

## Implante de Stents Guiado por Ultrasonido Intracoronario Mejora Desenlaces: Metanálisis de Ensayos Randomizados

Graciele Sbruzzi<sup>1</sup>, Alexandre Schaan de Quadros<sup>1</sup>, Rodrigo Antonini Ribeiro<sup>1</sup>, Aníbal Pereira Abelin<sup>1</sup>, Otávio Berwanger<sup>4</sup>, Rodrigo Della Múa Plentz<sup>1,2</sup>, Beatriz D'Agord Schaan<sup>1,3</sup>

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia<sup>1</sup>; Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre<sup>2</sup>; Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Universidade Federal do Rio Grande do Sul<sup>3</sup>, Porto Alegre, RS; Instituto de Ensino e Pesquisa do HCor (Hospital do Coração)<sup>4</sup>, São Paulo, SP, Brasil

### Resumen

**Fundamento:** El ultrasonido intracoronario (USIC) ha sido utilizado como método Complementario para optimización del implante de *stents*. Entre tanto, el impacto de ese método en algunos desenlaces es controvertido.

**Objetivo:** Revisar sistemáticamente el impacto de la adición del USIC a la angiografía para optimización del implante de *stents* sobre los desenlaces clínicos y angiográficos.

**Métodos:** Fue conducida búsqueda en las bases MEDLINE, Cochrane CENTRAL y EMBASE y referencias de estudios publicados, de 1982 a 2010. Fueron incluidos ensayos clínicos randomizados (ECRs) que compararon USIC adicionado a angiografía coronaria (USIC) vs. Angiografía aislada (ANGIO) como guía para implantación de *stents*. El seguimiento mínimo fue de 6 meses y los desenlaces analizados fueron eventos cardiovasculares mayores (ECVM), revascularización del vaso blanco (RVB) y reestenosis angiográfica. Dos revisores independientes extrajeron los datos. El riesgo relativo y el intervalo de confianza (IC) de 95% fueron calculados con efectos randómicos. El GRADE fue usado para determinar la calidad global de la evidencia para cada desenlace.

**Resultados:** De los 3.631 artículos identificados, 8 ECRs totalizando 2.341 pacientes fueron incluidos. Hubo una reducción de 27% en la reestenosis angiográfica (IC95%: 3%-46%) y una reducción de 38% en la RVB (IC95%: 17%-53%) en favor del USIC vs. ANGIO. Entre tanto, ECVM no fueron reducidos por el USIC (RR: 0,79; IC95%: 0,61-1,03). Los datos de ECVM representan solamente 47% del tamaño óptimo de la información necesaria para detectar un efecto plausible de tratamiento.

**Conclusiones:** Fue observado que el implante de *stents* guiado por USIC promueve reducciones significativas en la RVB y reestenosis angiográfica cuando es comparado a angiografía aislada, sin embargo no reduce ECVM. (Arq Bras Cardiol 2012;98(1):35-44)

**Palabras clave:** Ultrasonografía de intervención, enfermedad de las coronarias, revisión.

### Introducción

El implante de *stent* coronario representa el principal método de revascularización percutánea en la práctica actual, pues reduce reestenosis y eventos cardiovasculares mayores (ECVM)<sup>1</sup> cuando es comparado a la angioplastia con balón. Para evaluar la adecuación de la implantación del *stent* durante el procedimiento, se puede usar la angiografía coronaria cuantitativa y el ultrasonido intracoronario (USIC). En comparación con el procedimiento guiado por ultrasonido intracoronario, el primer método es más barato, más fácil de ejecutar y disponible en todos los centros. Por otro lado, el USIC puede proveer informaciones diagnósticas adicionales importantes no evaluadas por la angiografía.

Después de la intervención coronaria percutánea, las tasas de reestenosis son fuertemente influenciadas por un pequeño diámetro luminal y el área seccional transversal reducida de la arteria tratada. La estructura conceptual para la hipótesis de que la intervención coronaria percutánea guiada por el USIC resultaría en mejores resultados angiográficos y clínicos de largo plazo, cuando son comparados a la estrategia estándar (procedimientos guiados apenas por angiografía), se basa en la observación de que el examen de USIC después del implante de *stent* permite una post dilatación agresiva segura y controlada con grandes diámetros finales<sup>2,3</sup>. Colombo et al<sup>4</sup> estuvieron entre los primeros en mostrar que el implante de *stent* coronario guiado por USIC es seguro, viable y proporciona una mejor yuxtaposición de la prótesis a la pared vascular que el resultado obtenido en el procedimiento sin USIC. En su trabajo seminal, el USIC utilizado para guiar la implantación del *stent* coronario estuvo asociado con mayor diámetro luminal final y menor estenosis residual en comparación con la no utilización del USIC durante el

**Correspondencia:** Beatriz D'Agord Schaan•

Av Princesa Isabel, 370, 3º andar, Bairro Santana - CEP: 99620-000 - Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail: beatrizschaan@gmail.com

Artículo recibido el 06/04/11; revisado recibido el 25/05/11; aceptado el 14/06/11.

procedimiento, con una reducción significativa de las tasas de trombosis. Estudios subsecuentes presentaron resultados semejantes<sup>5,6</sup> y también indicaron los efectos benéficos delUSIC en los casos de ECV<sup>6,7</sup>. Mientras tanto, otros autores no mostraron grandes beneficios clínicos delUSIC como guía en la implantación de *stents*<sup>8,9</sup>.

En la última década, una serie de estudios observacionales y randomizados han investigado el beneficio del *stent* guiado porUSIC en resultados de largo plazo, pero esos estudios poseen pequeños tamaños de muestra y resultados conflictivos. En este estudio evaluamos el impacto de la implantación de rutina de *stent* coronario guiado porUSIC en los resultados clínicos y angiográficos de largo plazo por medio de una revisión sistemática con metanálisis de ensayos clínicos randomizados.

## Métodos

### Criterios de elegibilidad

Fueron incluidos Ensayos Clínicos Randomizados (ECR) que compararon el implante de *stent* coronario guiado por angiografía másUSIC (en adelante designado comoUSIC) *versus* implante de *stent* coronario guiado apenas por angiografía (en adelante designado comoANGIO) en pacientes con lesión coronaria sintomática o isquemia silenciosa, habiendo evaluado los siguientes resultados: ECV<sup>6,7</sup>, revascularización y/o reestenosis angiográfica. Ensayos con control inferior a seis meses fueron excluidos. En casos de ensayos con varias publicaciones (o subestudios), el estudio fue incluido apenas una vez.

