

**Doble antiagregación plaquetaria para prevención de reestenosis tras terapia endovascular en pacientes con enfermedad femoro-poplitea. Ensayo clínico aleatorizado**

**Autor:**

Benjamin Ortiz Fuentes

**Tutor:**

Marcela Garrido

**Fecha de Defensa:**

05.06.2023

 No se puede mostrar la imagen.

Doble antiagregación plaquetaria para  
prevención de reestenosis tras terapia  
endovascular en pacientes con enfermedad  
femoro-poplitea. Ensayo clínico aleatorizado.

Santiago de Chile, 28 de febrero 2023

## **Resumen**

La enfermedad arterial oclusiva de extremidades inferiores es una patología altamente prevalente en la población mundial, actualmente el país no cuenta estudios epidemiológicos al respecto, sin embargo algunos estudios locales sugieren prevalencias de hasta 50% en una población entre 60-69 años (1). La prevalencia de enfermedad arterial oclusiva de extremidades inferiores, según cifras internacionales, es de 3 a 10% de la población general, aumentando a 20% en mayores de 70 años (2).

Las alternativas actuales de manejo para el tratamiento de esta lo constituya la terapia medicamentosa con estabilizadores de placa y antiagregantes plaquetarios, sin embargo existe un grupo de pacientes, aproximadamente un 30% de estos, que a pesar de terapia médica óptima progresa hacia la enfermedad sintomática, conocida como claudicación, con mayor riesgo de amputación, muerte y deterioro de la calidad de vida (9).

Al progresar la enfermedad existen alternativas de manejo como lo son el by pass o el tratamiento endovascular, si bien el primero de estos constituye el gold standard para el manejo de lesiones femoro-popliteas, son muchos los pacientes que no son candidatos a este por su elevado riesgo perioperatorio y lo invasivo de esto, por lo que terapias más conservadoras como la angioplastia son su principal opción. El principal problema de la angioplastia lo constituye su alta tasa de reestenosis al año de seguimiento, siendo cercana a un 50% en algunas series (15).

Este estudio será un ensayo clínico aleatorizado, randomizado, doble ciego, ya que no sabrán los pacientes, ni los tratantes la terapia que estarán recibiendo, con un análisis que será realizado por intención de tratar. El estudio en cuestión está orientado a buscar medidas complementarias a la terapia actual de antiagregación única con aspirina, basado en una antiagregación dual, que permita disminuir este riesgo de reestenosis. Existen estudios (11) que avalan el uso de esta doble antiagregación, sin embargo aún existe escasa evidencia al respecto como para considerar el uso de esta terapia combinada como un pilar de tratamiento.

El reclutamiento y seguimiento de los pacientes será realizado en centros de alta complejidad, definidos en los ítem siguientes, cada uno de los controles será realizado por sus tratantes y la tabulación estará a cargo de ayudantes. Este reclutamiento se realizará durante 8 meses y los pacientes serán seguidos en controles previamente establecidos, hasta un año posterior al día de su cirugía.

El outcome primario a evaluar será el riesgo de reestenosis con la terapia médica propuesta, mientras que los secundarios serán la calidad de vida, sobrevida de la población intervenida y riesgo de complicaciones, principalmente sangrado.

Las actividades de presentación y difusión de los resultados serán realizadas en congresos, revistas científicas y mesas redondas especializadas en el tema, dichas actividades estarán a cargo del director y directos adjunto del proyecto.

- **RELEVANCIA, PLANTEAMIENTO Y SOLUCIÓN DEL PROBLEMA**
- **RELEVANCIA DEL TEMA Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta especialmente a las arterias coronarias, cerebrales y de las extremidades inferiores.

En la actualidad, Chile no cuenta con estudios epidemiológicos que hayan estimado la prevalencia de la enfermedad arterial oclusiva de extremidades inferiores en la población, así como tampoco existen guías o protocolos específicos que definan claramente la indicación de *screening* de esta patología en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, los que habitualmente son atendidos en el programa de salud cardiovascular en los distintos centros de salud familiar a nivel de atención de primaria. Por lo que los datos poblacionales obtenidos corresponden principalmente a estudios realizados en otros países.

Según cifras internacionales, afecta a una población estimada de 27 millones de personas en Europa y Estados Unidos, de preferencia hombres, mayores de 50 años, con factores de riesgo de aterosclerosis, muchos de ellos laboralmente activos. La prevalencia de insuficiencia arterial de extremidades inferiores es de 3 a 10% de la población general, aumentando a 15 a 20% en mayores de 70 años (2).

