%	34.0%
Longitud Total Promedio del Stent por Paciente (mm)	29.3 ± 16.8	28.5 ± 18.1

TAXUS™ and Liberté™ are registered trademarks by Boston Scientific Corporation; TAXUS OLYMPIA is a registry sponsored by Boston Scientific Corporation. TAXUS™ Liberté™ Stent is not approved for use in patients with lesions longer than 32mm.

tasa de infarto y menos lesiones complejas –como pueden ser las bifurcaciones y la reestenosis intrastent–, aunque tenemos una experiencia aceptable en la tasa de pacientes tratados con lesiones ostiales o múltiples vasos. Al parecer, son tratados los pacientes que presentan mayor complejidad clínica, en tanto que la conducta es cautelosa en las indicaciones que todavía requieren mayor confirmación.

No obstante, la complejidad e las estrategias o de la técnica utilizadas en América Latina (cuadro 5) parecen muy similares, dado que el éxito es el mismo, tanto desde el punto de vista técnico como geográfico; la cantidad, la longitud de stent colocado y la longitud total de las lesiones son equiparables.

Es probable que todavía haya reservas en usarlos liberalmente, aunque la complejidad de las lesiones sea la misma. La fase I del registro OLYMPIA, que corresponde a América Latina, Oriente Medio y el Pacífico Asiático, tiene 12 meses de seguimiento en este informe, en tanto que la fase de Europa sólo lleva 6 meses. Se observa que los resultados son comparables en lo que se refiere a eventos coronarios mayores, muerte no cardíaca y cardíaca, infarto agudo de miocardio, reintervención o eventos cardíacos globales que se produjo en los pacientes de este registro en escenarios más complejos.

Ahora observemos los grupos de mayor riesgo. En pacientes diabéticos, los resultados han sido comparables en lo que se refiere a la utilización de múltiples stents, lesiones más largas y en vasos pequeños. En estos grupos de alto riesgo, la incidencia de complicaciones se mantuvo por debajo del 4% en el seguimiento a 1 año. Este índice es comparable entre América Latina y el resto de los países. Lo mismo ocurre con las reintervenciones.

En cuanto a la trombosis intrastent, que genera muchas preocupaciones, los niveles son muy aceptables y

los stents con liberación de medicamento respecto de la cirugía, pero éste no se diferenció en términos de sobrevida libre de eventos al año. Hoy sabemos que esta diferencia se amplía un poco si se lleva el seguimiento a 3 años.

La comparación con un trabajo local también aleatorizado, el estudio ERACI II (cuadro 6), vuelve a señalar que reciben tratamiento los pacientes con cuadros clínicos más

Cuadro 7

1. La indicación de ATC y DES (stents liberadores de drogas) es más conservadora en América Latina
2. El DES está poco utilizado en AL en comparación con Europa o EE.UU.; no obstante, Barcelona tuvo un impacto negativo
3. Como en el resto del mundo, la indicación de DES se está recuperando en AL, probablemente debido a la falta de más evidencia respecto de la seguridad
4. En AL los resultados de la ATC y DES son comparables a los del resto del mundo
5. Es muy importante tomar la decisión a partir de la experiencia local, en lugar de extrapolar los resultados fuera de la región

complejos, con mayor incidencia de angina inestable, de enfermedad vascular periférica concurrente, etc. Es decir que el ERACI II tuvo pacientes con cuadros de mayor complejidad y más inestables que el ARTS.

No obstante, los resultados de las ramas DES (*drug-eluting stents*) y BMS (*bare metal stent*) del ARTS fueron totalmente comparables con los del ERACI II (cuadro 7), aunque no ocurrió lo mismo con la cirugía. En el caso de procedimientos más complejos, los resultados del ARTS con cirugía son mucho mejores que los del ERACI II con cirugía.

A partir del modelo *EuroSCORE* (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*), se observa que en la Argentina la angioplastia se mantiene dentro de niveles de riesgo aceptables, similares a los de otras regiones del mundo.

Sin embargo, en la cirugía se registraron tasas de mortalidad bastante importantes, aun en los grupos de bajo riesgo. Es decir que, para un estudio hecho en la Argentina, no sólo no es igual la evolución clínica de un paciente con enfermedad de múltiples vasos tratado con DES respecto de la cirugía, sino que definitivamente el DES es superior en cuanto a la sobrevida libre de eventos a 1 año.

En concreto, la angioplastia en América Latina tiene indicaciones tal vez más conservadoras desde el punto de vista técnico, de las poblaciones que tratamos o de la evidencia con la que contamos; sin embargo, se practica en poblaciones clínicamente más enfermas. Hay una clara subutilización de los DES en América Latina en comparación con Europa y mucho más con EE.UU. A pesar del poco uso del DES en América Latina, fue importante la repercusión de los informes de Barcelona en 2006 acerca de la trombosis intrastent provocada por esos dispositivos. Sin duda, esto causó preocupación; todavía no se

Cuadro 6

	ARTS	ERACI II	P
Angina Inestable	37.0%	91.7% ✓	0.0002
Angina Inestable C	0%	10.0% ✓	0.0002
Diabetes	17.3%	17.3%	ns
Enf. Vascular Periférica	5.6%	26.6% ✓	0.0002
IAM previo	44.0% ✓	28.5%	0.0002
Dislipidemia	58.0%	62.0%	ns
Tabaquismo	28.0%	54.0% ✓	0.0002
Hipertensión Arterial	43.0%	70.5% ✓	0.0002
Enf. Tronco de CL	0%	4.6% ✓	0.0002
Compromiso de DA	90.0%	91.3%	ns

comparables entre América Latina y el resto del mundo, con un seguimiento de hasta 365 días para la fase I del registro y de hasta 180 días para la fase III.