### Estrategia de búsqueda y selección de los estudios

Procuramos de forma independiente y duplicada, entre el período de 1982 y marzo de 2010, en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE (a través del PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane CENTRAL) y EMBASE. Además de eso, buscamos las referencias de estudios publicados. La búsqueda fue realizada en marzo de 2010 y fue compuesta por los siguientes términos: "ultrasonido intravascular", "ultrasonido intracoronario", "USIC", "enfermedad arterial coronaria", asociada a una estrategia de alta sensibilidad para la búsqueda de ensayos clínicos randomizados<sup>10</sup>. Las búsquedas fueron limitadas a artículos en inglés, español y portugués. Las estrategias detalladas utilizadas pueden ser ofrecidas mediante solicitud.

### Extracción de datos

Los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados por la estrategia de búsqueda fueron evaluados independientemente por dos investigadores (G.S. y A.P.A.), de forma duplicada. Todos los resúmenes que no proveyeron informaciones suficientes respecto a los criterios de inclusión y exclusión fueron seleccionados para evaluación del artículo completo. En la segunda fase, los mismos revisores, de manera independiente, evaluaron los artículos íntegramente e hicieron su selección de acuerdo

con los criterios de elegibilidad. Los desacuerdos entre los revisores fueron resueltos por consenso, y, en casos de persistencia del desacuerdo, la evaluación era hecha por un tercer revisor (A.S.Q.). Para evitar posibles dobles recuentos de pacientes incluidos en más de un informe de los mismos autores/grupos de trabajo, fueron evaluados los períodos de reclutamiento de pacientes y áreas de reclutamiento, y los autores fueron contactados para aclaraciones. En caso de que no fuesen encontrados en el informe publicado los datos necesarios, el respectivo autor era contactado para proveer los datos faltantes.

Dos revisores (G.S. y R.A.R.) condujeron, de forma independiente, la extracción de los datos en lo que se refiere a las características metodológicas de los estudios, intervenciones y resultados por medio de formularios estandarizados; los desacuerdos fueron resueltos por consenso o por un tercer revisor (A.S.Q.). El desenlace primario colectado fue ECV<sup>6,7</sup>, que fue definido como muerte, infarto de miocardio o procedimiento de revascularización [según lo establecido por los autores, incluyendo Intervención Coronaria Percutánea (nueva ICP), Cirugía de Revascularización Miocárdica quirúrgica (CRM), Revascularización del Vaso Blanco (RVB) o revascularización de la lesión blanco (RLB)] (Tabla 1). Además de eso, la reestenosis angiográfica (definida como estenosis de diámetro >50% en seis meses), así como todos los componentes de ECV<sup>6,7</sup> encima descriptos también fueron analizados individualmente como desenlaces secundarios.

### Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación de la calidad de los estudios incluyó adecuada generación de la secuencia de randomización, secreto de la ubicación, cegamiento de los evaluadores de los resultados, el uso del análisis por intención de tratar y descripción de las pérdidas y exclusiones. Estudios sin una descripción clara de una generación de secuencia adecuada fueron considerados como no habiendo atendido esos criterios. Se consideró que la falta de descripción de cómo fue ocultada la lista de ubicación (lo que puede incluir términos como "central", "basado en la web" o "randomización por teléfono", o una afirmación clara de que la lista de ubicación fue ocultada) caracterizaba ausencia de ocultación de ubicación. El uso del análisis intención de tratar fue considerado como: confirmación sobre la evaluación de estudio de que el número de participantes randomizados y analizados eran idénticos, excepto para los pacientes que perdieron el seguimiento o que retiraron su consentimiento para participación en el estudio. Se consideró que estudios sin esa característica no habían atendido ese criterio. La evaluación de la calidad fue realizada de forma independiente por dos revisores (G.S. y R.A.R.).

### Análisis de datos

Los índices de riesgo relativo (RR) e intervalos de confianza de 95% (IC) fueron calculados con modelos de efecto aleatorio (Mantel-Haenszel) de acuerdo con el número de eventos relatados en el análisis de intención de tratar de

los estudios originales o subestudios. Para el resultado de reestenosis angiográfica, fue utilizado el análisis de caso disponible<sup>11</sup>. Para ese resultado, el análisis de sensibilidad fue realizado considerando el análisis de intención de tratar. La heterogeneidad estadística de los efectos de tratamiento entre los estudios fue evaluada por el test Q de Cochran y test de inconsistencia  $I^2$ , en que, en que se consideró que valores encima de 25% y 50% indicaban heterogeneidad moderada y alta, respectivamente<sup>12</sup>. Todos los análisis fueron realizados utilizando el Review Manager versión 5.0 (Colaboración Cochrane)<sup>13</sup>.

Los análisis de sensibilidad fueron realizados considerando las características metodológicas de los estudios (análisis de intención de tratar, generación adecuada de secuencia, secreto de la ubicación y cegamiento de los evaluadores de desenlaces).

Los autores tenían pleno acceso a los datos y asumieron total responsabilidad por su integridad. Todos los autores dieron su aprobación para la presentación del manuscrito final.

### Resumen de los resultados

Presentamos la calidad general de las evidencias usando el abordaje GRADE según es recomendado por el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Para cada resultado específico, la calidad de las evidencias se basó en cinco factores: (1) limitaciones del diseño del estudio; (2) consistencia de los resultados; (3) objetividad; (4) precisión y (5) potencial de sesgo de publicación. La calidad fue reducida en un nivel para cada uno de los factores no atendidos. El abordaje GRADE resultó en cuatro niveles de calidad de la evidencia: alta, moderada, baja y muy baja<sup>14</sup>. El software GRADE Profiler (versión 3.2) fue utilizado<sup>15</sup>.

### Confiabilidad y conclusividad de los datos

El dimensionamiento ideal de las informaciones de evidencias disponibles sobre el implante de *stent* por USIC *versus* ANGIO se basó en el resultado compuesto de ECVM<sup>16,17</sup>. El tamaño de muestra necesario para un metanálisis confiable y conclusivo sería el tamaño necesario para un ECR único y ideal, entonces calculamos el tamaño de muestra ideal para nuestro metanálisis. Utilizamos esa dimensión ideal de informaciones como una manera de determinar si las evidencias en nuestro metanálisis eran confiables y conclusivas.

## Resultados

### Descripción de los estudios

De 3.631 citaciones potencialmente relevantes recuperadas de bancos de datos electrónicos y pesquisas de listas de referencia, ocho RCT<sup>5-9,18-20</sup> llenaron los criterios de inclusión. La figura 1 muestra el flujograma de estudios en esta revisión. Los estudios incluidos tenían un total de 2.397 pacientes (1.182 en el grupo de implante de *stent* guiado por USIC). La tabla 1 resume las características de esos estudios.

