**STENTING DIFERIDO EN LA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA PRIMARIA:**

 **¿A NINGUNO, A TODOS O A ALGUNOS?**

**Introducción**

La intervención coronaria percutánea primaria (ICPp) con implante de stent constituye en la actualidad el tratamiento por defecto de los pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST (IAMCEST). El implante del stent tiene lugar, como norma, durante el procedimiento índice por lo que la técnica se conoce también como Stenting Inmediato (SI).

Un porcentaje sustancial de pacientes, sin embargo, no logra con el SI una reperfusion miocárdica óptima a pesar de la restauración de la permeabilidad arterial y del flujo epicárdico. El diagnóstico de esta falta de reperferfusión miocárdica ha ido basándose en metodología de complejidad creciente desde la cuantificación del flujo epicárdico por angiografía (TIMI tradicional, recuento cuadros y recuento corregido de cuadros); pasando por la evaluación de la impregnación miocárdica (TIMI MBG) hasta la evaluación de la perfusion con gadolinio en la resonancia magnética cardiaca (RMC). Su denominación ha sufrido en consecuencia variaciones desde el histórico “no reflow” (NR), hasta la actual oclusión microvascular (OMV) y otras derivadas como el salvataje miocárdico (SM) y el índice de salvataje miocárdico (ISM).

Más allá de esta disparidad, existe coincidencia en que este fenómeno se encuentra directamente vinculado al pronóstico tanto en eventos duros como angiográficos (1-3), constituyendo el talón de Aquiles de esta técnica (4,5).

Diversos mecanismos fisiopatológicos han sido postulados en su génesis siendo la embolización distal de detritus aterotrombóticos desde la lesion responsable, con la consiguiente OMV la que juega un rol central. En este sentido, la manipulación excesiva de la placa, particularmente durante el implante del stent, ha sido identificado como el paso de mayor riesgo de embolia distal (ED) durante la ICPp. Este riesgo se ve particularmente potenciado por la composición y el tamaño del trombo.

A la fecha y pesar de los esfuerzos, los intentos por evitar estas eventualidades con el uso rutinario de inhibidores de las glicoproteínas, de dispositivos de trombo aspiración o de protección embólica han mostrado ser ineficaces.

Es así que, en la búsqueda de alternativas surge el concepto de implante diferido de stent (SD) luego de la restauración del flujo epicárdico normal por intermedio de una intervención mecánica minimalista (minimalistic mechanical intervention MIMI), propuesto por primera vez por Isaaz y col (6).

La técnica en sí consiste en desdoblar el procedimiento en dos etapas, limitándose la primera a restaurar el flujo sanguíneo mediante el simple pasaje de la cuerda, la dilatación con balón y/o la trombo aspiración; posponiendo el implante del stent para un segundo procedimiento, horas o días después de la intervención índice. Este enfoque ofrecería la ventaja teórica de permitir a los anticoagulantes y antiplaquetarios reducir la carga trombótica de la placa limitando así el riesgo de ED asociada al implante del stent con el consiguiente NR/OMV (7).

Más allá de la reducción de la carga trombótica y de la OMV por ED, el SD presenta otras ventajas adicionales. En primer lugar, permitiría un mejor cálculo del largo de la lesión, sobreestimada por la presencia de trombo durante la ICPp. Además, gracias a reestudiar al paciente fuera del contexto de vasoconstricción secundaria a la descarga adrenérgica de la urgencia permitiría un mejor cálculo del diámetro del vaso con la consiguiente optimización del tamaño del stent

Como contrapartida, debiéramos considerar también las desventajas de esta técnica como la prolongación de la hospitalización y potenciales incrementos en los costos y los riesgos de sangrado por los antitrombóticos, de re oclusión, re infarto por la demora y de nefropatía inducida por contraste (NIC) por el doble procedimiento (7).