La ventana para que pacientes asintomáticos desarrollen síntomas es de 5 o más años. La gran mayoría de pacientes con claudicación intermitente permanecen igual o mejoran: a 6 años de seguimiento 50% mejoran espontáneamente, 30% permanecen sin cambios y sólo 15-20% empeoran a isquemia crítica, con una tasa de intervención de 5.5% por año (9). La edad avanzada, el continuar fumando y la diabetes son los principales riesgos de progresar a isquemia crítica. Actualmente más del 80% de las amputaciones de extremidades inferiores son de origen vascular, siendo la diabetes la principal causa. Aquellos con claudicación sintomática tienen un riesgo de amputación bajo (1 a 3.3 % en un período de 5 años). En isquemia crítica el pronóstico es muy malo: a 1 año de seguimiento y sin tratamiento un 25% ha muerto, un 30% está vivo amputado, un 20% continúa con isquemia crítica y sólo un 25% de los pacientes ha mejorado. La mortalidad en claudicadores es de 30, 50 y 70% a los 5, 10 y 15 años respectivamente, siendo mucho peor en isquemia crítica. La causa de muerte principal es coronaria (40-60%), luego accidentes cerebrovasculares (10-20%) y sólo 20-30% de los pacientes con insuficiencia arterial de extremidades inferiores muere de causas no-cardiovasculares (10).

En vista y considerando que Chile es un país con una población que tiende al envejecimiento (4), con altos índices de obesidad y diabetes, que son de los más importantes factores de riesgo, hacen de vital importancia el desarrollo de alternativas que mejoren la calidad de vida y disminuyan las amputaciones en este tipo de pacientes.

Las alternativas actuales de manejo para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica, lo constituyen la terapia medicamentosa con estabilizadores de placa y antiagregantes plaquetarios, sin embargo existe un grupo de pacientes, aproximadamente un 30% de estos, que a pesar de terapia médica óptima progresa hacia la enfermedad sintomática, conocida como claudicación, con mayor riesgo de amputación, muerte y deterioro de la calidad de vida (2).

Como mencionamos anteriormente, son pocos los estudios epidemiológicos nacionales respecto al tema, sin embargo un centro de alta complejidad nacional, con desarrollo de la cirugía vascular, realiza entre 100-130 de cirugías de angioplastía en pacientes con enfermedad femoro-poplíteas. La lista de espera en centros privados, es cercana a un mes, sin embargo en centros de tipo público, en ocasiones llega a ser más de un año, con pérdida de muchos de estos pacientes por progresión de la enfermedad o fallecimiento por otras causas (datos obtenidos en forma local en Hospital Barros Luco y Hospital Clínico Universidad de Chile (no publicados)).

En definitiva, la enfermedad arterial oclusiva de extremidades inferiores es altamente prevalente, con el riesgo mencionado de progresión y otras complicaciones (9). Al progresar la enfermedad existen alternativas de manejo como lo son el by pass o el tratamiento endovascular, si bien el primero de estos constituye el gold standard para el manejo de lesiones femoro-poplíteas, son muchos los pacientes que no son candidatos a este por su elevado riesgo perioperatorio y lo invasivo de esto, por lo que terapias más conservadoras como la angioplastía son su principal opción. El principal problema de la angioplastía lo constituye su alta tasa de reestenosis al año de seguimiento, siendo cercana a un 60% en algunas series (15), siendo este el principal problema que se busca abordar y revertir con este trabajo.

## • SOLUCIÓN

Una de las bases en el tratamiento de la enfermedad arterial periférica es la farmacológica, existe amplia evidencia que apoya su uso, tanto para prevenir mortalidad, como para mejoría en la calidad de vida y evitar la progresión. A pesar de esto, hay una gran cantidad de pacientes que llegan a estadios más avanzados de la enfermedad, llegando a requerir cirugía, la cual puede ser vía abierta, como los puentes (by pass) o endovascular, que se realiza a través del lumen de la arteria.

Uno de los principales problemas de la terapia endovascular es el riesgo de reestenosis, especialmente cuando hablamos de lesiones infrainguinales, es decir femoropoplíteas, alcanzando cifras que van entre un 40% hasta un 60% al año de seguimiento, esto recibiendo tratamiento con aspirina (11,12,13,15).

Actualmente existen estudios clínicos que han demostrado que la adición de un segundo antiagregante plaquetario, asociado a la monoterapia con aspirina podría tener efectos benéficos en disminuir el porcentaje de reestenosis y extender el tiempo de supervivencia libre de amputación, sin embargo aún la evidencia es limitada para realizar una recomendación general a la población (11,12,13).

Se propone realizar un ensayo clínico randomizado, en que se aleatorizara a un grupo de pacientes a recibir la terapia gold standard actual (aspirina) versus el segundo grupo que recibirá la doble antiagregación, con lo cual se pretende hallar un método que sea útil y efectivo para los pacientes, en disminuir el riesgo de reestenosis y pérdida de extremidad.