### Riesgo de sesgo

De los estudios incluidos, 37% presentaron generación de secuencia adecuada, 62% relataron ocultación de ubicación, 62% habían cegado los evaluadores de desenlaces, 87% describieron pérdidas de seguimiento y exclusiones, y 100% utilizaron el principio del análisis de intención de tratar para análisis estadísticos (Tabla 2).

### Efectos de las intervenciones

#### Desenlace primario: eventos cardiovasculares mayores

Siete artículos<sup>5-9,18,19</sup> (n = 2,186) evaluaron ECVM (Figura 2). El implante de *stent* guiado por USIC estuvo asociado a una reducción no significativa de 21% de ECVM en comparación con el implante de *stent* guiado por la ANGIO (RR: 0,79; IC 95%: 0,61-1,03;  $I^2$ : 44%). Con base en el abordaje GRADE, la calidad de las evidencias para este resultado fue considerada baja, principalmente por causa de la imprecisión e inconsistencia de los resultados (Tabla 3).

Analizando los resultados de forma individual, observamos que el implante de *stent* guiado por USIC estaba asociado a un aumento no significativo de 35% en la mortalidad por todas las causas<sup>5-9,18-20</sup> (RR: 1,35; IC 95%: 0,73-2,48;  $I^2$ : 0%) y una reducción significativa de 39% en el infarto de miocardio<sup>5-9,18,19</sup> (RR: 0,61; IC 95%: 0,29-1,26;  $I^2$ : 37%) en comparación con el implante de *stent* guiado por ANGIO (Fig. 2). Con base en el abordaje GRADE, la calidad general de las evidencias se presentó moderada para la mortalidad por todas las causas (con base en la imprecisión de los resultados) y baja para el infarto del miocardio (con base en la imprecisión y en la inconsistencia de los resultados) (Tabla 3).

### Desenlaces secundarios

#### Reestenosis angiográfica

La figura 3 muestra una comparación entre el implante de *stent* guiado por USIC *versus* ANGIO en relación a la reestenosis angiográfica<sup>5-8,18,20</sup>. La estrategia guiada por USIC determinó una reducción de 27% en la reestenosis angiográfica (RR: 0,73; IC 95%: 0,54-0,97;  $I^2$ : 51%). El número de pacientes necesarios para tratar (NNT) para evitar una reestenosis angiográfica fue 11. De acuerdo con el abordaje GRADE, la calidad de las evidencias para ese resultado se presentó moderada con base en la inconsistencia de los resultados obtenidos en ese análisis (Tabla 3).

#### Revascularización de lesión blanco y revascularización de vaso blanco

Cinco ECR<sup>5,6,9,18,19</sup> evaluaron RLB y dos artículos<sup>5,7</sup> evaluaron RVB (Figura 4). Hubo una reducción de 38% en los casos de RLB (RR: 0,62; IC 95%: 0,47-0,83;  $I^2$ : 0%) en pacientes sometidos a implante de *stent* guiado por USIC *versus* ANGIO. El NNT para prevenir una RLB fue 20. Con base en el abordaje GRADE, las evidencias para RLB fue de alta calidad (Tabla 3). Además de eso, hubo una reducción no significativa de 42% en los casos de RVB (RR: 0,58; IC 95%: 0,30-1,12;  $I^2$ : 0%) en favor del

USIC. De acuerdo con el abordaje GRADE, había evidencias de calidad moderada para ese resultado con base en la imprecisión de los resultados (Tabla 3).

**Nuevos procedimientos de intervención coronaria percutánea y cirugía de revascularización miocárdica**

Dos artículos<sup>7,8</sup> evaluaron nueva ICP y tres evaluaron la cirugía de revascularización miocárdica<sup>7,9</sup>. El implante de *stent* guiado porUSIC determinó una reducción no significativa de 43% en los casos de nueva PCI (RR: 0,57; IC 95%: 0,16-2,01; I2: 84%) y una reducción no significativa de 4% en los casos de cirugía de revascularización miocárdica (RR: 0,96; IC 95%: 0,52-1,77; I2: 0%) en comparación

con el implante de *stent* guiado por ANGIO. Con base en el abordaje GRADEh, re-PCI y cirugía de revascularización miocárdica presentaron evidencias de calidad muy baja y moderada, respectivamente (Tabla 3).

**Confiabilidad y conclusividad de los datos**

Para determinar la dimensión ideal de las informaciones, asumimos una tasa de eventos en los controles de 20% (la tasa de evento en los controles en nuestro metanálisis para ECV) y una reducción del riesgo relativo en 20%, con poder de 90% y  $\alpha$  bilateral de 0,01. Ese cálculo indica que la dimensión ideal de informaciones necesarias para detectar con seguridad un efecto de tratamiento plausible para ese resultado es de por

