

EDITORIAL CIENTÍFICA

► PANORAMA DE EVAR EN 2011: INFORME DEL ESTADO DEL TRATAMIENTO DEL AAA

AUTOR:

DR. FRANK J. CRIADO, MD, FACS, FSVM,

UNION MEMORIAL HOSPITAL-MEDSTAR HEALTH, BALTIMORE, MARYLAND, USA.

Correspondencia: frank.criado@medstar.net

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) ocupa un lugar importante entre las enfermedades cardiovasculares más significativas.

En los estados Unidos, se ha estimado que 1.1 millón de individuos entre los 50 y 84 años tienen un AAA(1); el número actual puede ser más alto. De éstos, más de 100.000 nuevos casos son diagnosticados y por encima de 50.000 pacientes se someten a una reparación de aneurisma cada año. Por lo menos 15.000 fallecimientos de los que se producen anualmente se atribuyen a un AAA y la mayoría de ellos se encuentran relacionados con la ruptura del mismo, constituyéndose en la causa número 13 de muerte(1,2).

En forma desproporcionada, los hombres se encuentran más afectados (5:1), sin embargo, las mujeres tienden a tener peores resultados de tratamiento y un promedio de mortalidad más alto por ruptura(3,4). El tratamiento definitivo se encuentra disponible desde los comienzos de 1950 cuando se desarrollaron las técnicas quirúrgicas para la resección y para el reemplazo por injertos. La reparación del AAA surgió como una operación relativamente común a partir de 1960 y durante la década del 70, verdaderamente, se convirtió en un procedimiento distintivo en lo que respecta a la cirugía vascular; pero surgían algunas dudas debido a su naturaleza invasiva, ya que daba lugar a una alta morbilidad y mortalidad frecuentes. Más problemático aún era que muchos pacientes fueron excluidos del tratamiento cuando se los consideraba inoperables desde el punto de vista médico o, rara vez, por

contraindicaciones anatómicas para un tratamiento quirúrgico. Por lo tanto, el panorama del AAA permaneció incompleto y subóptimo durante décadas (desde la perspectiva resultado-paciente), el enfoque quirúrgico abierto fue dejado por muchos como una opción viable de tratamiento.

APARICIÓN DE EVAR

El Dr. Juan Parodi comprendió estas necesidades no satisfechas, quizás en forma más clara y más rápida que cualquier otro y a través de su agudo ingenio. Dos asociaciones claves (Julio Palmaz y Héctor Barone), con perseverancia y gran trabajo, tuvieron éxito en el desarrollo de la técnica basada en el catéter, técnica que esencialmente duplicaba la estrategia quirúrgica de la endoaneurismorrafía adoptada universalmente pero obviando la necesidad de una operación intra-abdominal importante y de un clampeo aórtico a través de un enfoque totalmente intraluminal. La primera operación de injerto de *stent* endovascular en el mundo fue realizada por los Doctores Parodi y Palmaz; Barone en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, en la República Argentina, el 7 de septiembre de 1990(5). Sorprendentemente y sin saberlo ellos en ese momento, no se encontraban sólo en estos esfuerzos. Notablemente, Volodos en Ucrania(6), Lazarus en los Estados Unidos(7) y unos pocos más(8) se encontraban trabajando en forma no sólo independiente

sino también de manera concurrente en soluciones similares menos invasivas en lo que respecta a la reparación del aneurisma de aorta.

La nueva técnica revolucionaria se encontraba destinada a cambiar todo y a señalar el comienzo de la nueva era en la cirugía aórtica. Además, más allá de la terapia del aneurisma, estos desarrollos propulsaron a la cirugía vascular en su conjunto en una nueva dirección transformadora de donde no se daría marcha atrás(5).