El cilostazol es un derivado quinolínico, inhibidor específico de la fosfodiesterasa III celular, que se administra por vía oral e inhibe la agregación plaquetaria y relaja el músculo liso. Constituye una alternativa relativamente económica que podría tener gran impacto en la población de estudio. Hasta el momento existe evidencia prometedora que apoya su uso en pacientes con claudicación intermitente, permitiendo disminuir sintomatología y aumentar la distancia de caminata (14). Es en base a esto y estudios iniciales sobre su uso post cirugía endovascular, que parece una alternativa atractiva para el manejo de este tipo de pacientes.

### **1.3. ANÁLISIS DEL ESTADO DEL ARTE**

Actualmente la enfermedad arterial oclusiva afecta aproximadamente a 27 millones de personas entre Europa y Estados Unidos, con una prevalencia de 3 a 10% de la población general, aumentando a un 15-20% en mayores de 70 años, siendo su principal causa la aterosclerosis (2). Según la última encuesta nacional de salud, cerca de un 30% de la población tiene dislipidemia y entre 10-15% padece diabetes (3), factores de riesgo conocidos para el desarrollo de enfermedad arterial oclusiva. En Chile aún no hay datos concluyentes sobre la prevalencia de la enfermedad arterial oclusiva, sin embargo, algunos indican que cerca de un 40% de la población presentaría por lo menos un índice tobillo-brazo alterado, screening para enfermedad arterial oclusiva (1)

Uno de los manejos posibles para este tipo de patología, especialmente aquellos que padecen enfermedad femoro-poplítea y que no son candidatos a cirugía de by pass, lo constituye la angioplastia, sin embargo, presenta altas tasas de reestenosis, cercanas al 50% al año de seguimiento (4), por lo que la terapia posterior está orientada en disminuir este riesgo.

Después del tratamiento endovascular para la enfermedad arterial periférica, los agentes antiplaquetarios se usan con tres propósitos: para prevenir la trombosis temprana; para mantener la permeabilidad a largo plazo; y reducir la incidencia de eventos cardiovasculares. La monoterapia a base de aspirina o la terapia antiplaquetaria dual son los métodos más utilizados para estos fines. Aunque las pautas comunes para la enfermedad arterial periférica sugieren una terapia con sólo un medicamento, la monoterapia por sí sola puede no ser suficiente (5). No existe una recomendación basada en la evidencia para una terapia antiplaquetaria óptima después de la terapia endovascular en la enfermedad arterial periférica. Actualmente se usa en forma amplia la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel, sin embargo, aún existe escasa evidencia que apoye su uso en enfermedad arterial periférica y sus principales efectos se han visto en terapia de revascularización cardíaca.

Sin embargo, incluso con los mismos agentes antiplaquetarios, los efectos pueden diferir en la enfermedad cardiovascular y la enfermedad arterial periférica. Por ejemplo, la aspirina más dipyridamol ha demostrado ser efectiva en pacientes con cardiopatía coronaria pero no en aquellos con enfermedad arterial periférica (EAP) (7). Además, la incidencia de resistencia al clopidogrel es aproximadamente un 30 % mayor en los pacientes con EAP sometidos a revascularización endovascular en comparación con la intervención coronaria percutánea. Aunque no se han descubierto las razones de este fenómeno, puede que no sea correcto utilizar la misma terapia antiagregante en pacientes con EAP y enfermedad coronaria. Por lo tanto, se necesita una recomendación adecuada basada en la evidencia de los agentes antiplaquetarios después de la terapia endovascular para la EAP.

El cilastazol es un derivado quinolínico, inhibidor específico de la fosfodiesterasa III celular, que se administra por vía oral e inhibe la agregación plaquetaria y relaja el músculo liso.

Existe evidencia en contra del uso de anticoagulación versus aspirina en este tipo de pacientes (13), sin embargo aún existe escasa evidencia que avale o rechace el uso de cilostazol para la prevención de reestenosis en enfermedad arterial periférica, siendo uno de los estudios más importantes el "STOP-IC", en el cual se evidencia una permeabilidad de 69% en el grupo que recibe el medicamento vs una permeabilidad de 54% en el grupo control (12), lo que constituye un resultado prometedor en el manejo de estos pacientes. También se ha probado el uso de otros antiagregantes, como el clopidogrel, sin embargo, la evidencia actual tiende a pensar que no tiene un efecto benéfico en el manejo de estos pacientes (16)

El objetivo de este estudio es comparar aspirina más placebo versus aspirina combinado con los uno de los principales medicamentos utilizados en la enfermedad arterial periférica, como lo es el cilostazol para la prevención de la reestenosis (>50 % de estenosis) a los seis meses y al año de seguimiento en pacientes con EAP femoropoplítea (FP) que se sometieron a terapia de revascularización endovascular.