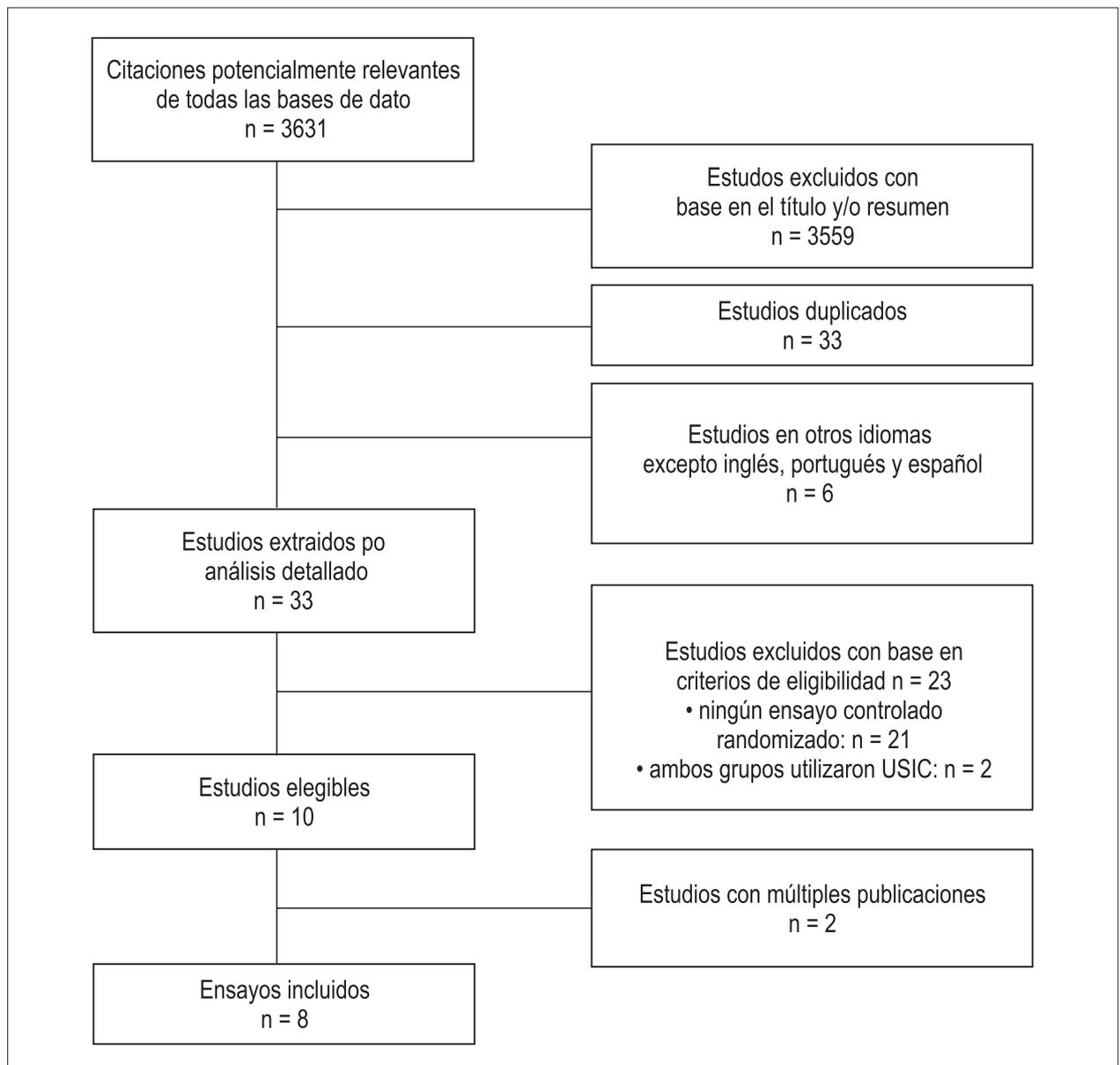


Figura 1 – Flujo de los estudios incluidos.

lo menos 4.655 pacientes.

### Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad fueron realizados para los desenlaces, ECVM y reestenosis angiográfica.

Para ECVM, no fue realizado análisis de sensibilidad considerándose el análisis de intención de tratar, debido al hecho de que todos los estudios incluidos en ese metanálisis incluyeron esa característica metodológica. Sobre secreto de la ubicación, los estudios de Frey et al<sup>18</sup> y Oemrawsingh et al<sup>6</sup> fueron removidos del metanálisis pues no respondían al criterio, aunque el resultado del análisis permaneciese inalterado (RR: 0,85, IC 95%: 0,64 -1,13; I<sup>2</sup>: 35%). También observamos el mismo estándar en relación a la descripción adecuada de la secuencia de randomización, cuando, después de la retirada de los estudios<sup>5,6,8,19</sup> que no atendían a esa característica, no había alteración en el resultado del análisis (RR: 0,83, IC 95%: 0,63-1,09, I<sup>2</sup>: 36%). Además de eso, considerando el cegamiento de los evaluadores de los resultados, dos artículos<sup>7,19</sup> fueron

retirados del metanálisis y no hubo diferencia en el resultado (RR: 0,81, IC 95%: 0,59-1,11; I<sup>2</sup>: 52%). Con la retirada del estudio que utilizó *stents* farmacológicos<sup>19</sup> del análisis, ningún cambio fue observado en los resultados (RR: 0,76, IC 95%: 0,57-1,03; I<sup>2</sup>: 53%).

El resultado de reestenosis angiográfica fue presentado utilizando el análisis de caso disponible. Por lo tanto, fue realizado análisis de sensibilidad utilizando el análisis de intención de tratar por medio de la imputación de datos<sup>11</sup>. Para ese resultado, la no utilización del análisis de intención de tratar por parte de los autores no influyó el resultado del metanálisis (RR: 0,80, IC 95%: 0,64-0,98; I<sup>2</sup>: 45%).

### Discusión

En el presente artículo, realizamos una revisión sistemática con metanálisis para evaluar el impacto del implante de *stents* coronarios guiados porUSIC en resultados de largo plazo. Nuestros resultados demostraron

Tabla 1 – Características de los estudios incluidos

Estudio, año	Pacientes (n) USIC/Angio	Populación	Stent	Duración del seguimiento	Definición de ECVM	Resultados clínicos relatados
Schiele et al, 1998 <sup>20</sup>	79/76	DAC, enfermedad en un vaso único o multiarterial nativo, ACTP seguida de implante de stent.	Palmaz-Schatz, AVE, NIR, Freedom.	6 meses	No evaluada	RA, óbito
Mudra et al 2001 <sup>8</sup>	273/275	Angina o isquemia: largo de la lesión ≤25 mm, diámetro ≥2.5 mm.	JJIS, Power Grip, Crown or NIR.	6-meses	Óbito, IM, CABG, nueva ACTP.	ECVM, óbito, IM, CABG, nueva ACTP, RA.
Gaster et al. 2003 <sup>7</sup>	54/54	Angina pectoris estable con nuevas lesiones para ACTP.	No relatado	6 meses de angiografía, 30 meses de seguimiento clínico	Óbito, IM, o procedimientos de revascularización.	ECVM, óbito, IM, CABG, nova ACTP, RLB, RA.
Oemrawsingh et al. 2003 <sup>6</sup>	73/71	ACTP electiva, lesión >20 mm, vaso ≥3 mm.	AVE GFX-XL	6-month	Óbito, IM, RLB.	ECVM, óbito, IM, RLB, RA.
Gil et al. 2007 <sup>5</sup>	83/80	Angina pectoris estable enfermedad en 1 o 2 vasos, diámetro > 2.75 mm, lesión < 25 mm.	No relatado	6 meses	Óbito, IM y repetición de revascularización de arteria coronaria.	ECVM, óbito, IM, RLB, RVB, RA.
Russo et al. 2009 <sup>9</sup>	369/375	Implante de stent coronario electivo, diámetro ≥2.5 mm.	Palmaz-Schatz, NIR, Crown, AVE, MultiLink.	12 meses	Óbito, IM, RLB.	ECVM, óbito, IM, RLB, CABG.
Jakabcin et al. 2010 <sup>19</sup>	105/105	No-restrictivo, Vaso <2.5 mm, largo >20 mm.	Stents farmacológicos	18 meses	Óbito, IM, RLB	ECVM, óbito, IM, RLB.
Jakabcin et al., 2010 <sup>19</sup>	105/105	Unrestrictive, Vessel <2.5 mm, length >20 mm.	Drug-eluting stents	18-month	Death, MI, TLR	ECVM, death, MI, TLR.