Quisiera referirme ahora a los resultados al año del estudio ARTS (*Arterial Revascularization Therapy Study*) sobre la enfermedad de múltiples vasos, los cuales tuvieron un gran impacto. El ARTS mostró un claro beneficio de

había alcanzado un nivel de desarrollo adecuado cuando se empezó a retroceder. No obstante, como en el resto del mundo, parece que la indicación se está recuperando, dado que las observaciones presentadas en Barcelona no se sustentaron en el tiempo. Por último, varios registros y estudios aleatorizados sobre la angioplastia con DES y la

angioplastia en sí en América Latina han mostrado resultados comparables con los del resto del mundo.

En el momento de tomar decisiones sobre el tratamiento, es muy importante contar en el lugar con datos locales para no extrapolar los que corresponden a otras regiones del mundo.

La disertación original titulada **Angioplastia coronaria en la Argentina y América Latina** fue auspiciada por Boston Scientific Argentina S.A. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, aplicación y adecuación de imágenes, diseño y adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con objetividad la exposición del conferencista, responsable de las opiniones vertidas en ella.
Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica, 2007

Evidencia actual en stents liberadores de fármacos



Conferencia dictada por el
Dr. Sigmund Silber
 en el
Simposio De la Práctica a la Evidencia
 Celebrado durante el Congreso SOLACI'07
 6 de julio de 2007

El Dr. Sigmund Silber es miembro de la Universidad de Munich, Alemania

En Europa hay diecisiete stents liberadores de fármacos (DES [drug-eluting stents]) certificados por CE, entre ellos Cypher y Taxus, también utilizados en América Latina. En general, se cree que lo que tiene la marca CE debería ser seguro y eficaz; pero cabe recordar lo sucedido tiempo atrás con el stent recubierto con oro que llevaba esa marca y que fue utilizado en numerosos pacientes. En un ensayo aleatorizado prospectivo fue muy sorprendente comprobar que ese dispositivo había casi duplicado el índice de reestenosis clínica. Es decir, era tan lesivo para los pacientes que se lo debió retirar del mercado.

Se podría argumentar que esto sucedió hace tiempo y que no es fácil que se repita; sin embargo, volvió a ocurrir hace poco con el estudio CoStar presentado en Barcelona en mayo de este año.

En esa oportunidad, se demostró que el stent Conor era, desde el punto de vista clínico, significativamente inferior al Taxus, con un índice mucho más elevado de MACE respecto de aquel. También se lo retiró de la venta, pero fue un motivo de gran inquietud para los pacientes a quienes se les había colocado el dispositivo y se enteraron del problema por los periódicos.

De esto se desprende que es necesario analizar cada DES en forma individual, porque si bien el stent Conor no fue lesivo, paclitaxel no es igual a paclitaxel y políme-

ro no es igual a polímero, por lo que no hay un efecto de clase en estos dispositivos (Figura 1).

Para analizar los DES se requiere aplicar la denominada medicina basada en la evidencia, lo cual plantea la dificultad de su aplicación. A fin de simplificar la tarea, veamos los enfoques que se utilizan respecto de la evidencia.

El primer enfoque es el metaanálisis; el segundo es estudiar o analizar los estudios aleatorizados en forma individual.

Las limitaciones más importantes de los metaanálisis son que utilizan puntos finales diferentes, los estudios en general incluyen distintas definiciones y la mayoría de los estudios aleatorizados tienen un punto final primario sustituto. El poder de un estudio aleatorizado se calcula sólo para el punto final primario (Figura 2).

Figura 1

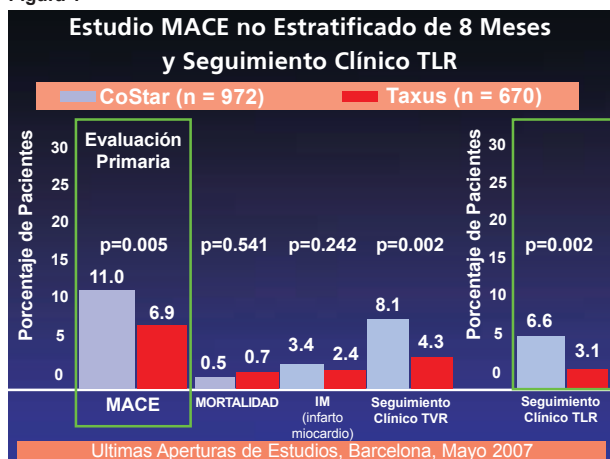


Figura 2

Limitaciones de los Metaanálisis

1. Distintos estudios emplean diferentes evaluaciones
2. Distintos estudios utilizan diferentes definiciones
3. La mayoría de los estudios aleatorizados tenían objetivos de evaluación primarios subrogantes.
4. La potencia de un estudio aleatorizado se calcula mediante el objetivo de evaluación primaria.
5. Por lo tanto, los objetivos de evaluación clínica secundarios generalmente son subestimados.