DISPOSITIVOS, AHORA Y ENTONCES

Los dispositivos de la endoprótesis han evolucionado rápidamente durante las dos últimas décadas. En los años 90, fuimos testigos de la emergencia de varios dispositivos tempranos que encontraron muchos desafíos, tanto previstos como imprevistos, relacionados principalmente con el entorno aórtico hostil que tuvieron que soportar los dispositivos implantados. La aprobación de la *US Food and Drug Administration* (FDA) de las dos primeras endoprótesis se obtuvo en septiembre de 1999 (AneuRx: Medtronic, Inc., Minneapolis, MN y Ancure: Guidant Corporation), marcando el final de la fase de la infancia para estas tecnologías. Las significativas mejoras, como así también los avances de los diseños, se encontraban justo a la vuelta de la esquina. La disponibilidad comercial del dispositivo Ancure fue de corta duración porque el fabricante

(Guidant Corporation) decidió quitarlo del mercado en 2002, pero la endoprótesis de AneuRx demostró ser muy resistente y ha pasado a través de siete modificaciones evolutivas, permaneciendo disponible hoy en el mercado de los Estados Unidos.

Todos los dispositivos de endoprótesis de EVAR aprobados por FDA se encuentran actualmente disponibles en el mercado norteamericano (Figura 2). En el 2002, Gore & Associates (Flagstaff, AZ) recibió la aprobación de la FDA para el dispositivo Excluder, el cual fue rápidamente seguido por Cook Medical's (Bloomington, IN), Zenith y Endologix (Irvine, CA), Powerlink en el 2003 y 2004 respectivamente. La última entrada fue la de Medtronic, Endurant, la cual se encontró garantizada por su correspondiente aprobación regulatoria en diciembre de 2010. Esta endoprótesis, fue considerada como una tecnología de nueva generación(9), con un diseño que incorporó una gran cantidad de lecciones aprendidas durante la última década, incluyendo un perfil más bajo, mayor capacidad de entrega, flexibilidad y posicionamiento, aparato de fijación suprarrenal con ganchos de anclaje integrados que penetran profundamente en la pared de la aorta. Dicho esto, es importante reconocer que todo dispositivo actualmente aprobado y disponible comercialmente parece funcionar correctamente cuando se encuentra bien probado y se sigue con las instrucciones del fabricante para su uso. Los temas de integridad parecen haber sido superados no sólo con mejores di-

September 1999	November 2002	May 2003	October 2004	April 2008	December 2010
Ancure Guidant	AneuRx Medtronic	Excluder Gore	Zenith Cook	Powerlink Endologix	Talent Medtronic

Figura 1. Fecha de aprobación de cada endoprótesis por la FDA

seños sino también con las estrategias de testeos.

Sin embargo, los resultados insatisfactorios continúan produciéndose en el universo de EVAR y la mayoría de tales fallas hoy se encuentran relacionadas con las indicaciones no aconsejadas de las endoprótesis, cuando los médicos eligen "empujar la indicación" para el tratamiento de aquellos pacientes con anatomías que se encuentran bien por fuera de las indicaciones aprobadas. Y aunque cierto, estas realidades de prácticas médicas pueden, a veces, llamar la atención y es muy importante para todos los involucrados –pacientes incluidos– que se den cuenta y estén informados que los resultados clínicos pueden ser inferiores cuando una endoprótesis se utiliza en tal forma.

