

# ¿Qué se necesita para modificar la evidencia clínica?

What is needed to change clinical evidence?

*Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2017;8(1):10-11*

En los últimos 20 años hemos presenciado en múltiples oportunidades cómo indicaciones nuevas para un determinado *device* y/o medicamento son incorporadas rápidamente a las guías de tratamiento, muchas basadas en uno o dos estudios aleatorizados que suelen ser extremadamente seleccionados y con poco tiempo de seguimiento.

Estas “nuevas” guías de tratamiento son rápidamente incluidas en los *guidelines* confeccionados por las Sociedades científicas encargadas de ello. Esto lo hemos visto más frecuentemente en las guías europeas que en las americanas, donde el criterio de selección parecería ser mucho más laxo.

No viene al caso enumerar a todos los medicamentos o dispositivos incorporados en determinadas guías sobre la base del resultado de un estudio aleatorizado que rápidamente es puesto en duda ante nuevos resultados contradictorios, obtenidos de un nuevo estudio aleatorizado o del mismo estudio en un seguimiento más alejado.

Los ejemplos son múltiples y, como inicio de estas reflexiones para las generaciones jóvenes de nuestra especialidad, creo que debemos entender que una “evidencia clínica” se construye en base a tres pilares: (1) **estudios aleatorizados** con el suficiente poder para probar la evidencia clínica que se quiere demostrar y en donde se deberían evitar evidencias “subrogantes” sobre puntos finales no clínicos; (2) **estudios observacionales** con gran número de pacientes en el “mundo real” que muchas veces son pacientes o entidades clínicas excluidos en los estudios aleatorizados y (3) **metaanálisis** de todos los estudios anteriores.

Solamente cuando tenemos estos tres pilares contruidos en base a seguimientos clínicos longitudinales podemos emitir declaraciones claras de cambio de conducta clínica al respecto de una determinada entidad.

La otra pregunta que nos queda e **involucra a todos los estudios, sean aleatorizados u observacionales, es la del tiempo de seguimiento**, cuánto tiempo es necesario para que lo observado en el primer año se transforme en evidencia clara. Un tiempo de seguimiento prolongado, a mi criterio de tres años mínimo pero idealmente de cinco, nos permite identificar en muchas ocasiones los potenciales efectos secundarios que pueden oscurecer los posibles beneficios.

En esto también hay múltiples ejemplos; pasemos a enumerar algunos de ellos sin que esto deba ser tomado como crítica sino como aprendizaje.

1. Los estudios aleatorizados sobre *stents* con drogas (DES) se construyeron en base a puntos finales “secundarios” como por el caso angiográficos (*late loss*) y no clínicos<sup>1,2</sup>, que hace que muchos profesionales, incluyéndome, mostremos sorpresa por los resultados a 6 años del larguísimo ensayo clínico NORSTENT<sup>3</sup> entre DES y *stent* convencional (BMS), que dio similares resultados en términos de muerte, infarto y calidad de vida entre ambos dispositivos. Esto no nos debería tomar por sorpresa, ya que las ventajas del DES sobre BMS siempre fueron en términos de eventos “subrogantes” y no eventos duros, por lo que era de esperar esos resultados si lo que se está buscando son diferencias en eventos clínicos como muerte e infarto.
2. Los estudios aleatorizados con DES completamente biodegradables, que a un año mostraron ventajas comparativas sobre los DES convencionales en términos de supresión de la disfunción endotelial, presente en los DES convencionales; esta ventaja, sin embargo, no se sostuvo en la evolución a largo plazo y en cambio aparecieron fenómenos ya completamente superados con los DES convencionales, como la trombosis tardía<sup>4-7</sup>.
3. Los primeros estudios con nuevas drogas antitrombóticas como la bivalirudina dieron ventajas comparativas sobre la heparina de bajo peso, ventajas que sin embargo dependían de la asociación con drogas trombolíticas potentes y que no fueron corroboradas en otros estudios aleatorizados cuyos resultados, por el contrario, fueron exactamente lo opuesto.<sup>8-10</sup>

Similar fue el caso de drogas inhibidoras plaquetarias de última generación, prasugrel y ticagrelor, sobre clopidogrel, donde si analizamos extensos estudios observacionales y metaanálisis publicados en los últimos dos años, las ventajas parecen estar solo en los pacientes con infarto supra-ST del prasugrel sobre el ticagrelor y clopidogrel y del ticagrelor sobre el clopidogrel, y esto dado principalmente por una más rápida inhibición plaquetaria de ambos nuevos componentes con respecto al clopidogrel y del prasugrel con respecto al ticagrelor<sup>11-13</sup>.