En general, los puntos secundarios tienen menos poder y en realidad son los que distorsionan los resultados; por lo tanto los metaanálisis tienen limitaciones importantes, y si se profundiza un poco más la literatura al respecto, hay un ejemplo sobre uno publicado hace diez años en el *New England Journal of Medicine*, en el que se seguían estudios aleatorizados y se los comparaba con el metaanálisis antes de eso; se encontró que uno de cada tres estaba equivocado. Por lo tanto, el metaanálisis puede llevar a conclusiones erróneas.

Si bien el metaanálisis es útil, lo es sólo para generar hipótesis que después deberán someterse a un ensayo aleatorizado, para probarlas o no. Creer en decisiones médicas basadas en los metaanálisis no es suficiente.

Esto nos lleva al otro enfoque, que es evaluar clínicamente los ensayos aleatorizados. Por ejemplo, para saber si dos DES son diferentes o si el DES es mejor que el BMS (*bare metal stent*), se requiere hacer un ensayo aleatorizado con control, que debe ser a doble ciego.

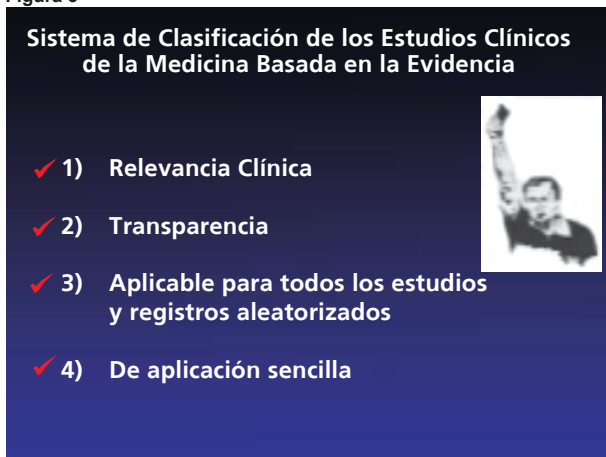
Una vez que se ha efectuado el estudio, la pregunta que surge es: ¿cuál es el nivel de evidencia que se deriva de este ensayo aleatorizado?

Las pautas de EE.UU. y de Europa están de acuerdo en que si hay dos ensayos aleatorizados se trata de un nivel de evidencia A. Creo que el meta análisis se debería eliminar, es confuso, pero igual está en la definición; si hay un solo ensayo aleatorizado es nivel de evidencia B y si no hay ningún ensayo, es nivel de evidencia C. En el caso de PCI (intervenciones coronarias percutáneas) esto es diferente. La Sociedad Europea de Cardiología estudió numerosos ensayos aleatorizados y llegó a la conclusión que sería muy fácil obtener un nivel A o B. Por lo tanto, no se necesitarían pautas porque casi todos los métodos que existen obtendrían esos niveles.

Lo que se requiere en realidad es considerar cuál es el objetivo primario del PCI. ¿Se lo realiza para que la arteria coronaria se vea mejor o para mejorar los resultados en el paciente? Esta pregunta que parece trivial tiene muchas consecuencias sobre la forma de analizar los ensayos. Si se quiere mejorar la arteria se elige un punto final sustituto, pero si se quiere ayudar al paciente se eligen uno clínico.

En la Sociedad Europea de Cardiología enfatizamos el punto final primario clínico y le asignamos suficiente poder. Mirar sólo los ensayos aleatorizados no es suficiente. Para mejorar la definición de medicina basada en la evidencia (Figura 3) se necesita un sistema que sea relevante y transparente para todos los estudios, aplicable, y no demasiado complicado.

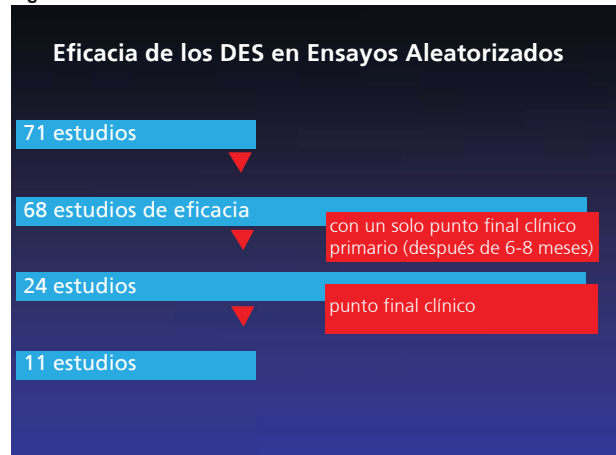
Figura 3



Por consiguiente, si alguien usa este sistema obtendrá un resultado igual al de otro que lo utilice. En este momento el sistema está disponible en el sitio web de TCT

MD en el Centro de Medicina Basado en la Evidencia y consta de un puntaje. Por ejemplo, si un ensayo tiene un punto final clínico primario le corresponden tres puntos; si es a doble ciego, uno; si es multicéntrico con revisión externa, es muy importante, etc. Al observar con este sistema de puntos finales (Figura 4), se comprueba que los ensayos aleatorizados sobre la eficacia de los DES son en total 71, pero en realidad tres solos comparan distintas estrategias para bifurcación, con lo que quedan 68 estudios de eficacia.

Figura 4



Si ahora nos centramos en los estudios con un solo punto final clínico primario, quedan 24 estudios, pero también es importante alcanzar este punto. A ello llegan 11, o sea que 11 estudios de los 71 que existen con más de 28 000 pacientes tenían un punto final clínico y lo alcanzaban.