- **COMPONENTE CIENTÍFICO, METODOLOGÍA, ÉTICA Y PLANIFICACIÓN**

- **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN e HIPÓTESIS O SUPUESTOS DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el efecto de la doble antiagregación plaquetaria, de aspirina más cilostazol, en la prevención de reestenosis en pacientes sometidos a terapia endovascular?

Hipótesis: El uso de aspirina con cilostazol disminuye la tasa de reestenosis en pacientes sometidos a terapia endovascular, al año de seguimiento en comparación al uso de monoterapia con aspirina.

- **OBJETIVOS**
- **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la cantidad de pacientes que posterior a ser sometidos a terapia endovascular presentan reestenosis, tras recibir tratamiento combinado de aspirina con cilostazol versus aquellos que reciben tratamiento únicamente con aspirina.

- **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Medir la cantidad de pacientes que presentan reestenosis al año de seguimiento.
2. Comparar la mortalidad entre los grupos
3. Comparar calidad de vida entre las terapias
4. Evaluar la presencia de efectos adversos a las terapias, en particular sangrado.

**VARIABLE**

**DEFINICIÓN**

REESTENOSIS

Disminución de por lo menos un 50% de diámetro de la arteria, medido con AngioTAC, posterior a lo medido en la angioplastia, al año de seguimiento

MORTALIDAD

Muerte por cualquier causa

CALIDAD DE VIDA

Medida con encuesta de calidad de vida SF-36, vía encuesta telefónica a los 6 y 12 meses de seguimiento.

## SANGRADO

Caída hemoglobina de más de 3 puntos, anemia sintomática, necesidad de hospitalización por sangrado, necesidad de transfusión o accidente cerebro vascular hemorrágico (no traumático).

- **METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTOS**

Este será un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, ciego en 7 instituciones hospitalarias chilenas, las que están vinculadas a dos centros universitarios nacionales, en que participarán aquellos pacientes con enfermedad arterial oclusiva femoropoplítea, que vayan a ser sometidos a terapia endovascular. Se distribuirán de forma aleatorizada a cada uno de los grupos de estudio y se le asignará un código a cada paciente, el cual no será de conocimiento del tratante, con el fin de mantener la confidencialidad y al tratante “ciego” sobre el tratamiento que su paciente reciba. La intervención será la administración de cilostazol junto con aspirina, y el grupo control recibirá aspirina sola. El outcome principal a evaluar será el porcentaje de reestenosis de la extremidad afectada, al año de seguimiento. Todo esto, condicionado a la autorización de participar por parte del paciente quien firmará un consentimiento informado.

El reclutamiento será realizado por cada uno de los tratantes en los respectivos centros hospitalarios, donde se les explicará los riesgos/beneficios de la intervención y en caso de aceptar participar, se les compartirá un correo electrónico para resolver sus potenciales dudas, el cual será manejado por el director del proyecto. El proceso de aleatorización, será mediante aleatorización simple, al momento de ingresar el paciente al estudio, este será inscrito por el tratante, siéndole asignado un número con el cual retirará sus medicamentos. El encargado de asignar un tratamiento a cada número, repartidos de forma equitativa, será el director adjunto. Para evitar la contaminación de la muestra, este no participará en seguimiento ni reclutamiento, sino que sólo en análisis de datos y estará ajeno a saber de que centro viene cada paciente.

Será un estudio de 2 ramas paralelas, en que una recibirá aspirina + placebo y la otra aspirina + cilostazol, el análisis será realizado por intención de tratar. Todos los medicamentos se administrarán sólo una vez al día, con el fin de mantener el ciego y estos serán retirados de forma gratuita por los pacientes en su hospital de tratancia, presentando su código de identificación.

La propuesta de terapia medicamentosa se ofrecerá a los pacientes antes de realizar la cirugía, donde se les educará sobre las terapias futuras que recibirán, explicando las alternativas propuestas, y de sus posibles riesgos/beneficios, junto con un folleto que ayude a resolver dudas. La indicación de cirugía estará determinada por el cirujano vascular especialista que es el tratante del paciente. Se intentará reclutar a todos los pacientes que vayan a ser sometidos a terapia endovascular a causa de su enfermedad arterial femoro-poplitea, salvo que tengan alguna contraindicación de las explicitadas en los criterios de inclusión y exclusión. Durante la angioplastia se realizará una angiografía de entrada, es decir, al partir la cirugía, con el fin de evidenciar que vaso se encuentra más enfermo, así como a través de cuales repermeabiliza a distal, sí es que lo hace. También se realizará una angiografía de salida post cirugía, cuyas

imágenes se guardaran en la base de datos con el número de seguimiento del paciente para realizar las mediciones respectivas, es decir el diámetro en diferentes segmentos.