**Evidencia Actual**

Diversos estudios, tanto observacionales como randomizados, han reportado datos sugestivos respecto de la seguridad y eficacia de esta técnica en términos de mayores tasas de éxito del procedimiento, mayor TIMI 3 y MBG 3 (8), mayor salvataje miocárdico (8), mayor fracción de eyección ventricular izquierda (FVI) (9,10) menores tasas de NR (8,11), y menor OMV (8) en comparación con el SI. Estos resultados han sido además confirmados por diversos metanálisis.

También se ha confirmado su utilidad en términos del cálculo de la longitud de la lesión (8) y la optimización del tamaño del stent llegando inclusive a evitar el implante del mismo en un porcentaje de pacientes donde la lesión no resulta significativa una vez disuelto el trombo (6,8,12,13). En efecto, el estudio de Isaaz detectó 11% lesiones leves en la segunda angiografía (6) mientras que el estudio Danés Piloto detectó un 38% de lesiones que no requirieron stent y el DEFER reportó un diámetro promedio 0.5 mm mayor del stent implantado durante el segundo procedimiento en comparación con el que se hubiese implantado si se hubiese practicado SI (13). Además, en este último estudio clínico aleatorizado (ECA) el largo del stent implantado durante el segundo procedimiento fue menor que el que se hubiese utilizado durante el primero (8). Por último, tanto estudios observacionales como ECA encontraron un beneficio discreto (1,7% y 3,4%) pero significativo en la función ventricular izquierda (9,10).

En términos de seguridad no se incrementaron las tasas de re oclusiones como lo demuestra el estudio observacional SUPER MIMI (14), diseñado con dicha finalidad en escenarios de alto riesgo como gran carga trombótica y una demora de 7 a 12 días hasta el segundo procedimiento. Tampoco se detecta mayor riesgo de sangrado en escenarios inclusive de altas tasas de utilización de acceso femoral y de anti agregantes potentes como lo demuestra el ECA INNOVATION (15) donde hubo un 70% de uso de inhibidores de las glicoproteínas IIb IIIa y otro tanto de acceso femoral. Por último, no se detectaron casos de NIC en DEFER a pesar del mayor volumen de contraste (8).

Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, y a diferencia de lo que sucede con algunos estudio observacionales, los ECA fracasaron en demostrar beneficio en términos de eventos duros como muerte, re infarto y necesidad de nueva revascularización, y en algunos casos hasta en incidencia de subrogantes del tipo ocurrencia de NR (11).

Este cúmulo información ha sido combinado en “diversos” metanálisis (7,16,17) que refrendan de alguna manera las conclusiones de los ECA quizá por el mayor peso estadístico de los mismos.

De todo lo antedicho puede concluirse que, a la luz de la evidencia actual, el uso rutinario de esta técnica:

1) resulta factible y seguro no redundando en un incremento de la tasa de re oclusiones, sangrado ni NIC cuando se la compara con la estrategia convencional de SI**.**

2) resulta efectiva en términos de beneficio en puntos finales subrogantes tanto angiográficos (flujo TIMI, incidencia de no reflow y MBG) como de RMC (OMV, SM, ISM).

3) Existe también un beneficio escaso pero significativo en términos de la función ventricular a largo plazo.

4) A pesar de todo ello, no es posible demostrar un beneficio de la técnica de SD por sobre la de SIen términos de puntos finales duros.

**Objeciones a la Evidencia**

*Selección de puntos finales*

Resulta contradictorio que habiendo aceptado el uso de stents por sobre la angioplastia con balón sin que se haya demostrado un beneficio en términos de muerte o re infarto, se lo exijamos al SD. Posiblemente esta vara tan alta obedezca a la intención de contrarrestar el efecto del NR. Como veremos, incluso, la mayoría de los ECR carecieron de poder estadístico para puntos finales clínicos.

*Metodología dispar de trabajo*

La demora entre la reperfusion y el implante de stent variaron considerablemente entre los distintos estudios, (desde horas hasta una semana) DEFER 4 a 16 hs (8), MIMI 24 a 48 (11), SUPERMIMI 7 a 12 días (14).

