

## Artículo original

## Evolución de pacientes tratados con armazones coronarios bioabsorbibles liberadores de everolimus tras su disolución completa



Jens Wiebe<sup>a,b,\*</sup>, Petra Hoppmann<sup>c</sup>, Salvatore Cassese<sup>a</sup>, Tobias Rheude<sup>a</sup>, Roisin Colleran<sup>a</sup>, Constantin Kuna<sup>a</sup>, Himanshu Rai<sup>a</sup>, Michael Valeskini<sup>a</sup>, Tareq Ibrahim<sup>c</sup>, Michael Joner<sup>a,b</sup>, Heribert Schunkert<sup>a,b</sup>, Karl-Ludwig Laugwitz<sup>b,c</sup>, Adnan Kastrati<sup>a,b</sup> y Robert A. Byrne<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Deutsches Herzzentrum München, Department of Cardiology, Technische Universität München, Múnich, Alemania

<sup>b</sup> DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Munich Heart Alliance, Múnich, Alemania

<sup>c</sup> I. med. Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Múnich, Alemania

<sup>d</sup> Mater Private Hospital, Department of Cardiology, Dublín, Irlanda

<sup>e</sup> Royal College of Surgeons, Dublín, Irlanda

## Historia del artículo:

Recibido el 29 de marzo de 2020

Aceptado el 29 de junio de 2020

On-line el 16 de octubre de 2020

## Palabras clave:

Armazón bioabsorbible

Síndrome coronario agudo

Síndrome coronario agudo sin elevación del

segmento ST

Angina estable

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Falta información acerca de los resultados a largo plazo de los pacientes no seleccionados tratados con implante de armazones vasculares bioabsorbibles (AVB), especialmente del periodo posterior a su disolución completa. Se analizaron los resultados a 5 años en pacientes tratados con AVB en la práctica habitual.

**Métodos:** Se estudió a los pacientes consecutivos tratados con implante de AVB liberadores de everolimus en la práctica clínica habitual de 2 centros de gran volumen en Alemania. El seguimiento clínico se realizó a 5 años. Los principales objetivos primarios de interés fueron el compuesto de muerte, infarto de miocardio y revascularización de la lesión diana, así como trombosis definitiva de los andamiajes.

**Resultados:** Se incluyó a un total de 419 pacientes (media de edad, 66,6 ± 10,9 años; el 31,5% diabéticos), el 38,9% de ellos con un síndrome coronario agudo. De las 527 lesiones tratadas, el 49,0% se clasificó como complejas y el 13,1% eran lesiones en bifurcación. A los 5 años, la variable clínica compuesta se produjo en el 33,1% de los pacientes y la trombosis definitiva del armazón, en el 4,7%. La mayoría de las trombosis definitivas de los armazones tuvieron lugar en los 2 años posteriores al implante del AVB.

**Conclusiones:** En los pacientes tratados con implantes de AVB en la práctica clínica habitual, las tasas de eventos adversos clínicos a los 5 años fueron altas e incluyeron una incidencia considerable de trombosis del armazón.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Outcomes after complete dissolution of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds implanted during routine practice

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Long-term outcomes of unselected patients treated with bioresorbable vascular scaffold (BVS) implantation are lacking, especially for the period after complete dissolution of the BVS. This study sought to evaluate 5-year outcomes in patients treated with BVS in routine practice.

**Methods:** Consecutive patients who underwent implantation of everolimus-eluting BVS during routine clinical practice at 2 high-volume centres in Germany were studied. The patients were followed-up for up to 5 years. The primary endpoints of interest were the composite of death, myocardial infarction and target lesion revascularization, as well as definite scaffold thrombosis.

**Results:** A total of 419 patients (mean age 66.6 ± 10.9 years; 31.5% had diabetes) were included, of whom 38.9% presented with an acute coronary syndrome. Of the 527 lesions treated, 49.0% were classified as complex and 13.1% were bifurcation lesions. At 5 years, the composite clinical endpoint occurred in 33.1% of patients and definite scaffold thrombosis occurred in 4.7%. Most definite scaffold thrombosis occurred within 2 years after BVS implantation.