FAMILIAS DE DISPOSITIVOS

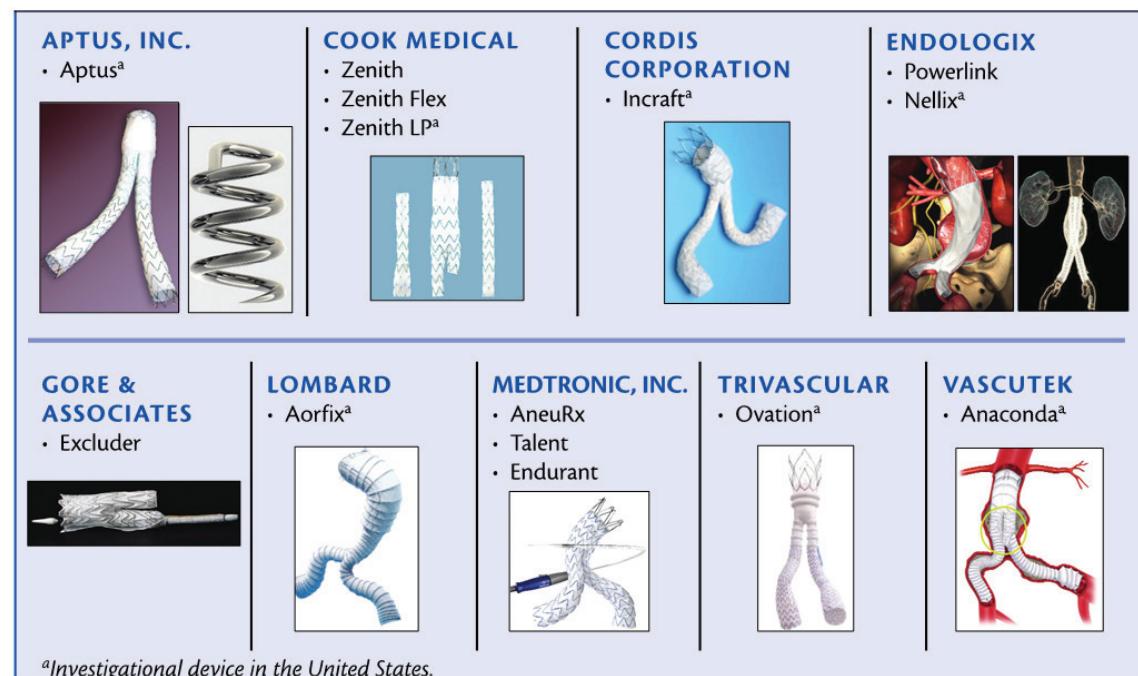
Los dispositivos de las endoprótesis con frecuencia se representan como pertenecientes a la primera generación, segunda generación, etc. Lamentablemente, nadie ha definido al-

guna vez en forma precisa qué es una generación con respecto a las endoprótesis. Nosotros sentimos que sería más útil describir a dichos dispositivos como que pertenecen a familias y como ocurre en las sociedades humanas, hay familias que se encuentran mejor caracterizadas por los orígenes de sus ancestros. Con esto en la mente, las familias de dispositivo EVAR se encuentran definidas por sus fabricantes (Figura 2).

DESARROLLOS ACTUALES Y FUTUROS

Existen tanto una cantidad de deficiencias como de necesidades no satisfechas que continúan sin resolverse y, por lo tanto, se han convertido en forma apropiada en los principales impulsores para futuros desarrollos. Se destacan tres de ellos:

AAA en anatomías con cuello proximal corto y angulado. Endurant es el primer dispositivo que llega a estar comercialmente disponible en los Estados Unidos y que se ha desarrollado en gran medida para satisfacer esta



^aInvestigational device in the United States.

Figura 2. Familia de Endoprótesis

necesidad. La indicación en el etiquetado de la aprobación de la FDA, la cual fue solicitada y concedida, no manifiesta tales capacidades pero no sólo los resultados tempranos, sino también los de mediano plazo que provinieron de Europa, fueron completamente alentadores en lo que concierne al comportamiento del dispositivo Endurant en aquellos pacientes con cuellos proximales con desventajas(9).

El injerto de *stent* Aorfix (Lombard Medical Technologies Inc., Tempe, AZ) es otro diseño avanzado, que fue creado con el propósito específico de tratar cuellos proximales severamente angulados, aunque se adhiere a una estrategia de fijación infrarrenal. Primero lo garantizó la aprobación de CE Mark en Europa en el 2001 y en la etiqueta contaba con una indicación que incluía a las anatómías de AAA con la angulación de un cuello proximal de hasta 90° que se agregó en el 2009; ésta es la primera y única aprobación regulatoria (en cualquier parte del mundo) para las angulaciones de tal grado.