Si se compara DES con BMS, en pacientes predominantemente estables con lesiones de *novus*, se encuentran 13 para el Cypher y 5 para el Taxus, por lo que podría pensarse que el primero tiene muchos más estudios. Pero al centrarse en el punto final clínico, se observa que el SIRIUS es el único ensayo sobre el Cypher y hay tres sobre el Taxus con un punto final clínico primario (Figura 5).

Figura 5



Por lo tanto, los únicos *stents* que podrían recomendarse de los 17 son el Taxus, el Cypher y el Endeavor, porque han probado que dan resultado.

En el caso de tener que comparar Cypher y Taxus, cabe preguntarse con qué datos se cuenta y cuáles son las diferencias, si las hay.

Si bien se han realizado muchos estudios comparativos, algunos no se han publicado totalmente, otros tienen puntos finales sustitutos y otros ni siquiera han definido el punto final en la publicación definitiva.

No se pueden comparar dos *stents* a doble ciego porque es necesario saber cuál es cada uno. Es importante

Figura 6

Comparación de Estudios Aleatorizados			
			TAXUS
	Nº de Centros	Nº de Pacientes	Adjudicaciones Independientes
Reality	90	1353	sí
Sort Out II	5	2098	sí

que tengamos un comité de adjudicación externo, independiente, y si ustedes lo exigen, y es realmente importante para ser juez o referí como en un partido de fútbol, sólo quedan dos estudios que son el Reality y el Sort Out II (Figura 6).

El estudio Reality no ha demostrado diferencia clínica entre estos *stents*; el Sort Out II, un estudio aleatorizado más grande, llegó al mismo resultado.

La próxima pregunta es: ¿se pierde el efecto de los DES?

El hecho de que funcionen a los seis meses no significa que lo hagan después de dos o de cuatro años. Los datos sobre Cypher y Taxus muestran que no hay pérdida de efecto después de cuatro años para ambos *stents*.

Puede suponerse que si funcionan después de seis meses también lo harán al cabo de cuatro años, pero no es así. Por ejemplo, en el caso de otros *stents* con paclitaxel sin polímero, el ASPECT fue muy eficaz después de seis meses, pero a los dos años todo había desaparecido. El *stent* era totalmente ineficaz después de tres años, o sea que hubo un catch-up tardío. Si bien este *stent* nunca llegó a venderse, ¿qué pasó con aquellos que están en el mercado?

Se han publicado datos muy novedosos del estudio R-RISC, con el *stent* Cypher en injertos de vena safena. Este estudio fue muy positivo después de seis meses, con una reducción significativa de reestenosis, pero después de tres años prácticamente había desaparecido. No hay en este caso diferencia entre Cypher y BMS en injerto de vena safena después de tres años, incluso respecto de la mortalidad. Es posible que fuera en realidad dañino, si se tiene en

cuenta un ensayo con 29% de mortalidad en el grupo de Cypher y 0% de mortalidad en el grupo de BMS.

Se podría decir que nunca tuvo poder para demostrar una diferencia de mortalidad, pero no se pueden tomar los pequeños estudios para probar algo y si el resultado es conveniente decidir que es un buen estudio y si no, declarar que no tiene suficiente poder.

Se requieren menos ensayos pero más grandes, en vez de muchos estudios pequeños. Con respecto a la seguridad de los DES, no hay ningún ensayo que se haya centrado en el punto final primario de seguridad, lo cual constituye, sin duda, un serio problema. Como se carece de datos al respecto, se los debe obtener de un metaanálisis. La pregunta es cuáles se deberían usar; creemos que los parámetros clave para evaluar la seguridad son trombosis intrastent, infarto de miocardio y muerte.

Si observan los datos proporcionados por Greg Stone, panelista de este Simposio, la diferencia entre BMS y DES, esto es lo importante, no es una cuestión de cuál es el índice de trombosis tardía con el DES sino cuál es la diferencia con el BMS. Y si calculan la diferencia con el Cypher es del 0,15% por año y para el Taxus es 0,10% por año y en promedio significa que es uno de cada mil pacientes (1 por 1 000), o sea que estos en realidad son los dos número 1 entre miles.

En cuanto a la mortalidad, a partir del número especial del *New England Journal* hubo ciertas tendencias, pero no hay ningún dato significativo para el seguimiento hasta cuatro años.

La gran pregunta de Barcelona era si los DES aumentan las muertes; ya sabemos que la respuesta es no.

Según Greg Stone, esto sucede porque existe un equilibrio. Por una parte, hay trombosis tardía intrastent (una por mil por año), pero por otra, se previenen los ataques cardíacos al evitar la reestenosis. Hay una nivelación, un equilibrio y cabría preguntarse qué podemos hacer con el ensayo *Basket Late* que inició todo, incluso antes de Barcelona.

La publicación final después de 18 meses no demostró diferencias entre DES y BMS porque en las primeras semanas el índice de complicación del BMS fue más elevado que el del DES, lo que significa que también se niveló y no hubo diferencia ni siquiera en el ensayo *Basket Late*.

Algunos nuevos datos muestran que con el BMS el índice de complicaciones iniciales es más elevado y el tardío más bajo. Con los DES, el índice inicial es menor y el tardío podría ser más elevado.