El seguimiento de los pacientes será realizado al día 1, el cual corresponde al primer día post operatorio, este será realizado por el tratante y corresponderá a un seguimiento clínico. El día 21 se realizará el segundo seguimiento, en cual se evaluarán los pulsos y sintomatología del paciente posterior al procedimiento, también se solicitará los exámenes necesarios para los siguientes controles. En el mes 6 se realizará un seguimiento nuevamente clínico del paciente, seguido posteriormente de una encuesta telefónica de calidad de vida, mediante el cuestionario SF-36, la que será realizada por alumnos y ayudantes del proyecto. Finalmente, a los 12 meses se realizará un seguimiento con estudio imagenológico, el cual consiste en un AngioTAC de extremidades inferiores para evaluar la cantidad de pacientes y la severidad de la reestenosis, medido en porcentaje.

Quedará a criterio del tratante, la necesidad de agregar exámenes, controles o algún tipo de procedimiento durante el tiempo de realización del estudio. Estos deberán quedar consignados en la ficha clínica, así como de los resultados arrojados de ellos, para el posterior análisis e interpretación.

El outcome primario a evaluar será la cantidad de pacientes que presenta reestenosis del vaso afectado, definido como la estenosis >50% del lumen arterial medido post revascularización, mediante medición con AngioTAC de extremidades inferiores, al año de seguimiento. El outcome principal corresponde a la principal complicación de los pacientes sometidos a este tipo de intervención, además de constituir el objetivo principal a medir en otros estudios similares. Así mismo, permite objetivar de forma cuantitativa el grado de reestenosis y correlacionarlo con el impacto en la sintomatología del paciente. Los outcomes secundarios serán tres, el primero es mortalidad o evento cardiovascular mayor, el cual corresponde al fallecimiento, presencia de infarto cardíaco o accidente cerebrovascular de tipo isquémico durante el año de seguimiento. El segundo será, calidad de vida, la que se medirá mediante la aplicación del cuestionario SF-36, validado en población adulta chilena por la superintendencia de salud, que se realizará a los 6 y 12 meses de forma telefónica por tres colaboradores del estudio. Finalmente, el tercer outcome evaluará la presencia de complicaciones, en particular, la presencia de sangrado, lo que constituye el principal riesgo de este tipo de fármacos antiagregantes plaquetarios.

Se trabajará los datos en paralelo con el reclutamiento y seguimiento de los pacientes. Una vez realizado el primer control de seguimiento y que este sea registrado en la ficha clínica, se comenzará la tabulación de las variables de interés recogidas de esa atención. El análisis propiamente tal comenzará una vez que se haya reclutado a todos los pacientes y hayan completado, por lo menos su primer control, ya que con todos los datos de por lo menos el primer control se puede empezar a manejar variables como porcentaje de reexpansión, complicaciones tempranas, entre otros.

Considerando la cantidad de pacientes que se operan de esta patología anualmente en centros de alta complejidad, con una prevalencia estimada de 10% de enfermedad arterial oclusiva, se espera

recolectar una muestra de aproximadamente de 500 pacientes. Estudios similares han demostrado una reducción de un 20% de la reestenosis, esperando nosotros demostrar algo similar, se logra cumplir con el mínimo tamaño muestral necesario de aproximadamente 180 pacientes por grupo.

Dentro del análisis estadístico, este se realizará por intención de tratar, es decir se incluirá a todos los pacientes que lleguen a ser enrolados y medirá el grado de reestenosis, medido en porcentaje y la cantidad de pacientes que lleguen a presentarla. La mortalidad se medirá en tasas brutas, independiente de la causa de muerte.

En caso de que algún paciente presente una complicación secundaria a los fármacos o algún evento por el cual deba cesar el consumo de estos, se discontinuara su administración y será incluido en el análisis hasta el momento del evento.

### **Criterios de inclusión**

1. > 18 años
2. Estenosis demostrada por angioTAC o angiografía
3. Isquemia crítica
4. Estado mental conservado
5. Centros de alta complejidad que posean cirujanos vasculares acreditados

### **Criterios de exclusión**

6. Uso de prótesis vasculares
7. Antecedente de by pass
8. Uso de anticoagulantes
9. Ausencia de red de apoyo
10. Isquemia aguda
11. Embarazadas
12. Alto riesgo de sangrado (trombofilia, ACV hemorrágico en los últimos 5 años o antecedente de malformaciones vasculares)

## **1. ANÁLISIS DE LAS IMPLICANCIAS ÉTICAS**

## **2. ANÁLISIS DE RIESGO-BENEFICIO**

El principal riesgo de la intervención con doble antiagregación plaquetaria, lo constituya el mayor riesgo teórico de sangrado, que estos pacientes podrían tener. Actualmente, no existe evidencia concluyente, que con el uso de doble antiagregación se produzcan mayor cantidad de episodios de sangrado mayor (caída hemoglobina de más de 3 puntos, anemia sintomática, necesidad de hospitalización por sangrado o necesidad de transfusión). Sin embargo, conscientes de este potencial riesgo, se decide excluir a aquellas poblaciones de riesgo, como lo son embarazadas, pacientes con trombofilia o aquellos con antecedentes de accidente cerebro vascular hemorrágico.