*Selección de población*

En algunos estudios incluyeron pacientes que no lograron flujo TIMI 3 durante la intervención índice. En el DANAMI 3 (9) por ejemplo, un 20% evidenciaban flujo TIMI 2 al final de la ICPp. Resulta cuanto menos cuestionable posponer una intervención en pacientes con un flujo amenazado. Respecto de la estabilidad del flujo, solo el estudio MIMI es preciso, requiriendo al menos 10 minutos de flujo TIMI 3 sostenido (11), mientras que el DEFER exige TIMI 3 pero no aclara estabilidad (8).

Como dijimos, la carga trombótica constituye un factor de riesgo importante en el desarrollo de la injuria microvascular post stent en el IAMCEST. Por esta razón, se espera que la técnica de SD como cualquier otra destinada a prevenir la ED, sea particularmente efectiva en los casos de gran carga trombótica, la que debiera ser un criterio de inclusión en los estudios. Ninguno de los tres ECA, sin embargo, abordaron este importante aspecto. En efecto: 1) el DANAMI 3-DEFER incluyó población no seleccionada y ni siquiera cuantificó la carga trombótica pre procedimiento (9); 2) el MIMI excluyó inclusive a los pacientes con “trombos muy grandes” (más de 4 diámetros del vaso), y si bien resultó un estudio negativo para el Punto Final primario (OMV), encontró beneficios al concentrarse en los que tienen trombo TIMI TG 4 o más (11); 3) por último, el estudio DEFER-STEMI y la mayoría de los estudios observacionales se han enfocado en pacientes catalogados como de alto riesgo de alteraciones del flujo pero no hicieron hincapié en el tamaño del trombo sino en otras variables como el tiempo de isquemia, el largo de la lesión, flujo inicial, etc. (podían entrar pacientes con tan solo flujo inicial 0/1) y terminaron por incluir incluso pacientes con baja carga trombótica (8).

En cuanto a los metanálisis, siendo tan heterogéneos los puntos finales y no contando con información de los pacientes individuales, no se realizaron análisis de subgrupos concentrándose aunque sea en los de mayor riesgo de NR.

*Poder estadístico*

De los ECA, el único que posee poder estadístico suficiente para detectar diferencias en puntos finales clínicos es el DANAMI 3-DEFER mientras que el MIMI y el DEFER-STEMI fueron originalmente diseñados con poder suficiente para detectar puntos finales imagenológicos por RMC. Este último ECA, inclusive, se desarrolló en un solo centro.

*Peso estadístico*

Los resultados de los metanálisis se ven influidos fundamentalmente por el ECA DANAMI 3-DEFER que no mostró diferencias entre ambos grupos no solo en términos de eventos clínicos sino también en la tasa de NR o slow flow.

**Directrices Futuras**

*Tiempo de demora óptimo*

Tiene implicancias relevantes no solo para la eficacia sino también en términos de prolongación de la estadía hospitalaria

En uno de los metanálisis que analizó la demora en un punto de corte arbitrario de 72 hs (tiempo medio de la mayoría de los estudios) la estrategia de SD resultó en una tendencia a mejores resultados subrogantes angiográficos si la demora al implante de stent era mayor a 72 hs (16).

*Selección de la población*

No encontrándose ventajas en el uso rutinario de la técnica, sería menester concentrarse en las poblaciones de alto riesgo como aquellos con gran carga trombótica.

En este sentido, es interesante destacar que si bien muchas veces la carga trombótica resulta evidente, otras veces se presenta camuflada como una lesión larga como queda demostrado en el subestudio del DANAMI 3 (18) y el metanálisis de Quiao (16) donde con un punto de corte de 24 mm determinaron aquellas lesiones que experimentarán mayor “acortamiento” para el momento de la segunda intervención, sobreentendiéndose que en un marco temporal tan corto, este resultado claramente implica que el largo de la lesión se asocia con su contenido trombótico.