**Conclusions:** In patients treated with BVS implantation in routine clinical practice the rates of adverse clinical events at 5 years were high, including a considerable incidence of scaffold thrombosis.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Keywords:

Bioresorbable scaffolds

Acute coronary syndrome

ST-segment elevation acute coronary

syndrome

Stable angina

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.11.019>

\* Autor para correspondencia: Deutsches Herzzentrum München, Lazarettstrasse, 36, Múnich, Alemania.

Correo electrónico: [wiebe@dhm.mhn.de](mailto:wiebe@dhm.mhn.de) (J. Wiebe).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.041>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Abreviaturas

AVB: armazón vascular bioabsorbible  
 RLD: revascularización de lesión diana  
 SFA: *stent* farmacocactivo

## INTRODUCCIÓN

Los armazones vasculares bioabsorbibles (AVB) se desarrollaron para abordar las limitaciones de la tecnología de *stents* farmacocactivos (SFA) metálicos<sup>1</sup>. Dada la naturaleza autodegradable de la estructura básica del armazón en un plazo de alrededor de 3 años<sup>2</sup>, se planteó la hipótesis de que podría atenuarse el riesgo de eventos adversos tardíos que se observa con los SFA convencionales<sup>3</sup>. Otras ventajas adicionales propuestas de los AVB respecto a los SFA metálicos fueron el agrandamiento tardío de la luz y el restablecimiento de la vasomoción en el vaso en el que se implanta el *stent*<sup>4</sup>. Aunque los resultados iniciales del tratamiento con AVB en pequeños estudios observacionales en pacientes con lesiones no complejas eran alentadores, los datos posteriores plantearon dudas sobre el resultado del dispositivo. En varios ensayos aleatorizados en los que se comparó un AVB liberador de everolimus (Absorb, Abbott Vascular) con un SFA, se observó una tendencia al aumento de las tasas de trombosis del *stent* en el grupo de AVB a 1 año<sup>5</sup>. Las explicaciones propuestas fueron una selección inadecuada de las lesiones y la técnica de implante<sup>6</sup>. Un metanálisis de datos a más largo plazo de varios ensayos aleatorizados indicó un aumento del riesgo de trombosis del *stent* tras una mediana de seguimiento de 26,6 meses, y un riesgo especialmente elevado a partir de 1 año, observación esta que se ha confirmado en un seguimiento a más largo plazo de los ensayos aleatorizados<sup>7</sup>.

Los resultados observados con los AVB en ensayos controlados y aleatorizados se dan en el contexto de unos criterios de inclusión y exclusión estrictos, que dejan infrarrepresentadas muchas situaciones clínicas y anatómicas. De hecho, la vigilancia poscomercialización de los dispositivos autorizados en los registros clínicos desempeña un papel importante en la evaluación de los dispositivos médicos y la disponibilidad de datos de resultados a largo plazo en pacientes tratados con AVB como parte de la práctica clínica habitual es una importante necesidad insatisfecha. El presente estudio tiene por objetivo abordar esta laguna de conocimiento mediante la evaluación de los resultados clínicos a 5 años, cuando se considera que el AVB se ha disuelto por completo, en pacientes a los que se implantó un AVB en la práctica clínica habitual.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio y selección de los pacientes

El *ISAR Absorb Registry* es un estudio observacional prospectivo y no aleatorizado, llevado a cabo en 2 centros de alto volumen de Alemania. Entre septiembre de 2012 y junio de 2014, se incluyó a los pacientes consecutivos sintomáticos con lesiones *de novo* a los que se implantó un AVB liberador de everolimus. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para la obtención de los datos clínicos en el momento del ingreso hospitalario. Esta investigación se llevó a cabo cumpliendo lo establecido en la Declaración de Helsinki y fue aprobada por el comité de ética local. Anteriormente se ha publicado información detallada sobre el diseño del estudio<sup>8</sup>.