USIC - ultrasonido intracoronario; Angio - implante de stent guiado por angiografía; ACTP - angioplastia coronaria transluminal percutánea; ECVM - eventos cardiovasculares mayores; IM - infarto de miocardio; RA - reestenosis angiográfica; RLB - revascularización de lesión blanco; RVB - Revascularización de vaso blanco; CABG - cirugía de revascularización miocárdica.

una reducción significativa de 38% en los casos de RLB y 27% en la reestenosis angiográfica con esa estrategia, pero ninguna diferencia estadísticamente significativa en el total de casos de ECVM, óbito o infarto de miocardio.

En la práctica de cardiología intervencionista actual, la penetración del USIC se presentó bastante heterogénea, de acuerdo con la experiencia y preferencia de cada centro y cada cirujano. Las más recientes Directrices para Intervención Coronaria Percutánea atribuyen la recomendación clase IIa nivel de evidencia B para el implante de *stent* coronario guiado por USIC<sup>21</sup>. Nuestros resultados pueden servir para fortalecer esa recomendación, teniendo en vista que reestenosis angiográficas y clínicas fueron significativamente reducidas con el empleo de USIC.

El costo de esa tecnología, con todo, también debe

ser tenido en cuenta. Considerando el NNT para evitar una RLB (20) y el costo adicional para incluir el USIC en un procedimiento de ICP (alrededor de R\$ 2 mil), serían necesarios R\$ 40 mil para evitar una RLB.

También es importante considerar si el USIC debe ser hecho en todos los pacientes, o apenas en aquellos con alto riesgo de reestenosis. Nuestro análisis no provee ninguna información sobre la existencia de subgrupos con mayores beneficios, sin embargo sugiere que pacientes con mayor complejidad pueden beneficiarse más. La relación costo-beneficio de las intervenciones destinadas a reducir la repetición de las revascularizaciones también es favorable en aquellos con elevados riesgos basales de reestenosis<sup>22</sup>.

Actualmente, los *stents* farmacológicos son recomendados

**Tabla 2 – Riesgo de sesgo de estudios incluidos**

Estudio, a/no	Generación de secuencia adecuada	Secreto de ubicación	Cegamiento de los evaluadores de los desenlaces	Descripción de pérdidas y exclusiones	Análisis de intención de tratar
Schiele et al. 1998 <sup>20</sup>	No	No	No claro	Sí	Sí
Frey et al 2000 <sup>18</sup>	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Mudra et al. 2001 <sup>8</sup>	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Gaster et al. 2003 <sup>7</sup>	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Oemrawsingh et al. 2003 <sup>6</sup>	No	No	Sí	Sí	Sí
Gil et al. 2007 <sup>5</sup>	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Russo et al. 2009 <sup>9</sup>	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Jakabcin et al. 2010 <sup>19</sup>	No	Sí	No	No	Sí

**Tabla 3 – Calidad de las evidencias utilizando el abordaje GRADE**

Medida del resultado	N de estudios	Limitaciones	Inconsistencia	Falta de objetividad	Imprecisión	Riesgo Relativo	Calidad de las evidencias
ECVM	7	Limitaciones no graves	Grave*	Falta de objetividad no grave	grave†	0,79 (0,61 a 1,03)	Baja
Óbito	8	Limitaciones no graves	Inconsistencia no grave	Falta de objetividad no grave	grave‡	1,35 (0,73 a 2,48)	Moderada
Infarto de miocardio	7	Limitaciones no graves	Grave*	Falta de objetividad no grave	grave‡	0,61 (0,29 a 1,26)	Baja
Reestenosis angiográfica	6	Limitaciones no graves	grave‡	Falta de objetividad no grave	Imprecisión no grave	0,73 (0,54 a 0,97)	Moderada
Revascularización de lesión blanco	5	Limitaciones no graves	Inconsistencia no grave	Falta de objetividad no grave	Imprecisión no grave	0,62 (0,47 a 0,83)	Alta
Revascularización de vaso blanco	2	Limitaciones no graves	Inconsistencia no grave	Falta de objetividad no grave	grave‡	0,58 (0,3 a 1,12)	Moderada
Re-ICP	2	Limitaciones no graves	muy grave‡	Falta de objetividad no grave	grave‡	0,57 (0,16 a 2,01)	Muy baja
Cirugía de revascularización miocárdica	3	Limitaciones no graves	Inconsistencia no grave	Falta de objetividad no grave	grave‡	0,96 (0,52 a 1,77)	Moderada

heterogeneidad estadística moderada; † intervalo de confianza grande; ‡ heterogeneidad estadística alta; Re-ICP – nueva intervención coronaria percutánea; ECVM – eventos cardiovasculares mayores<sup>§</sup>; CABG – cirugía de revascularización miocárdica.

## Artículo Original

para la reducción de la reestenosis/reoclusión, con tanto que no haya contraindicación para terapias antiplaquetarias dobles prolongadas<sup>23-26</sup>. Nuestro estudio no abordó la cuestión sobre si el implante de rutina de *stent* guiado porUSIC es mejor que la angiografía aislada cuando un *stent* farmacológico es implantado<sup>19</sup>. Aunque algunos de los predictores de reestenosis después de la implantación de *stents* farmacológicos o *stents* de metal simples sean similares<sup>27,28</sup>, la extrapolación de los datos de una población a otra puede no ser apropiada. Con todo, se debe considerar en nuestros resultados que no todos los pacientes, en la práctica diaria, serán buenos candidatos para recibir un

*stent* farmacológico. Pacientes con contraindicaciones o baja adhesión a la terapia antiplaquetaria doble de largo plazo, cirugía no cardíaca planeada y comorbilidades asociadas con riesgo elevado de hemorragia representan algunas de esas situaciones<sup>24,29-32</sup>.