**Conclusiones**

A pesar de que se necesita mayor evidencia para sostener el beneficio actual de la estrategia de SD, esta técnica emerge como una alternativa factible al enfoque convencional de SI en pacientes seleccionados con IAMCEST sometidos a ICPp.

La selección apropiada y precoz de esos pacientes con respuesta potencialmente pobre o sub óptima al SI sería la clave y debiera incluir la carga trombótica y el largo de la lesión como mínimo.

Para optimizar la estrategia haría falta definir además el tiempo óptimo, homogeneizar criterios diagnósticos de NR y quizá elegir puntos finales menos ambiciosos en el seguimiento a corto plazo.

Por último, y con el criterio de dar sustentabilidad a la práctica sería menester un análisis de costo efectividad del mismo en la población seleccionada con una técnica determinada.

En la medida que futuros estudios se diseñen en forma apropiada contemplando estos puntos, se irán definiendo este y otros puntos.

En marcha se encuentran los estudios PRIMACY y OPTIMA STRATEGY.

**Bibliografía**

1. Henriques J y col. Angiographic Assessment of Reperfusion in Acute Myocardial Infarction by Myocardial Blush Grade. *Circulation* 2003;**107**:2115–2119.
2. Gerber BL y col. [Microvascular obstruction and left ventricular remodeling](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10851212)early after acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;**101**:2734–41.
3. Wu KC y col. [Prognostic significance of microvascular obstruction](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9498540) by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; **97**:765–72.
4. Sanfilippo, A y col. Prognostic impact of no-reflow following acute myocardial infarction *e-Journal of Cardiology Practice* 2011;9:20–24.
5. Bouleti C y col.. The no-reflow phenomenon: State of the art. *Archives of Cardiovascular Disease* 2015;**108**:661—674.
6. Isaaz K y col. A new approach of primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infacrtion based on minimalist immediate mechanical intervention. *Coron Artery Dis* 2006;**17**:261–9.
7. De Maria G L y col.. Role of deferred stenting in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *J Interven Cardiol* 2017;**30** (3):264–273.
8. Carrick D y col.. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2088–2098.
9. Kelbaek H y col. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;**387**:2199–2206.
10. Ke D y col. Delayed versus immediate stenting for the treatment of ST-elevation acute myocardial infarction with a high thrombus burden. *Coron Artery Dis* 2012; **23**:497–506.
11. Belle L y col. Comparison of immediate with delayed stenting using the minimalist immediate mechanical intervention approach in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: The MIMI study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;**9**:(e003388).
12. Brahim H. Deferred Stenting in STEMI Still an Interest in Selected Patients? *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**(18):2308–13.
13. Kebalek H y col. Deferred stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study *EuroIntervention* 2013; **8**: 1126-1133.
14. [Mester P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mester%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28242585)y col. At least seven days delayed stenting using minimalist immediate mechanical intervention (MIMI) in ST-segment elevation myocardial infarction: the SUPER-MIMI study. *Eurointervention* 2017;**13**(4):390-396.
15. Kim J S y col. INNOVATION Study (Impact of Immediate Stent Implantation Versus Deferred Stent Implantation on Infarct Size and Microvascular Perfusion in Patients With ST- Segment–Elevation Myocardial Infarction). *Circ Cardiovasc Interv* 2016; **9**:(e004101).
16. Jianzhong Qiao y col.. Deferred Versus Immediate Stenting in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;**6:**e004838.
17. Liu Y y col. Immediate versus deferred stenting for patients undergoing primary or emergent percutaneous coronary intervention. Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017;**96**(47):(e8477).
18. Lønborg  J y col. Myocardial damage in patients with deferred stenting after STEMI: a DANAMI-3-DEFER substudy. *J Am Coll Cardiol*2017;**69**:2794–2804.