En cuanto a los registros, en Barcelona se mostró el combinado de Berna y Rotterdam; fue atemorizante comprobar que el índice de trombosis intrastent era de 0,6% por año que es más elevado. Esta no es la diferencia entre BMS y DES, sino que se refiere sólo al DES. Se necesita un grupo de control y como no lo hay, es imposible calcular la diferencia. Estos eran pacientes más enfermos que en los ensayos aleatorizados, más complejos; se incluyó a todos, no hubo un grupo de control con BMS y probablemente en muchos casos algunos ni siquiera usaban BMS.

El grupo de control real para estos pacientes sería el de cirugía de bypass, pero como carecemos de esos datos, sólo nos resta esperar los resultados de los ensayos aleatorizados frente a cirugía.

Para concluir, cabe un breve comentario sobre cuánto tiempo se debe seguir la inhibición plaquetaria y administrar clopidogrel además de aspirina.

En primer lugar, la trombosis intrastent tardía y muy tardía también aparece con el BMS, no es un problema específico del DES.

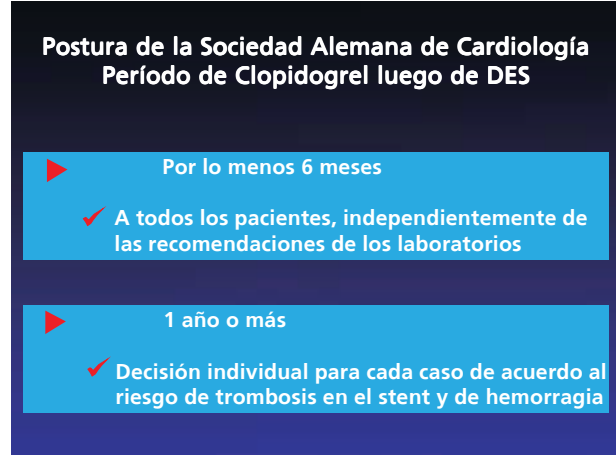
En las pautas de la Sociedad Europea de Cardiología se sugiere (esto se publicó hace 2 años) administrar clopidogrel después del DES de 6 a 12 meses, por lo menos 6 meses y hasta 12, por los datos existentes en ese momento. En EE.UU. recomendaron en cambio un mínimo de 12 meses para todos los pacientes. ¿Existen datos que sustenten esta conducta? La respuesta es no. Tomemos como ejemplo el registro de Berna-Rotterdam. Los pacientes de Suiza recibieron 12 meses de clopidogrel y los pacientes de Holanda recibieron 6 meses; se incluyó a todos los candidatos y no hubo diferencias en trombosis tardía intrastent.

Muchos otros estudios muestran que se necesitan más datos para afirmar que se debe administrar clopidogrel a todos los pacientes durante un año. La Sociedad Alemana de Cardiología recomienda administrarlo por lo menos durante 6 meses a todos los pacientes; tras ese lapso la decisión es individual, según la anatomía coronaria, el riesgo de sangrado, etc. (Figura 7).

Por lo menos si uno le da clopidogrel por seis meses, no le podrán hacer un juicio porque se han respetado las

pautas. Pero en ciertos pacientes uno puede tomar decisiones individuales. Se requiere en forma urgente un ensayo aleatorizado con pacientes después del DES, distribuidos a recibir 6 meses de clopidogrel o a recibirlo durante 12 o 24 meses. Hasta tener los resultados, no queda más que respetar las reglas actuales.

Figura 7



La disertación original titulada **Evidencia actual en stents liberadores de fármacos** fue auspiciada por Boston Scientific Argentina S.A. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, aplicación y adecuación de imágenes, diseño y adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con objetividad la exposición del conferencista, responsable de las opiniones vertidas en ella.
Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica, 2007

La importancia de la técnica en la práctica diaria



Conferencia dictada por el
Dr. Gregg Stone
en el
Simposio De la Práctica a la Evidencia
Celebrado durante el Congreso SOLACI'07
6 de julio de 2007

El Dr. Gregg Stone es miembro del
Center for Interventional Vascular Therapy
New York-Presbyterian Hospital, Nueva York, EE.UU.

Intentaré exponer la importancia de la técnica en el empleo de todos los *stents*, pero me centraré en el caso de los DES (*drug-eluting stents*). La técnica adecuada reduce el riesgo de complicaciones relacionadas con el procedimiento, trombosis intrastent y reestenosis. Hay muchos aspectos que refieren a la técnica; entre ellos, establecer cuándo indicar tratamiento y cuándo no hacerlo, la predilatación y la preparación de la lesión, la posdilatación y el uso de alta presión, la expansión adecuada del *stent* y la cobertura de la lesión.

Utilizaré gran cantidad de ejemplos de IVUS (*intravascular ultrasound*) porque se usa en el 50-60% de los pacientes, y en casos complejos evita tener que adivinar y mejora la técnica. ¿Cuándo tratar y cuándo no tratar? En primer lugar, actualmente el riesgo de trombosis intrastent con BMS (*bare metal stent*) o DES requiere que en la mayoría de los casos tengamos isquemia para el tratamiento prolongado de los pacientes. La angiografía y la tomografía computarizada helicoidal multicorte (MSCT [*multislice spiral computed tomography*]) no son los procedimientos de referencia para evaluar isquemia. La evaluación en el laboratorio del catéter debe basarse en IVUS o FFR (flujo de reserva fraccional). ¿Cómo puede el IVUS mostrar isquemia? Muchos estudios demuestran una elevada correlación entre velocidad de flujo coronario, o las imágenes de perfusión entre una zona luminal mínima en el IVUS de 4 mm², e isquemia, con una exactitud predictiva entre el 90% y 92%. De modo similar, con el FFR existe una alta correlación, en especial en las lesiones significativas, entre IVUS y la evaluación fisiológica de lesiones. Por supuesto, el FFR es un poco más preciso en este sentido.