Los análisis de sensibilidad realizados no alteraron los resultados globales del metanálisis. Frey et al<sup>18</sup> realizaron un estudio clínico randomizado con implante de *stent* provisorio guiado porUSIC versus tratamiento convencional, pero no todos los pacientes recibieron el implante de *stent*. Decidimos incluir ese ensayo en ese metanálisis, y el análisis de sensibilidad

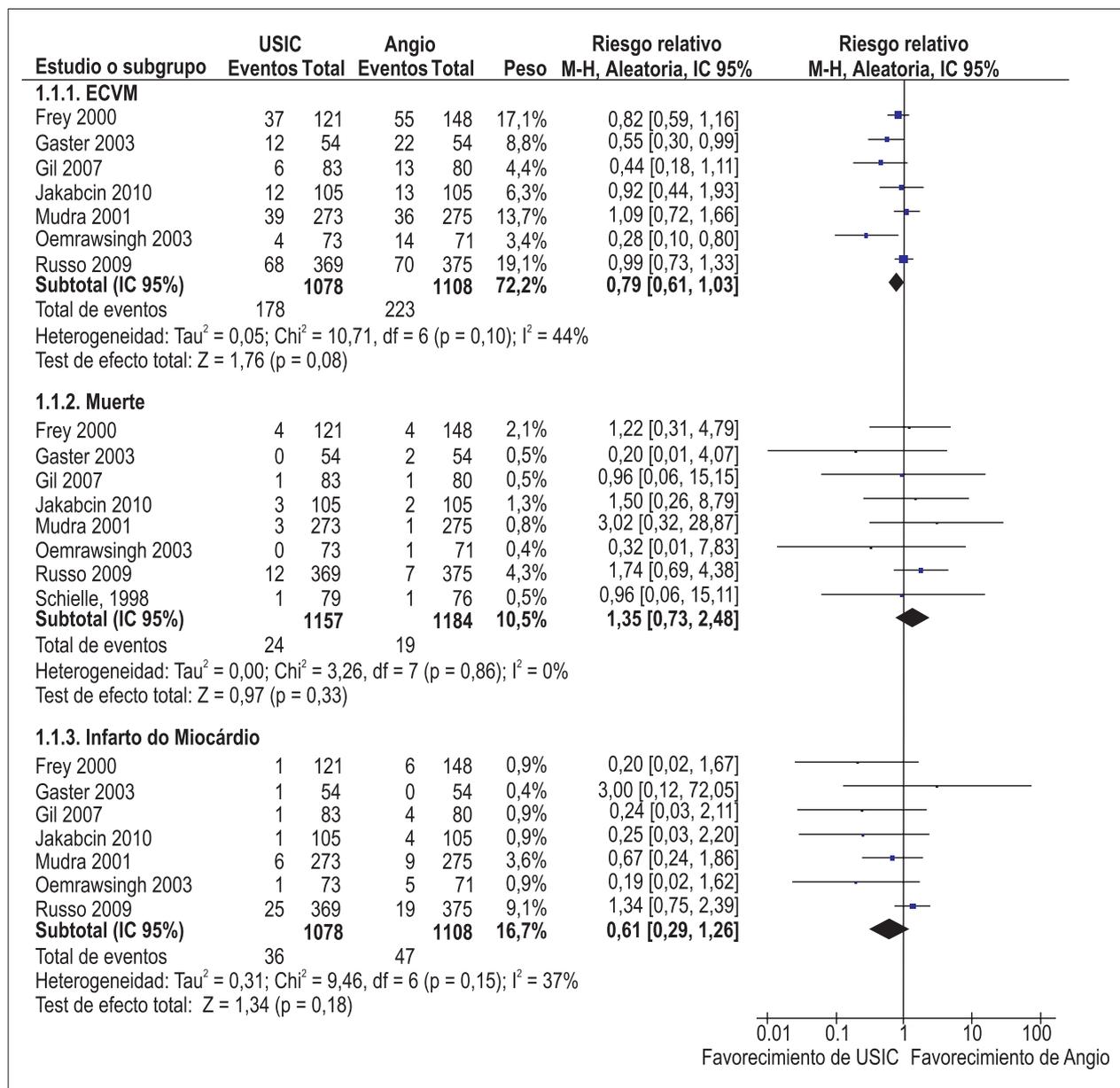


Figura 2 – Eventos cardiovasculares mayores (ECVM) para implante de *stent* guiado porUSIC versus implante de *stent* guiado por angiografía.USIC – ultrasonido intracoronario; ANGIO – implante de *stent* guiado por angiografía; IC – intervalo de confianza.

que promovió la retirada de ese estudio no alteró los resultados para ECVM, mortalidad, infarto de miocardio, reestenosis angiográfica y RLB. El estudio realizado por Jakabcin et al<sup>19</sup> adoptó implante de rutina de *stent* farmacológico por protocolo. Siendo así, también decidimos incluir los datos de ese ensayo. En el análisis de sensibilidad donde ese estudio fue removido, los resultados no se alteraron.

Nuestro estudio presenta diversos puntos fuertes del punto de vista metodológico, a saber: 1. Cuestión de investigación enfocada; 2. Investigación bibliográfica abarcadora y sistemática; y 3. La colaboración de un equipo multidisciplinario de cardiólogos intervencionistas, investigadores de salud y metodólogos, que utilizaron criterios de elegibilidad explícitos

y reproducibles y duplicaron decisiones de elegibilidad altamente independientes y reproducibles, además de las extracciones de datos. El metanálisis fue utilizado para expresar cuantitativamente los resultados obtenidos y evaluar la calidad de las evidencias para cada resultado analizado. Otro punto fuerte importante de este informe es que calculamos el tamaño de la muestra (número ideal de informaciones) necesario para nuestro metanálisis de forma de determinar si las evidencias presentadas en nuestro metanálisis eran confiables y conclusivas.

Casella et al<sup>33</sup> también condujeron un metanálisis en ese campo, que fue publicado hace muchos años. El trabajo consistía en apenas cinco ECR (n = 1.883), al tiempo que la presente revisión consistió en tres ECR adicionales, totalizando ocho

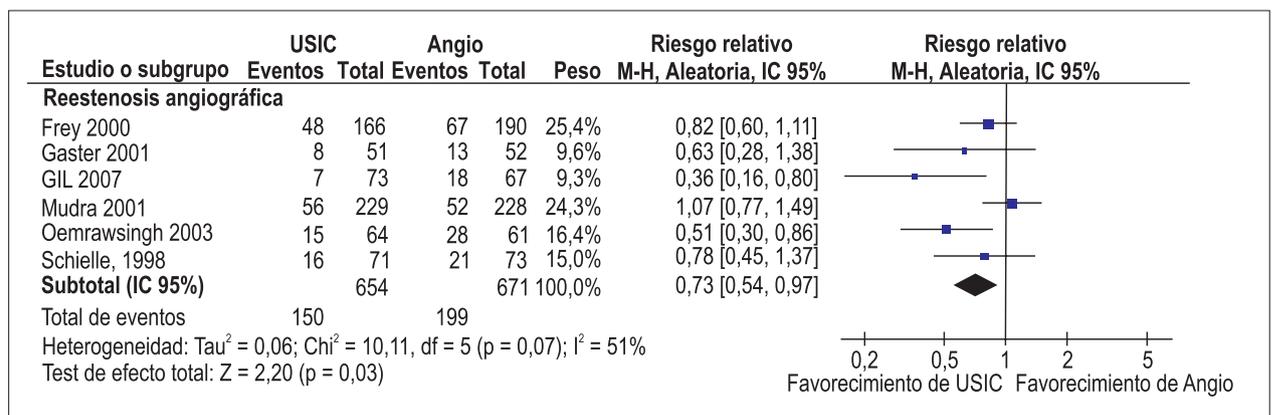


Figura 3 – Reestenosis angiográfica para implante de *stent* guiado por USIC versus implante de *stent* guiado por angiografía; USIC - ultrasonido intracoronario; ANGIO – implante de *stent* guiado por angiografía; IC – intervalo de confianza.