### Procedimientos y medicaciones del estudio

Se llevó a cabo una intervención coronaria percutánea según las recomendaciones en vigor en el momento del implante<sup>9,10</sup>. El AVB (Absorb, Abbott Vascular) tiene una estructura básica de ácido poli-L-láctico y está recubierto de ácido poli-D-L-láctico y everolimus. Se recomendó la predilatación de todas las lesiones y la decisión de realizar la posdilatación se dejó al criterio del médico que realizaba el implante. El éxito de la intervención se definió como una estenosis residual < 30% y un flujo *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) 3. Se administró a todos

los pacientes heparina no fraccionada o bivalirudina periintervención. Se utilizó una dosis de carga de ácido acetilsalicílico y un antagonista del receptor de adenosina-difosfato (ADP), seguido de ácido acetilsalicílico indefinidamente y un mínimo de 12 meses del antagonista del receptor de ADP elegido, en función de la forma de presentación clínica<sup>10</sup>. Para los pacientes tratados con anticoagulación oral concomitante, la pauta de administración y la duración del tratamiento antiagregante plaquetario se prescribieron de manera individualizada a criterio del operador. La duración del tratamiento triple se limitó a 6 meses.

## Seguimiento

Durante la estancia hospitalaria, se realizaron registros de electrocardiograma y análisis de laboratorio diariamente hasta el momento del alta. Se recomendó un seguimiento angiográfico sistemático de todos los pacientes a los 6-8 meses, seguido de un seguimiento clínico adicional por teléfono programado al cabo de 1 y 12 meses y luego una vez al año durante hasta 5 años. El objetivo principal era el compuesto de muerte, infarto de miocardio y revascularización de la lesión diana (RLD) a causa de isquemia. Los objetivos secundarios fueron cada uno de los componentes del objetivo principal y la trombosis definitiva del *stent* según los criterios del *Academic Research Consortium*<sup>11</sup>. Todas las muertes se clasificaron como de causa cardíaca si no había una clara causa no cardiovascular.

## Análisis de coronariografía cuantitativa

Se utilizó un sistema automático de detección de bordes (CMS versión 7.1, Medis Medical Imaging Systems) para un análisis de coronariografía cuantitativa *offline* de las coronariografías índice y de seguimiento. Los parámetros de interés principales fueron el porcentaje de estenosis del diámetro, la reestenosis binaria en el segmento y la pérdida tardía de luz en el *stent*, que se definió como la diferencia entre el diámetro luminal mínimo tras el implante y el diámetro luminal mínimo en la coronariografía de seguimiento. Las lesiones en bifurcación se definieron como las que se producían en una rama importante de una arteria coronaria principal o en una ubicación adyacente a ella.

## Análisis estadístico

Las variables discretas se presentan en forma de número y porcentaje y las variables continuas, como mediana [intervalo intercuartílico] o media  $\pm$  desviación estándar. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para calcular las tasas de eventos. Se calcularon las funciones de incidencia acumulada de los objetivos del estudio distintos de la muerte, con objeto de tener en cuenta los riesgos competitivos. Se utilizó el método de regresión *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* (LASSO), que proporciona el procedimiento «glmnet» del programa informático R para la selección de las variables para el modelo multivariante después de introducir todas las características basales y de la intervención. A continuación, se aplicó un modelo de riesgos proporcionales de Cox tras introducir un término de agrupación para tener en cuenta la frecuente presencia de múltiples lesiones tratadas en el mismo paciente. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Características basales

Durante el periodo de inclusión, se analizó a un total de 419 pacientes, con una media de edad de  $66,6 \pm 10,9$  años. La mayor parte de los pacientes (76,6%) eran varones, el 31,5% tenía antecedentes de diabetes y el 38,9%, un síndrome coronario agudo. En la *tabla 1* se presenta la información detallada sobre las características basales de los pacientes.

### Resultados de la intervención

En total, se trataron 527 lesiones, de las cuales el 49,0% se clasificó como lesiones con una morfología B2/C según los criterios del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* y el 13,1% eran lesiones

**Tabla 1**  
Características basales

	Pacientes n = 419
Edad (años)	66,6 ± 10,9
Varones	321 (76,6)
Índice de masa corporal	27,8 ± 4,8
Diabetes	132 (31,5)
Hipertensión	361 (86,2)
Hipercolesterolemia	281 (67,1)
Tabaquismo actual	90 (21,5)
Tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min	98 (23,8)
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	55,2 ± 9,4
Infarto de miocardio previo	109 (26,0)
Enfermedad multivasa	319 (76,1)
Forma de presentación clínica	
Enfermedad coronaria estable	256 (61,1)
Angina inestable	48 (11,5)
Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST	80 (19,1)
Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	35 (8,4)