Tampoco podrán participar del estudio aquellas personas con insuficiencia cardiaca, dado su mayor riesgo, secundario al uso de cilostazol.

Dentro de los potenciales beneficios que se podrían ver en estos pacientes, es la disminución de la reestenosis post-angioplastia, lo que pudiese tener efectos en mortalidad, calidad de vida, necesidad de amputación y otros.

Por lo tanto, en vista y considerando los posibles riesgos y resguardos tomados, impresiona ser posible obtener un beneficio mayor al riesgo asumido de administrar la terapia.

## **1. RESGUARDO DE LA CONFIDENCIALIDAD**

Los sujetos que serán reclutados contarán con un código de identificación que asegura su anonimato, la cual se mantendrá durante todo el estudio. Los participantes firmaron el consentimiento informado al momento de ser incluidos en el estudio, documento en el cual se hace referencia explícita a la voluntad de participar en futuros estudios con los datos ya obtenidos.

El investigador responsable y los coinvestigadores del estudio deben estar en conocimiento y leer el documento y recomendaciones que serán presentados por los comités de los centros respectivos, así como ser capacitados en buenas prácticas clínicas. Dicha capacitación se gestionará mediante el contrato de un curso de buenas prácticas clínicas en investigación en institución acreditada (UDD), modalidad online (8.5 horas), el cual deberá ser completado por todos los participantes en el proceso ya sea de investigación o recolección y manipulación de datos.

## **3. CONSENTIMIENTO/ASENTIMIENTO INFORMADO**

Este estudio seguirá los principios de la Declaración de Helsinki y todos los pacientes darán su consentimiento informado por escrito antes de ingresar al estudio.





## 1. **RESULTADOS, IMPLEMENTACIÓN Y DIFUSIÓN**

### 1. **IMPLEMENTACIÓN DEL(LOS) PRODUCTO(S) ESPERADO(S)**

#### 1. **RESULTADOS Y/O PRODUCTOS ESPERADOS**

<b>Nombre del resultado/producto</b>	<b>Ingresar una breve descripción del resultado/producto</b>
Publicación científica	Aportará evidencia científica relevante sobre el uso de antiagregación plaquetaria en este tipo de pacientes.
Aporte de un nuevo tratamiento	Eventualmente sí los resultados favorecen a la nueva intervención, permitirá establecer evidencia sólida que apoye el tratamiento dual, en este tipo de pacientes sometidos a intervenciones endovasculares
Guías clínicas	Aporte en el desarrollo de nuevas guías clínicas y recomendaciones en el campo de la cirugía vascular

### 2. **IMPLEMENTACIÓN DE EL(LOS) RESULTADOS O PRODUCTO(S) ESPERADO(S)**

Mediante este estudio, se espera demostrar la efectividad de la doble antiagregación plaquetaria para prevenir la reestenosis en pacientes que hayan sido revascularizados vía endovascular, y de manera secundaria mejorar calidad de vida y mortalidad, sin un impacto en los efectos adversos propios de la antiagregación, principalmente sangrado. La implementación del nuevo tratamiento será en primer lugar, con todos los participantes del estudio, la que será entregada sin costo para ellos. Posteriormente se buscará su implementación en aquellos centros de salud pública, Para esto, se gestionará mediante la CENABAST la compra de los medicamentos antiagregantes, los que serán distribuidos a centros de atención terciaria, es decir aquellos donde se suele atender a este tipo de pacientes.

La publicación científica, que será el resultado del trabajo de los dos años, será entregada en primer lugar a los diferentes centros colaboradores, para obtener sus impresiones y sugerencias, para posteriormente ser enviada a revistas nacionales como la Revista chilena de Cirugía y otras internacionales de mayor impacto científico.

Finalmente, se espera mantener una línea de trabajo que permita el desarrollo y avance de nuevas terapias y tratamientos en el campo de la cirugía vascular, así como dar paso a guías clínicas, con recomendaciones al respecto del manejo de los enfermos con enfermedad arterial oclusiva, e incluso formar parte de las actualizaciones de las guías clínicas de mayor peso actual, como el TASC.

## 2. ACTIVIDADES DE DIFUSIÓN

### 2. Presentación en congresos y simposios de cirugía vascular.

A modo local, el trabajo será presentado en el congreso chileno e internacional de cirugía, que se lleva a cabo todos los años, en su seccional de cirugía vascular. Asimismo, se aceptarán invitaciones a participar de mesas redondas y/o simposios que hablen respecto al tema, a fin de difundir los resultados de esta terapia.