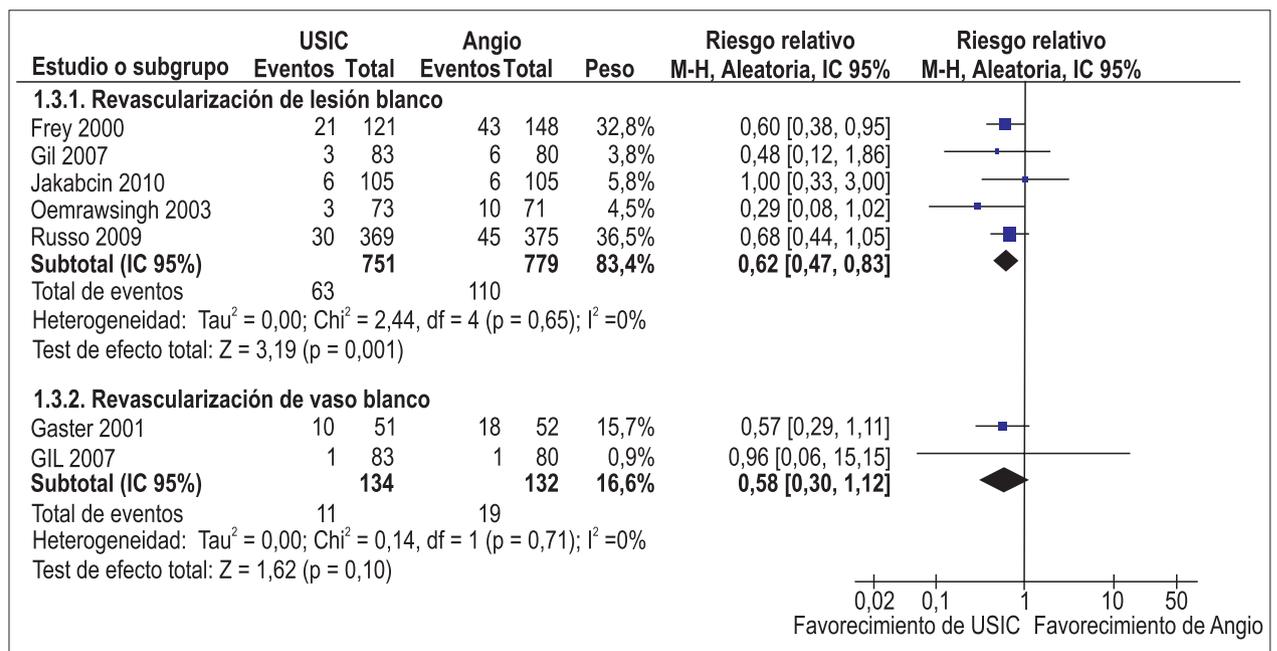


Figura 4 – Revascularización de lesión blanco y revascularización de vaso blanco para implante de *stent* guiado por USIC versus implante de *stent* guiado por angiografía; USIC – ultrasonido intracoronario; ANGIO – implante de *stent* guiado por angiografía; IC – intervalo de confianza.

ensayos clínicos ( $n = 2.341$ ). Considerando apenas el análisis de los ECR de la primera revisión<sup>33</sup>, el implante de *stent* guiado porUSIC no redujo los casos de ECVm (OR: 0,82, IC 95%: 0,64-1,04), óbitos (OR: 1,27, IC 95%: 0,47-3,42) o infarto de miocardio (OR: 0,96, IC 95%: 0,59-1,56), semejante a los resultados del presente estudio. Mientras tanto, no observamos tasas menores de reestenosis con implante de *stent* guiado porUSIC en comparación al implante de *stent* guiado por angiografía, lo que no fue reportado por Casella et al<sup>33</sup> (OR: 0,81, IC 95%: 0,62-1,06). Se debe resaltar que nuestra revisión sistemática incluyó apenas ERC y presentó mayor número de estudios en comparación con el estudio de Casella et al<sup>33</sup>, lo que debe haber contribuido a una mejor estimativa de los datos encontrados por nuestro grupo.

Parise et al<sup>34</sup> también realizaron una revisión sistemática de ese tópico recientemente. En su artículo, los resultados relacionados a reestenosis fueron semejantes, sin embargo los autores también encontraron un beneficio delUSIC en la reducción de los casos de ECVm (OR 0,72, IC 95%: 0,52-0,99), lo que no fue presentado en nuestro análisis. La principal diferencia entre esos dos metanálisis es la omisión de los datos de casos de ECVm en el ensayo RESIST en nuestros cálculos<sup>20</sup>, lo que, en su publicación, no presentó la definición de ECVm. De hecho, una publicación secundaria del ensayo sugiere que los números usados por Parise et al.<sup>34</sup> en su artículo incluyeron apenas revascularización y óbito, lo que no entra en nuestra definición (y en la definición de otros ensayos) de ECVm, que incluía infarto de miocardio<sup>35</sup>. Además de eso, nuestro análisis basado en el abordaje GRADE sugiere evidencias de baja calidad para ese resultado, y nuestro cálculo del número ideal de informaciones muestra que la cuestión sobre el beneficio delUSIC en relación a ECVm está lejos de ser respondida de forma adecuada.

Algunas limitaciones presentes en nuestro estudio merecen ser destacadas. Primeramente, la mayoría de los estudios incluidos en nuestra revisión sistemática pueden no representar la práctica de ICP anual, teniendo en vista

que los *stents* utilizados en los ensayos no son los *stents* empleados actualmente. Las técnicas de ICP cambiaron considerablemente, los cardiólogos intervencionistas poseen más experiencia hoy que antes, la terapia antiplaquetaria es más agresiva y la complejidad de los casos aumentó<sup>25</sup>. Además de eso, la dimensión de la muestra no era la ideal, teniendo en vista que el total de datos disponibles sobre ECVm representa apenas 47% del número ideal de informaciones necesarias para detectar, con confiabilidad, un efecto de tratamiento plausible. Mientras tanto, con más estudios y con un número mayor de pacientes, el implante de *stent* guiado porUSIC puede reducir significativamente los casos de ECVm, teniendo en vista que el valor de  $p$  para este análisis fue 0,08.