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

en bifurcación. Se aplicó predilatación al 97,7% de las lesiones y posdilatación al 71,5%. Se implantó un promedio de  $1,2 \pm 0,4$  AVB por lesión, con una media de longitud de  $26,9 \pm 13,2$  mm. Había solapamiento del AVB en 75 pacientes (17,9%), en 41 de ellos a causa del tratamiento de lesiones largas y en 34 como consecuencia del implante de un AVB adicional a causa de una disección. Se utilizó tomografía de coherencia óptica en un 4,1% de los casos durante el implante. Se alcanzó el éxito de la intervención en el 96,8% de los pacientes. En la [tabla 2](#) se presenta información detallada de las características angiográficas y de la intervención. Se dio el alta a la mayoría de los pacientes (95,5%) en tratamiento con ácido acetilsalicílico y todos los pacientes recibieron un antagonista de los receptores de ADP, mientras que se dio el alta al 14,1% en tratamiento con anticoagulación oral.

## Resultados angiográficos y clínicos

Se dispuso del análisis de coronariografía cuantitativa a los 6-8 meses del 71,0% (374/527) de las lesiones. La pérdida tardía de luz en el *stent* fue de  $0,27 \pm 0,51$  mm y la estenosis del diámetro en el segmento fue del  $27,7 \pm 16,1\%$ . La tasa de reestenosis binaria fue del 8,0%.

La mediana del seguimiento fue de 4,9 años. La tasa de eventos a 5 años del objetivo compuesto formado por muerte, infarto de miocardio y RLD fue del 33,1%, un 14,0% de los pacientes fallecieron, la mortalidad de causa cardíaca fue del 7,5%, el 6,2% sufrió un infarto de miocardio y en el 20,3% se llevó a cabo una RLD. Se trató a 81 pacientes con una RLD; el 81,4% estaban sintomáticos y en el 7,4% había signos de isquemia. Se observó trombosis definitiva del armazón en el 4,7% de los pacientes. Se observó una agrupación de la trombosis definitiva del armazón en los primeros 3 meses tras el implante: de estos 8 casos, en 5 se consideró que la lesión subyacente era compleja, en 3 se realizó una posdilatación y en 1 caso se implantó un AVB de 2,5 mm en la intervención índice de cualificación para el estudio. En el momento de la trombosis del armazón, todos los pacientes excepto 1 estaban recibiendo un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble. En total, se observaron 9 trombosis definitivas del armazón muy tardías, entre 1 y 5 años después del implante. Ninguno de estos pacientes tomaba un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble en el momento del evento clínico. Se exploró a 4 de estos pacientes mediante tomografía de coherencia óptica, que mostró falta de continuidad del armazón con mala aposición de los pivotes (*struts*) en 3 casos, y en 1 de estos casos se observaron signos de reestenosis y un puente tisular posiblemente relacionados con una mala aposición crónica. En 1 paciente se observó un aneurisma en la región del AVB. Se presenta información detallada de los resultados

**Tabla 2**  
Resultados angiográficos y de la intervención

	Lesiones n = 527
<b>Características basales de la lesión</b>	
Morfología de la lesión compleja (B2/C)	258 (49,0)
Lesión en bifurcación	69 (13,1)
Oclusión crónica	7 (1,3)
Diámetro del vaso de referencia (mm)	$2,89 \pm 0,46$
Diámetro luminal mínimo (mm)	$0,91 \pm 0,47$
Estenosis del diámetro (%)	$68,6 \pm 15,3$
Longitud de la lesión (mm)	$15,8 \pm 9,5$
<b>Características de la intervención</b>	
Predilatación	515 (97,7)
Tamaño nominal del balón (mm)	$3,24 \pm 0,46$
Presión máxima del balón (atm)	$15,0 \pm 3,9$
Diámetro máximo del <i>stent</i> (mm)	$3,12 \pm 0,38$
Posdilatación	377 (71,5)
<b>Características de la lesión tras la intervención</b>	
Diámetro luminal mínimo (mm)	$2,60 \pm 0,41$
Estenosis del diámetro (%)	$13,7 \pm 6,5$

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

clínicos en la [tabla 3](#), y en la [figura 1](#) y la [figura 2](#) se muestran las curvas de tiempo hasta el evento. En la [figura 3](#) se presenta un análisis con punto de referencia temporal.