Perfil más bajo. Éste continúa siendo un objetivo digno y atractivo para evitar los problemas de acceso y de esta forma, mejorar la entrega y facilitar y reforzar el cambio hacia un EVAR percutáneo. No sería descabellado predecir que varias endoprótesis con un perfil de diámetro exterior <16F se encuentren probablemente disponibles dentro de los próximos 5 años. La reciente aprobación regulatoria europea del sistema de endoprótesis 14-F Ovation (TriVascular, Inc., Santa Rosa, CA) marca una fuerte señal de la tendencia futura. El sistema de endoprótesis de Cordis Corporation, Bridgewater, NJ es otro de estos ejemplos, pero el dispositivo aún no ha sido probado en el ámbito clínico.

Ramas. Innegablemente, éste es un tema importante porque las estrategias del manejo de las ramas representan la próxima frontera en las tecnologías EVAR, con la promesa de expandir no sólo la aplicabilidad sino también la de optimizar su funcionamiento. Entre los fabricantes, Cook Medical fue el pionero en estos esfuerzos con el desarrollo de los diseños fenestrados desde hace más de 10 años(10). A través de todo el mundo, se ha acumulado una relativa amplia experiencia, pero los procedimientos han demostrado ser largos y complejos; los dispositivos son extre-

madamente caros y a su vez requieren personalización. Sobre la base de esta plataforma muy sólida, Cook y otros fabricantes importantes ahora se encuentran cambiando, centrándose en soluciones de endoprótesis más *standard*, las cuales puedan utilizarse de una manera que se encuentren en banco para la mayoría de los casos(11). El nuevo sistema Ventana (Endologix), que consiste en un *cuff* fenestrado, refleja esta tendencia(12). Podría ser poco realista esperar tantos avances rápidos como una disponibilidad aumentada de tales dispositivos dentro de unos pocos años.

Además de los objetivos primarios descriptos previamente tanto para la investigación actual como para el futuro, como así también los esfuerzos de diseño en el área tecnológica de EVAR, sería negligente de mi parte no mencionar al dispositivo Nellix de Endologix, el cual representa el primer intento serio fuera del campo del pensamiento de la tecnología EVAR(13). En vez de confiar en los principios endovasculares ya establecidos sobre la fijación del cuello proximal y el sello con la subsiguiente exclusión del saco aneurismático/despresurización seguida por la contracción del mismo, el sistema Nellix confía en el concepto de una nueva rama de tratamiento del saco. En realidad, el aneurisma por sí mismo puede llenarse con dos endobolsas delgadas de politetrafluoroetileno que se llenan de polímero que congelan el saco y que (presumiblemente) evitará cualquier futura transformación o cambio. La experiencia clínica hasta la fecha es limitada ($n=34$ pacientes registrados en un estudio internacional Fase I), pero tanto la actuación del dispositivo como los resultados clínicos son bastante animadores. La aprobación regulatoria en Europa no se encuentra dada hasta comienzos de 2012. El potencial futuro de un dispositivo como éste es significativo porque podría eliminar conceiblemente las endofugas Tipo II y se podría tratar los aneurismas sin cuello.

El sistema EVAR Aptus (Aptus Endosystems, Inc., Sunnyvale, CA) es otro diseño innovador debido a su fijación basada especialmente en los *endosplate* (especies de ganchos de anclaje). Este sistema se puso a prueba en un estudio clínico esencial. Aunque el *endostaple* y el funcionamiento general del injerto parecía satisfactorio, una cantidad de pacientes desa-

rrollaron complicaciones tromboembólicas que guiaron a una investigación causa-origen y por último a un rediseño de la endoprótesis.

La modificación más reciente ha sido aprobada con CE Mark. También el fabricante está buscando tanto la aprobación como la comercialización del *endostapler* como un producto independiente.