## Conclusiones

Esta revisión sistemática y metanálisis demuestra que el implante de *stent* guiado porUSIC reduce la reestenosis angiográfica y RLB en comparación con el implante de *stent* guiado por angiografía, sin embargo no reduce los casos de ECVm. Esos datos pueden proveer un soporte mayor al uso deUSIC, pero la realización de ECRs de mayor escala y de alta calidad es necesaria a fin de elucidar el posible beneficio delUSIC en relación a los desenlaces duros.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiación

CNPq y CAPES financiaron el presente estudio.

### Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

## Referencias

- Hannan EL, Racz MJ, Arani DT, McCallister BD, Walford G, Ryan TJ. A comparison of short- and long-term outcomes for balloon angioplasty and coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):395-403.
- Mudra H, Klauss V, Blasini R, Kroetz M, Rieber J, Regar E, et al. Ultrasound guidance of Palmaz-Schatz intracoronary stenting with a combined intravascular ultrasound balloon catheter. *Circulation*. 1994;90(3):1252-61.
- Serruys PW, van Der Giessen W, García E, Macaya C, Colombo A, Rutsch W, et al. Clinical and Angiographic Results with the Multi-Link Stent Implanted under Intravascular Ultrasound Guidance (West-2 Study). *J Invasive Cardiol*. 1998;10(Suppl B):20B-7B.
- Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almágor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation*. 1995;91(6):1676-88.
- Gil RJ, Pawlowski T, Dudek D, Horszczak G, Zmudka K, Lesiak M, et al. Comparison of angiographically guided direct stenting technique with direct stenting and optimal balloon angioplasty guided with intravascular ultrasound. The multicenter, randomized trial results. *Am Heart J*. 2007;154(4):669-75.
- Oemrawsingh PV, Mintz GS, Schalij MJ, Zwinderman AH, Jukema JW, van der Wall EE. Intravascular ultrasound guidance improves angiographic and clinical outcome of stent implantation for long coronary artery stenoses: final results of a randomized comparison with angiographic guidance (TULIP Study). *Circulation*. 2003;107(1):62-7.
- Gaster AL, Slothuus Skjoldborg U, Larsen J, Korsholm L, von Birgelen C, Jensen S, et al. Continued improvement of clinical outcome and cost effectiveness following intravascular ultrasound guided PCI: insights from a prospective, randomised study. *Heart*. 2003;89(9):1043-9.
- Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, Figulla HR, Macaya C, Zahn R, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation*. 2001;104(12):1343-9.

9. Russo RJ, Silva PD, Teirstein PS, Attubato MJ, Davidson CJ, DeFranco AC, et al. A randomized controlled trial of angiography versus intravascular ultrasound-directed bare-metal coronary stent placement (the AVID Trial). *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(2):113-23.
10. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol.* 2002;31(1):150-3.
11. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* 5<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley & Sons; 2008. (Cochrane Book Series).
12. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60.
13. Cochrane collaboration. [Accessed on 2011 Feb. 3]. Available from: <http://www.cochrane.org>
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
15. GRADE pro. [Computer program]. Version 3.2 for Windows. Jan Brozek, Andrew Oxman, Holger Schünemann.
16. Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH, Villar JC, et al. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005;331(7512):313-21.
17. Pogue JM, Yusuf S. Cumulating evidence from randomized trials: utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. *Control Clin Trials.* 1997;18(6):580-93.
18. Frey AW, Hodgson JM, Muller C, Bestehorn HP, Roskamm H. Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter: results from the randomized Strategy for Intracoronary Ultrasound-guided PTCA and Stenting (SIPS) trial. *Circulation.* 2000;102(20):2497-502.
19. Jakabcin J, Spacek R, Bystron M, Kvasnak M, Jager J, Veselka J, et al. Long-term health outcome and mortality evaluation after invasive coronary treatment using drug-eluting stents with or without the IVUS guidance. Randomized control trial. *HOME DES IVUS. Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(4):578-83.
20. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, Zhang DD, Gupta S, Mercier M, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicenter, randomized study comparing two strategies--with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. *REStenosis after Ivus guided STenting. J Am Coll Cardiol.* 1998;32(2):320-8.
21. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3<sup>rd</sup>, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation.* 2006;113(1):156-75.
22. Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A, Zellweger MJ, Jeger R, Buser PT, et al. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent KostenEffektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis. *Lancet.* 2007;370(9598):1552-9.
23. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2010;31(20):2501-55.
24. Daemen J, Simoons ML, Wijns W, Bagust A, Bos G, Bowen JM, et al. ESC Forum on Drug Eluting Stents European Heart House, Nice, 27-28 September 2007. *Eur Heart J.* 2009;30(2):152-61.
25. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation.* 2009;119(25):3198-206.
26. 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(9591):937-48.
27. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Pinieck S, Pache J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation.* 2006;113(19):2293-300.
28. Quadros AS, Diemer F, Welter D, Modkovski T, Sarmiento-Leite R, Gottschall CA. Validation of a risk score for target vessel revascularization after coronary stent implantation. *J Invasive Cardiol.* 2009;21(12):618-22.
29. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation.* 2007;115(6):813-8.
30. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2584-91.
31. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation.* 2006;113(24):2803-9.
32. Zeymer U, Zahn R. Drug-eluting stents: effective and safe for every patient and every lesion? *Eur Heart J.* 2007;28(21):2559-60.
33. Casella G, Klaus V, Ottami F, Siebert U, Sangiorgio P, Bracchetti D. Impact of intravascular ultrasound guided stenting on long-term clinical outcome: A meta-analysis of available studies comparing intravascular ultrasound guided and angiographically guided stenting. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2003;59(3):314-21.
34. Parise H, Maehara A, Stone GW, Leon MB, Mintz GS. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *Am J Cardiol.* 2011;107(3):374-82.
35. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Caulfield F, Pisa B, Arveux P, et al. Medical costs of intravascular ultrasound optimization of stent deployment. Results of the multicenter randomized 'REStenosis after Intravascular ultrasound Stenting' (RESIST) study. *Int J Cardiovasc Intervent.* 2000;3(4):207-13.