A nivel internacional, el trabajo será enviado a dos congresos de forma específica, el primero el congreso Latinoamericano de cirugía vascular y angiología, y también al congreso de la Sociedad Europea de Cirugía Vascular

### 3. La publicación científica será enviada a la Revista Chilena de Cirugía, como medio de difusión nacional y a otras revistas internacional con mayor impacto como “angiology” o la Revista española de cirugía vascular.

## 1. CAPACIDAD DE GESTIÓN Y ASOCIATIVIDAD

- **CAPACIDAD DE GESTIÓN**

NOMBRE	INSTITUCIÓN	PROFESIÓN	CARGO EN EL PROYECTO	Funciones y Capacidades Críticas que aportará al proyecto	Dedicación Mensual (HH/mes)	\$/HH
Benjamín Ortiz	HCUCH	Cirujano	Director e investigador	Dirección del proyecto y supervisión de	30	5000

				actividades técnicas y financieras		
Daniel Gonzaga	HCUCH	Cirujano	Director alterno e investigador	Apoyo en la dirección del proyecto y supervisión del equipo.	30	4000
Alejandro Campos	HCUCH	Cirujano vascular	Colaborador	Encargado de evaluación de pacientes, análisis y reporte de resultados.	15	3000
Gabriel Cassorla	HSDR	Cirujano vascular	Colaborador	Encargado de evaluación de pacientes, análisis y reporte de resultados.	15	3000
Renato Mertens	HCUC	Cirujano vascular	Colaborador	Encargado de evaluación de pacientes, análisis y	15	3000

				reporte de resultados.		
Jorge Vergara	HBLT	Cirujano Vascularr	Colaborador	Encargado de evaluación de pacientes, análisis y reporte de resultados.	15	3000
Carlos Ibáñez	HDS	Cirujano vascular	Colaborador	Encargado de evaluación de pacientes, análisis y reporte de resultados.	15	3000
Juan Uribe	HSBA	Cirujano vascular	Colaborador	Encargado de evaluación de pacientes, análisis y reporte de resultados.	15	3000
			<b>ADMINISTRA</b>			
Marcela Paredes	HCUCH	Enfermera	Toma de examen	Toma de EVNI y contacto de pacientes	10	2000

Eduardo Villa	HCUCH	Residente de cirugía	Encuestador	Encuesta de calidad de vida y tabulación de datos	10	1000
Juan Jose Parada	PUC	Residente de cirugía	Encuestador	Encuesta de calidad de vida y tabulación de datos	10	1000
Isidora Quintana	PUC	Estudiante medicina	Encuestador	Encuesta de calidad de vida	10	1000

Porcentaje de Dedicación mensual en otros Proyectos				
CARGO EN EL PROYECTO	NOMBRE	2022	2023	2024
Director	Benjamín Ortiz	20	20	10
Director Alterno	Daniel Gonzaga	20	20	10
Colaborador	Alejandro Campos	10	10	10
Colaborador	Gabriel Cassorla	20	10	10
Colaborador	Renato Mertens	20	20	10
Colaborador	Juan Marin	10	10	10
Colaborador	Carlos Ibañez	10	10	10
Colaborador	Jorge Vergara	10	10	10

- ANTECEDENTES CURRICULARES DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE	INSTITUCIÓN	CARGO EN EL PROYECTO	Antecedentes curriculares
Benjamín Ortiz	HCUCH	Director e investigador	Medicina Pontificia Universidad Católica Cirugía general Universidad de Chile Diplomada anatomía humana Diplomado Medicina Basada en Evidencia
Daniel Gonzaga	HCUCH	Director alterno e investigador	Medicina Universidad de Guayaquil Cirugía general Universidad de Chile Diplomado Medicina Basada en Evidencia
Alejandro Campos	HCUCH	Entidad colaboradora	Medicina Universidad de Chile Cirugía General Universidad de Chile Cirugía Vascul ar Universidad de Chile
Mauricio Turu	HLF	Entidad colaboradora	Medicina Universidad de Santiago de Chile Cirugía General Universidad de Santiago de Chile Cirugía Vascul ar Universidad de Chile
Gabriel Cassorla	HSDR	Entidad colaboradora	Medicina Universidad de Chile Cirugía General Universidad de Chile Cirugía Vascul ar Pontificia Universidad Católica
Renato Mertens	HCUC	Entidad colaboradora	Medicina Universidad de Chile