TRATAMIENTO BASADO EN LA EVIDENCIA DE AAA

Los estudios EVAR-1 (United Kingdom Endovascular Aneurysm Repair 1) y DREAM (Dutch Randomised Endovascular Aneurysm Management) (15,16) han contribuido en forma significativa a establecer y a avanzar en lo que respecta a la fundamentación científica del EVAR proporcionando la evidencia nivel 1, la cual sirve como la plataforma más legítima sobre la cual se basa la terapia contemporánea. Un cuadro mucho más claro surge de los informes que muestran una disminución de 3.5 veces la mortalidad con EVAR (5% a cielo abierto (CA) vs. 1.5% para EVAR). La ventaja de la mortalidad se extendió a 4 años y –sin esperarse– no existió diferencia en la mortalidad por cualquier causa. Las complicaciones a largo plazo, como así también las intervenciones secundarias, favorecieron a CA y no a EVAR. En las publicaciones más recientes de los resultados de los estudios de EVAR-1 con un seguimiento extendido a 10 años (media de 6 años), se ha perdido el beneficio de la mortalidad en relación con el AAA, al final del estudio, y hubo una gran cantidad de rupturas tardías de aneurismas y aparecieron nuevas complicaciones hasta los 8 años post-procedimiento(17). Se convirtieron en necesarias las intervenciones secundarias en un 30% de los pacientes a 8 años y el mismo porcentaje se observó durante el estudio DREAM a los 6 años.

A pesar que tanto el estudio EVAR-1 como el DREAM mostraron resultados favorables para EVAR, en un examen más detenido, el panorama general se encuentra un poco mezclado y no sin dudas. Principalmente, esto se relaciona con las fallas tardías, incluyendo tanto a la ruptura tardía del aneurisma como al promedio relativamente alto de reintervenciones.

Al mismo tiempo, es importante notar que estos estudios fueron planeados y conducidos hace más de 10 años. Desde entonces, se han aprendido una gran cantidad de lecciones y las tecnologías han mejorado en forma significativa; los dispositivos de hoy son mucho más avanzadas, mucho mejor diseñados y testeados exhaustivamente. También existe una experiencia más amplia en lo que concierne al procedimiento, con operadores que han mejorado su entrenamiento y con estrategias mejores de selección de casos: todo esto llevó a mejorados promedios de éxito con EVAR. No sería razonable sostener que los expertos endovasculares de hoy en día puedan adquirir resultados mucho mejores que aquellos producidos por investigadores del EVAR-1 y del DREAM años atrás.

EVAR TRANSFORMÓ EL PANORAMA DE LA TERAPIA DEL AAA

A pesar de las deficiencias reales y percibidas descriptas anteriormente, los desarrollos de EVAR y las evoluciones continuas de la tecnología han tenido un enorme impacto en lo que respecta a la forma del tratamiento de los aneurismas. La cantidad total de reparaciones de AAA ha cambiado un poco en todo caso, pero la preponderancia relativa de un procedimiento sobre el otro como así también sus resultados han sido afectados dramáticamente(17). Desde la incorporación de EVAR en el mercado norteamericano en 1999-2000, las reparaciones electivas de aneurismas han aumentado al 8%, mientras que la reparación de los AAA rotos ha caído abruptamente al 35%.

Para el 2004, EVAR había superado a CA como la forma más común de reparación de AAA en los Estados Unidos y para el 2005, EVAR representó el 56% de todas las reparaciones de aneurismas intactos con solamente el 27% de la mortalidad operatoria; otro logro para salvar vidas.

En general, desde 1993, las muertes relacionadas con AAA han disminuido en un 42%, y por cada componente de tal caída (incluyendo a los fallecimientos relacionados con: la reparación total, con la reparación de la ruptura de AAA y las muertes en la reparación electi-

va), la tasa de disminución en lo que ataña a la mortalidad ha demostrado ser significativamente más rápida después de la introducción de EVAR en nuestro arsenal.

La mortalidad de CA, por el contrario, permaneció casi estable, con un promedio de 4.6%. Esto puede ser contrastado con la mortalidad de EVAR del 1.3%, el cual, por supuesto, representa una diferencia significativamente alta a favor del enfoque endovascular. Principalmente, se trata de una ventaja en la mortalidad del procedimiento, pero también del atractivo general de una terapia menos invasiva, lo cual nos lleva a la creación casi explosiva de un significativo mercado mundial para el sistema EVAR. Éste fue valuado en 820 millones dólares en el año 2008, con un potencial por crecimiento exponencial a 1600 millones para el año 2015 de acuerdo con un reciente pronóstico de buena fuente(18).