Sabemos, sin embargo, que lo seguro es diferir el tratamiento de las lesiones según el IVUS. Si se difiere sobre la base de 4 mm², se tendrá un índice muy bajo de eventos adversos cardíacos mayores que efecten una duración prolongada. Diferir la intervención de las lesiones sobre la base de 4 mm² o más en el IVUS es muy similar, en términos del pronóstico a largo plazo, a lo que se obtiene del ensayo difiriendo las lesiones *borderline* con FFR superior a 0.75 mm. Si bien estos datos no provienen de una evaluación aleatorizada, sugieren que las lesiones básicamente se pueden dejar sin tocar y tratar cuando son más graves, o sintomáticas, o producen isquemia.

Una de las cuestiones básicas es que la angiografía, aun en el *Core Lab*, al igual que la evaluación visual, es muy imprecisa para evaluar el tamaño del vaso. Cuando se trata de evaluar si es necesario un *stent* de 2.5, 3.0 o 3.5, hay un promedio de 0.5 mm que se sobrestima o subestima. Esto es particularmente importante en las lesiones del tronco de la coronaria izquierda. En realidad, es muy sorprendente que si bien hay una correlación general, si el *Clinical Site* dice que hay 50% de estenosis, el *Core Lab* dice que es de entre 30% y 80%. También son interesantes los extremos, cuando el *Clinical Site* dice que hay 0% de estenosis, el *Core Lab* con frecuencia lee una estenosis de hasta el 80%. A su vez, cuando el *Core Lab* dice que hay una estenosis del 0% en el tronco de la coronaria izquierda, el *Clinical Site* lee entre un 20% y 90%; es decir que puede ser muy difícil interpretar las lesiones del tronco de la coronaria izquierda.

Observemos estas dos lesiones del tronco de la coronaria izquierda (Figura 1).

Figura 1



Ambas parecen ostiales de alto grado del tronco izquierdo. ¿Ambas son importantes? ¿Alguna lo es? Cualquier lesión de este tipo se debe someter al IVUS. En la primera lesión del tronco izquierdo (A) se observa el

ostium; hay una placa importante con estenosis de alto grado, un lumen pequeño, de menos de 6 mm². En la segunda lesión (B), no hay placa en el *ostium*, simplemente es el catéter guía que da esta apariencia angiográfica. Este paciente tiene alambres quirúrgicos en el esternón. Se le hizo *bypass* debido a esta lesión y seguía teniendo dolor atípico en el pecho. Lo derivaron para que evaluáramos la situación; y habían hecho un *bypass* en un tronco de coronaria izquierda absolutamente normal.

Sabemos que 4 mm² es el valor umbral para las lesiones *borderline* en la mayoría de las coronarias; no obstante, por la ley de Murria, para el tronco de la coronaria izquierda este valor está más cerca de 6 mm², y se correlaciona muy bien con un FFR inferior a 0.75, lo que da una precisión predictiva muy importante.

Un uso valioso de IVUS –y esto nos enseña sobre la técnica– es lograr la expansión adecuada del *stent*. Desde la era del BMS y la del DES, cuanto mayor es la zona luminal mínima del *stent* al terminar, menor será el índice de reestenosis.

Al ver la superposición de estas curvas, siempre decíamos que hay que tener por lo menos 6.5 mm² con BMS y al menos 5 mm² con DES. Eso es verdad, aun cuando la curva sigue subiendo y uno seguirá disminuyendo la reestenosis cuanto mayor sea el lumen que se obtenga. También con BMS estos 6.5 mm² explican la reestenosis en un 56% de los casos; con DES, esta cifra se aproxima al 90%, lo que sugiere que si se puede lograr un lumen lo suficientemente grande con un DES, raramente habrá reestenosis. En este sentido, el DES es más predecible que el BMS; lo mismo se aplica a Taxus. Estos son los datos que están en prensa ahora para Taxus, por tener un área mínima de *stent* de 5.5 mm² les da un 94% de valor predictivo negativo para reestenosis.

Además de la expansión del *stent* y el área mínima que pronostica la reestenosis, también pronostica la trombosis intrastent. Hay varios ensayos actuales que estudian a pacientes que presentan trombosis o que no la presentan con DES. Esto señala que uno de los más importantes predictores es la superficie mínima del *stent*: 4.2 mm² en pacientes con trombosis y 6 mm² en aquellos sin trombosis, lo mismo para expansión del *stent* y también para enfermedad residual, dejar enfermedad en los extremos del *stent* es un predictor importante de la trombosis intrastent y esto muchas veces es visible sólo por IVUS. También se ha observado esto en el Hospital de Washington, la trombosis de *stent* se pronostica por falta de expansión del *stent* y de enfermedad residual en el extremo.