En el análisis multivariante, el sexo femenino (*hazard ratio* [HR] = 0,54; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,33-0,90;  $p = 0,02$ ), la edad más avanzada (+10 años; HR = 1,29; IC95%, 1,04-1,58;  $p = 0,02$ ), el número de lesiones tratadas (HR = 1,40; IC95%, 1,14-1,74;  $p < 0,01$ ) y el solapamiento del AVB (HR = 1,39; IC95%, 1,01-1,91;  $p < 0,05$ ) tenían impacto en el objetivo principal compuesto de muerte, infarto de miocardio y RLD; el sexo femenino tuvo un efecto protector. El único factor independiente predictivo de la RLD fue el número de lesiones tratadas (HR = 1,64; IC95%, 1,22-2,21;  $p < 0,01$ ). En la [tabla 4](#) se presenta información más detallada del análisis multivariante.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se evalúan los resultados clínicos a largo plazo de los pacientes a los que se implantaron AVB sin restricciones en la práctica clínica habitual. Los principales resultados son los siguientes: a) las tasas de eventos clínicos a 5 años fueron considerables a pesar de unos resultados angiográficos generalmente satisfactorios a los 6-8 meses; b) la alta tasa del objetivo combinado (muerte, infarto de miocardio y RLD) a los 5 años se debió en gran parte a una alta tasa de RLD; c) en la frecuencia de los eventos del objetivo principal hubo una significativa influencia de la edad más avanzada, el sexo femenino, el número de lesiones tratadas y el solapamiento del AVB, y d) la alta tasa de trombosis definitiva del armazón observada coincide con lo indicado por otros estudios de AVB.