CONCLUSIÓN

Esto nos lleva a la línea de fondo de la terapia de AAA en el año 2011. El panorama se encuentra lleno de tecnologías rápidas envolventes, nuevos paradigmas de tratamiento y un cambio profundo e increíblemente rápido a partir de los conceptos quirúrgicos consagrados por el tiempo como así también a enfoques al tratamiento endovascular en la mayoría de los casos. El potencial futuro de EVAR es ilimitado, pero tanto las deficiencias como los problemas sin resolver aún permanecen.

Lo destacado entre ellos son: los altos promedios a largo plazo de las complicaciones y de las reintervenciones, las persistentes incertidumbres no sólo sobre la actuación del dispositivo sino también sobre la durabilidad de más de 10 años. Sin embargo, la preeminencia rápida de EVAR ha resultado la salvación de muchas vidas, una fuerte determinación hacia los descubrimientos de los aneurismas no diagnosticados y la promesa de que en un futuro sea un tratamiento mucho mejor y menos invasivo para el AAA (y en general para la terapia vascular) en los próximos años.

Conflictos de intereses: El autor es consultor de Medtronic

BIBLIOGRAFÍA

1. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg.* 2010;52:539-548.
2. Schermerhorn M. A 66-year-old man with an abdominal aortic aneurysm: review of screening and treatment. *JAMA.* 2009;302:2015-2022.
3. Norman PE, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm: the prognosis in women is worse than in men. *Circulation.* 2007;115:2865-2869.
4. Vouyouka AG, Kent KC. Arterial vascular disease in women. *J Vasc Surg.* 2007;46:1295-302.
5. Criado FJ. EVAR at 20: the unfolding of a revolutionary new technique that changed everything. *J Endovasc Ther.* 2010;17:789-796.
6. Volodos NL, Shekhanin VE, Karpovich IP, et al. A self-fixing synthetic blood vessel endo- prosthesis (in Russian). *Vestn Khir Im I I Grek.* 1986;137:123-125.
7. Lazarus HM, inventor. Intraluminal graft device, system and method. US patent 4,787,899; November 29, 1988.
8. Balko A, Piasecki GJ, Shah DM, et al. Transluminal placement of intraluminal polyurethane prosthesis for abdominal aortic aneurysm. *J Surg Res.* 1986;40:305-309.
9. Bastos Goncalves F, de Vries JPPM, van Keulen JW, et al. Severe proximal aneurysm neck angulation: early results using the Endurant stent graft system. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41:193-200.
10. Verhoeven EL, Vourliotakis G, Bos WT, et al. Fenestrated stent grafting for short-necked and juxtarenal abdominal aortic aneurysm: an 8-year single-centre experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:529-536.
11. Park KH, Hiramoto JS, Reilly LM, et al. Variation in the shape and length of the branches of a thoracoabdominal aortic stent graft: implications for the role of standard off-the-shelf components. *J Vasc Surg.* 2010;51:572-576.
12. Endologix announces first clinical implant of Ventana stent graft: new endovascular plat- form has potential to expand the EVAR market [news release]. Irvine, CA: Endologix, Inc.; November 2, 2010. <http://investor.endologix.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=526035>. Accessed March 10, 2011.
13. Donayre CE, Zarins CK, Krievins DK, et al. Initial clinical experience with a sac-anchor- ing endoprostheses for aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2011;53:574-582.
14. Giles KA, Pomposelli F, Hamdan A, et al. Decrease in total aneurysm-related deaths in the era of endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2009;49:543-551.
15. EVAR Trial Participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365:2179-2186.
16. Blankensteijn JD, de Jong SECA, Prinsen M, et al. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 2005;352:2398-2405.
17. The United Kingdom EVAR Trial Investigators, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010;362:1863-1871.
18. Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair Device Market - Technology Update & Market Forecast. Research and Markets; February 2009. http://www.researchandmarkets.com/reports/687253/endovascular_abdominal_aortic_aneurysm_repair. Accessed March 11, 2011.