			Cirugía General Pontificia Universidad Católica Cirugía Vasculat Pontificia Universidad Católica
Jorge Vergara	HBLT	Entidad colaboradora	Medicina Universidad de Chile Cirugía General Universidad de Chile Cirugía Vasculat Universidad de Chile
Carlos Ibáñez	HDS	Entidad colaboradora	Medicina Universidad de Chile Cirugía General Universidad de Chile Cirugía Vasculat Universidad de Chile
Juan Uribe	HSBA	Entidad colaboradora	Medicina Universidad de Chile Cirugía General Universidad de Chile Cirugía Vasculat Universidad de Chile

- **PARTICIPACION DE INVESTIGADORES EN FORMACIÓN**

Este proyecto cuenta con la participación de dos investigadores en formación, el primero residente del programa de cirugía, con interés en el campo de la investigación, el segundo un estudiante de medicina de VI año. Ambos apoyarán en la recolección y tabulación de datos, dentro de lo que sus capacidades permitan.

Al estar ambos aún en proceso de formación, sus actividades serán supervisadas por el director y director alterno del proyecto, quienes los apoyarán en sus dudas y revisarán que los datos recopilados sean fidedignos y registrados de forma correcta.

- **ASOCIATIVIDAD**

En primer lugar, corresponderá a un esfuerzo multicéntrico de diversos hospitales de alta complejidad de la región metropolitana para abordar esta problemática, lo que permitirá un

esfuerzo conjunto y colaborativo entre estos para realizar dicha investigación. Esto permitirá abrir canales y nuevas alianzas en futuras investigaciones o apoyo clínico entre las instituciones.

En segundo lugar, todos los centros listados mantienen alianzas con la Pontificia Universidad Católica o la Universidad de Chile, que corresponden a los dos principales centros universitarios de educación superior del país, quienes también llevan la vanguardia en investigación y desarrollo en el ámbito de la medicina. Es por esto, que el trabajo conjunto entre ambos centros permitirá también la difusión de la investigación e implementación de los resultados. Cada centro entregará su apoyo así como compromiso de participación, a través de una carta de apoyo firmada por el director del hospital, como por el director del departamento de cirugía vascular de dicho centro.



## **Bibliografía**

- Córdova-Aitken Gregory F., Mas-caró-Martínez Joaquín A.. Prevalencia de enfermedad arterial oclusiva crónica de extremidades inferiores en pacientes de alto riesgo cardiovascular pertenecientes a un centro de atención primaria mediante el uso del índice tobillo-brazo. Rev. cir 2021 Jun 23, 293-300.
- Aboyans, Victor, et al. *Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS)*
- Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation* 2004; 110(6): 738–743.
- Ministerio de salud Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. 2017.
- Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg.* 2015;61:2s–41.
- Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2009;301:1909–19.
- Doggrell SA. Sarpogrelate: cardiovascular and renal clinical potential. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004;13:865–74.
- Kim TE, Kim JR, Jung JA, Kim MJ, Lee SY, Ko JW, et al. Pharmacokinetics of a new once-daily controlled-release sarpogrelate hydrochloride compared with immediate-release formulation and the effect of food. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39:192–5.
- Rogers JH, Laird JR. Overview of new technologies for lower extremity revascularization. *Circulation.* 2007;116:2072–85.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(Suppl 1):S1–75.
- Soga Y, Yokoi H, Kawasaki T, et al. Efficacy of cilostazol after endovascular therapy for femoropopliteal artery disease in patients with intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:48–53.

- Soga Y, Hamasaki T, Eda Hiro R, Iida O, Inoue N, Suzuki K, Yokoi Y, Kawasaki D, Zen K, Urasawa K, Aodo K; STOP-IC investigators. Sustained Effectiveness of Cilostazol After Endovascular Treatment of Femoropopliteal Lesions: Midterm Follow-up From the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol (STOP-IC) Study. *J Endovasc Ther.* 2018 Jun;25(3):306-312.
- Robertson L, Ghouri MA, Kovacs F. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;2012(8):CD002071. doi: 10.1002/14651858.CD002071.pub3. PMID: 22895926; PMCID: PMC7066628.
- Brown T, Forster RB, Cleanthis M, Mikhailidis DP, Stansby G, Stewart M. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jun 30;6(6):CD003748
- Soga Y, Shintani Y, Hamasaki T, Tomoi Y, Takaoka J, Suematsu N, Yokoi H, Ando K; ESPALIER Investigators. Effectiveness of sarpogrelate after endovascular treatment for femoropopliteal artery disease: ESPALIER study. *Cardiovasc Interv Ther.* 2017 Oct;32(4):325-332.
- Ipema J, Welling RHA, Bakker OJ, Bokkers RPH, de Vries JPM, Ünlü Ç. Short-Term Clinical Outcomes of Single Versus Dual Antiplatelet Therapy after Infrainguinal Endovascular Treatment for Peripheral Arterial Disease. *J Clin Med.* 2020 Oct 30;9(11):3515.