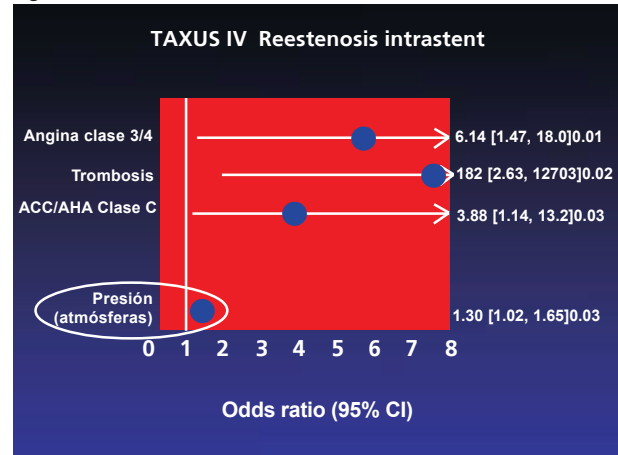
Es necesario comprender que cuando se trata de obtener una buena expansión del *stent* no pueden sólo creer en el tamaño del balón del sistema de entrega; si ponen un balón de 3 mm y lo llevan a 16 atmósferas, usualmente van a obtener menos de 3 mm.

Los datos para la superficie mínima prevista del *stent* versus la medición con el IVUS de la dimensión prevista indican 3 mm. Se espera tener más de 3 mm, pero en el 75% de las ocasiones el IVUS es significativamente menor. Es decir que no es posible basarse en la angiografía y en lo que dice el balón. ¿Cómo puede mejorar un *stent*, o hacerlo más grande y reducir la reestenosis en la expansión del *stent*? Una posibilidad es usar pre-

siones más elevadas. Muchos nos hemos vuelto haraganes y estamos implantando *stents*, especialmente DES, a 12 atmósferas.

Antonio Colombo ha informado una gran serie de pacientes con trombosis intrastent. Ustedes lo saben, la baja atmósfera final de presión de inflado es un predictor importante de la trombosis intrastent. Además, se observa lo mismo con Taxus (Figura 2). No hemos hablado de eso, pero la baja presión aumenta el riesgo

Figura 2



de trombosis (30% en este análisis multivariado); esto significa que de rutina deberíamos implantar *stents* por lo menos a 16 atmósferas para disminuir las reestenosis y las trombosis intrastent. Además, se puede usar la información del IVUS para evitar la colocación de *stents* pequeños. Por ejemplo, en la lesión en el segmento de referencia proximal y distal, y la luz, según lo que se ve en el angiograma, mide 3 mm. Esto nos llevaría a poner un *stent* de 3 mm; pero el vaso por supuesto es mucho más grande debido al remodelado, 4.5 mm y 4.2 mm a nivel distal. De modo que se debería dividir la diferencia entre el tamaño del vaso y el de la luz y usar un balón corto de alta presión *non-compliant*, permanecer dentro de los márgenes del *stent* y en este caso posdilatar la lesión con un balón de 4 mm *non-compliant*, con lo que se obtendrá una dimensión mucho mayor de *stent*, menor trombosis intrastent y menor reestenosis.

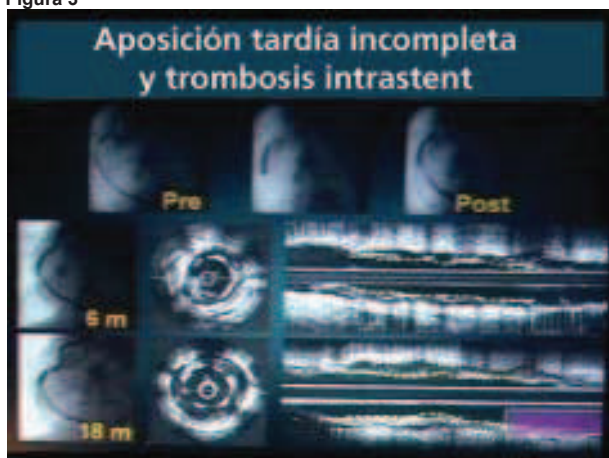
También sabemos que dejar placa en los extremos pronostica trombosis intrastent y reestenosis. La enfermedad en los extremos pronostica la reestenosis en el extremo. En un caso de trombosis intrastent tardía en uno de los artículos de Eduardo Souza se veía el *stent* Cypher en el primer estudio a los 12 meses en comparación con 2 meses después: había trombosis tardía intrastent. ¿Por qué ocurría? En el IVUS a los 12 meses, el *stent* tenía un aspecto excelente, se podría haber expandido un poco más pero tiene más o menos 7.5 mm². Sin embargo, a nivel proximal, donde se produjo la trombosis, se observó enfermedad residual y una cubierta fibrosa delgada, muy probablemente un fibroateroma con cubierta fibrosa delgada. Era una placa que seguramente se rom-

pió debido a que no recibió tratamiento y causó la trombosis intrastent.

Es decir que cubrir la enfermedad residual en los extremos es importante para la reestenosis del extremo y la trombosis intrastent. ¿Cómo se hace? Se pueden utilizar *stents* un poco más largos. Sabemos que con DES, cuando se emplean *stents* más largos, la tasa de reestenosis sube un poco; pero con BMS se incrementa muchísimo. No obstante, antes de empezar a poner *stents* muy largos, hemos identificado a los *stents* largos como predictores de reestenosis, incluso con DES, y de trombosis intrastent, además del inflado a baja presión. Debemos equilibrar, cubrir la enfermedad del extremo, ser un poco más agresivos de lo que hemos sido en el pasado, dado que no vamos a tener todo el riesgo de reestenosis, pero no poner DES de 30 mm, 40 mm o 50 mm. En el registro Estrofa se puede ver que los *stents* largos son predictores de trombosis temprana y tardía, así que equiparen el *stent* al cuadro, pero el IVUS es el que les va a decir la longitud.