4. El tiempo largo de seguimiento en pacientes con infarto supra-ST como se observó en estudios observacionales y aleatorizados recientes más allá de 3 años como dijimos, e idealmente 5 años, nos permite identificar eventos adversos, algunos de ellos graves, asociados con los nuevos dispositivos y/o medicamentos. Ejemplos de esto último fueron la presencia de trombosis muy tardía de los *stents* bioabsorbibles relatada anteriormente<sup>14,15</sup>. La diferencia en el tiempo de seguimiento podría ser una de las explicaciones de los diferentes resultados mostrados por el estudio EXCEL, tres años de *follow up*, y el estudio NOBLE, cinco años de *follow up*, entre DES y cirugía de revascularización en pacientes con lesiones de tronco de coronaria izquierda<sup>16,17</sup>.

El seguimiento alejado también nos permite identificar efectos secundarios no deseados de determinadas drogas, algunos no graves como el caso de disnea, bradiarritmias y/sangrado menor asociados a las drogas inhibidoras plaquetarias de segunda generación, prasugrel y/o ticagrelor; pero otros mucho más preocupantes como la mayor incidencia de tumores sólidos observada con las tres drogas inhibidoras de plaquetas, clopidogrel en el estudio DAPT, prasugrel en el estudio TRITON TIMI 38 y ticagrelor en el estudio PEGASUS, cuya prevalencia y causalidad es motivo de estudio en el momento actual<sup>18-21</sup>.

En síntesis, se necesitan los tres pilares anteriormente descriptos más un adecuado tiempo de *follow up* para construir una nueva evidencia clínica de tratamiento. Solo después de esto se la podrá hacer de manera científicamente apropiada. Cualquier intento de apresurar o forzar la marcha al respecto sería absolutamente inapropiado y con resultados a mediano plazo por todos nosotros conocidos.

Alfredo E Rodríguez MD, PhD, FACC, FSCAI

Editor en Jefe

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista (RACI)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
2. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-94.
3. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016 Sep 29;375(13):1242-52.
4. Rodríguez AE, Mieres J, Fernández-Pereira C, et al. Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: Insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:205-207.
5. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
6. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1267-74.
7. Rodríguez AE, Santaera O, Larribau M, et al. Second versus first drug eluting stents in complex lesions subsets: 3 years follow up of ERACI IV study. *Minerva Cardioangiol* 2017 Feb;65(1):81-90. doi: 10.23736/S0026-4725.16.04252-3.
8. Stone GW, Witzensbichler B, Guagliumi G, et al. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-30.
9. Merha R, Rodríguez AE. Bleeding and thrombosis risk with bivalirudin and unfractionated heparin: re-visiting HORIZONZ, EUROMAX and HEAT-PPCI studies *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista* 2015;6(1):13-14.
10. Shahzad A, Kempf M, Mars C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384:1849-58.
11. Larmore C, Efron MB, Molife C, et al. "Real-World" Comparison of prasugrel with ticagrelor in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention in the United States. *Cathet Cardiovasc Intervent* 88:535-544. doi:10.1002/ccd.26279.
12. Rafique AM, Nayyar P, Wang TY, Mehran R, et al. Optimal P2Y12 inhibitor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016 May 23;9(10):1036-46.
13. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2013 Apr 16;61(15):1601-6.
14. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2016 Feb 6;387(10018):537-44.
15. Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, et al. Thrombosis after percutaneous coronary intervention with ABSORB bioresorbable vascular scaffold: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016 Jan 11;9(1):12-24. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.024.
16. Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. NOBLE study investigators. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016 Dec 3;388(10061):2743-52.
17. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al; EXCEL Trial Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016 Dec 8;375(23):2223-35.
18. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
19. Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, et al; DAPT Study Investigators. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. *Eur Heart J* 2016 Jan 21;37(4):378-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehv614. Epub 2015 Nov 18
20. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1791-800.
21. Serebruany VL, Cherepanov V, Cabrera-Fuentes HA, Kim MH. Solid cancers after antiplatelet therapy: Confirmations, controversies, and challenges. *Thromb Haemost* 2015 Nov 25;114(6):1104-12.