Quiero referirme ahora al registro Stellar, un estudio muy interesante que mucha gente no conoce, en el que se analizó el impacto de la técnica en los resultados con DES. Este registro incluyó a 1 557 pacientes de Cypher y se definió específicamente el *geographic miss* en el laboratorio como *geographic miss* longitudinal; es decir, no colocar *stent* en la totalidad de la lesión, o en la zona proximal o en la zona de lesión; esto se en-

Figura 3



contró en casi el 50% de los pacientes. También se analizó el *geographic miss* axial, cuando se usa un balón demasiado pequeño o demasiado grande, y se halló que el *geographic miss* longitudinal con DES—Cypher en este caso— era un predictor de la revascularización de las lesiones blanco y que el axial no lo era. Es importante, una vez más, equiparar el *stent* con la lesión y cubrir las zonas de lesión por balón.

Por último, voy a referirme a la preparación de la lesión, dado que cuando se habla de la técnica por lo general se habla de esto. ¿La preparación de la lesión con balón cortante, aterectomía, es necesaria o útil? ¿Vale la pena el tiempo, el esfuerzo, el gasto y las com-

plicaciones posibles para permitir una expansión mejor del DES que podría reducir la reestenosis y trombosis, o para reducir el movimiento de la placa cuando se trata una bifurcación, un tronco de coronaria o una lesión ostial, y cuáles son las ventajas potenciales de hacerlo? No lo sé. No voy mostrar 10 casos excelentes de balón cortante y aterectomía rotacional, porque no se sabe si es beneficioso o no hacerlo rutinariamente; además, hace falta un estudio aleatorizado. No obstante, creo que cuando hay calcificación severa—por ejemplo, más de 180 grados por IVUS— y tiene 5 mm de extensión, la aterectomía rotacional es necesaria.

En cuanto a la aposición incompleta, se la ha identificado como predictor de trombosis intrastent. En algunos estudios se muestra que no hay diferencias,

Figura 4



en trombosis intrastent tardía o no, cuando se tiene una aposición aguda. Sin embargo, varios trabajos han mostrado que la mala aposición tardía está asociada con trombosis más tardías del *stent*. En el estudio de Cook y colaboradores, de 13 trombosis en DES, al momento de la trombosis intrastent había una mala aposición severa en la mayoría de los casos. Pero también Dante Pasanece ha demostrado que a los 6 o 12 meses si se encuentra una mala aposición tardía del *stent* en 10 pacientes, 2 de ellos (el 20%) presentan trombosis. En la figura 3 se puede observar que el *stent* está bien expandido y que no había aposición a los 6 meses; a los 18 meses, hay remodelado positivo y el *stent* está en mala aposición. Cuando pasamos a los 40 meses (Figura 4), hay una trombosis de *stent* con un mayor remodelado del vaso. ¿La trombosis se produjo por la mala aposición o por la toxicidad vascular del DES asociada con el remodelado positivo? No lo sabemos. ¿Qué se hace ante esta imagen de remodelado positivo? ¿Hay que expandir más el *stent*? Tampoco tengo respuesta para esto.

Es importante cuando hay reestenosis instantáneas hacer IVUS en todos estos casos porque es tan inusual que hay que entender la causa. Ocasionalmente, se observa un caso como este, donde hay una reestenosis focal intrastent. El *stent* está bien expandido, re-

cuerden que esa es la causa; en ese caso, el tratamiento es sobreexpandirlo. Pero en este caso la causa es la fractura del *strut*. Se observa que no hay *strut* en el sitio de la reestenosis. El tratamiento es otro DES corto de la misma variedad.

El IVUS es esencial en los siguientes casos; la técnica reducirá la reestenosis y la trombosis intrastent.

Pacientes de alto riesgo

- Insuficiencia Renal (para disminuir la trombosis intrastent)
- Pacientes que presentan limitaciones para la administración de terapia antiplaquetaria
- Cuando presentan diabetes
- Función ventricular izquierda disminuida

Subgrupos de pacientes con lesiones de alto riesgo

- Bifurcaciones
- Lesiones del ostium
- Lesiones en vasos pequeños y largos
- Reestenosis intrastent y patología con predominio izquierdo (principalmente por los resultados dispares y los riesgos consecuentes)

La disertación original titulada **La importancia de la técnica en la práctica diaria** fue auspiciada por Boston Scientific Argentina S.A. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, aplicación y adecuación de imágenes, diseño y adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con objetividad la exposición del conferencista, responsable de las opiniones vertidas en ella.
Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica, 2007



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Las disertaciones de Conferencias Relevantes (CR) fueron seleccionadas por Boston Scientific Argentina S.A. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, aplicación y adecuación de imágenes, diseño y adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con fidelidad y objetividad las exposiciones originales de los conferencistas (patrocinadas por Boston Scientific Argentina S.A.), responsables de las opiniones vertidas en ellas.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, septiembre de 2007. Colección Conferencias Relevantes (CR), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.