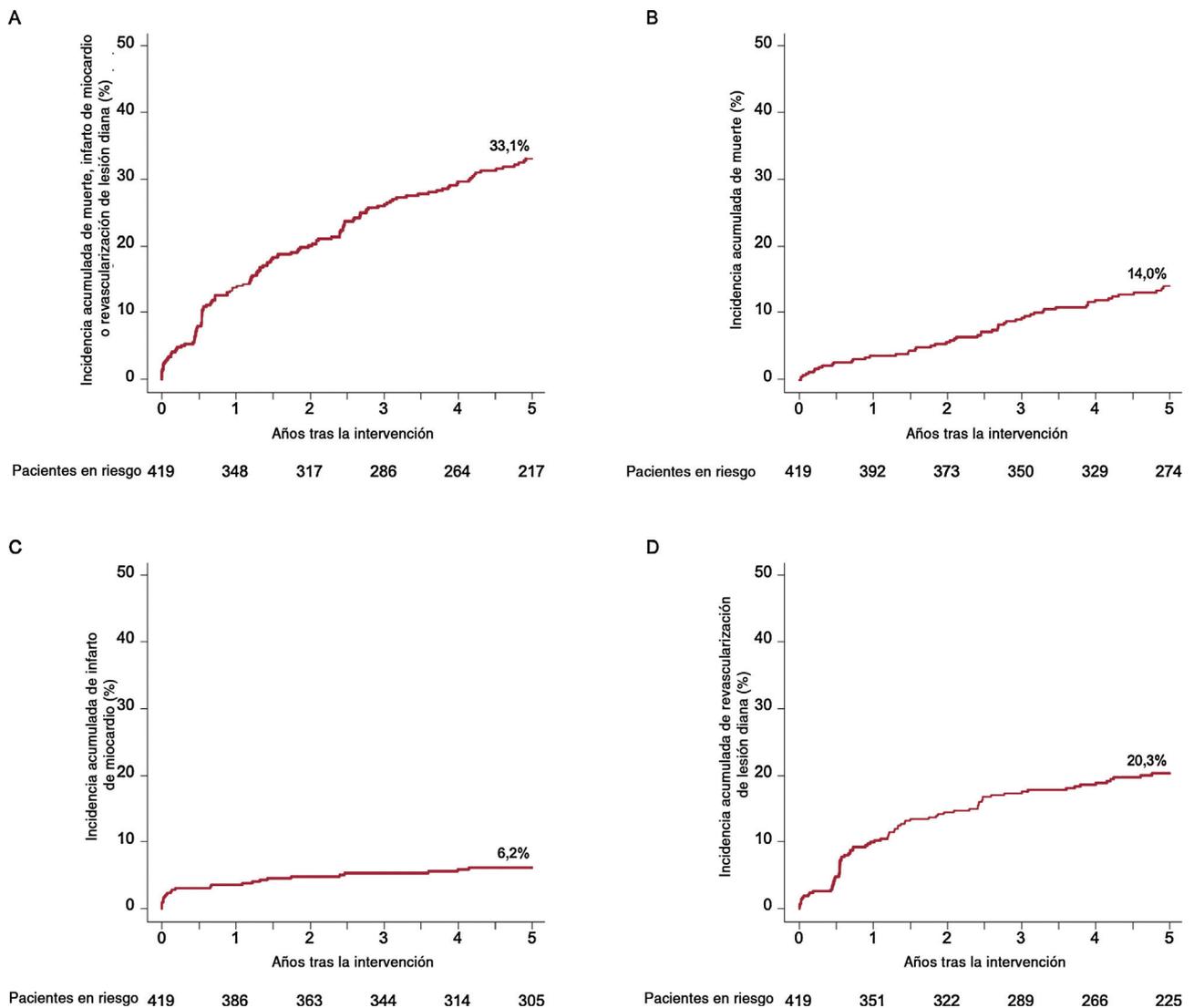
Los AVB se diseñaron para reducir el riesgo inherente de complicaciones tardías y muy tardías que el implante de un *stent* convencional implica. Después de una asistencia mecánica transitoria del vaso sanguíneo, el proceso de degradación del armazón dura aproximadamente 36 meses hasta que el AVB se ha disuelto por completo<sup>2</sup>. Se preveía que el beneficio aportado por los AVB respecto a los SFA se apreciaría durante o después de la reabsorción completa del dispositivo. Los resultados iniciales de un pequeño estudio no aleatorizado, llevado a cabo principalmente en lesiones sencillas, eran prometedores. Las tasas de eventos clínicos fueron bajas y se observaron efectos favorables, como el agrandamiento luminal tardío y el restablecimiento de la vasomoción, a 5 años<sup>12,13</sup>. Sin embargo, estos resultados favorables no se reprodujeron en ensayos aleatorizados a gran escala y tampoco se reflejan en los resultados del análisis del presente estudio. Los

**Tabla 3**  
Resultados clínicos hasta 5 años presentados mediante estimaciones de Kaplan-Meier

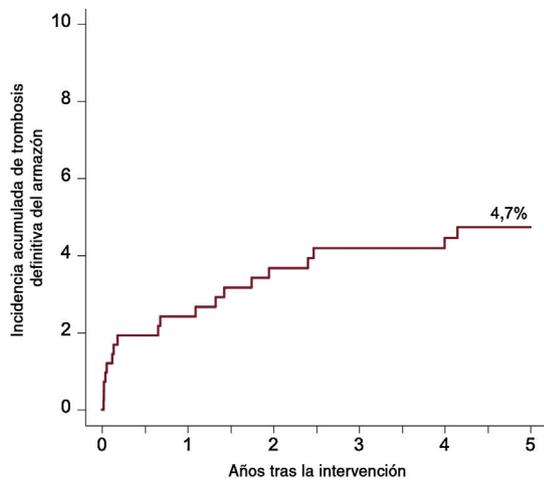
n = 419	Pacientes				
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Muerte por cualquier causa	3,6	5,6	9,5	11,9	14,0
Muerte de causa cardíaca	2,2	2,9	5,1	5,9	7,5
Infarto de miocardio	3,6	4,9	5,4	5,9	6,2
Muerte o infarto de miocardio	6,5	9,5	13,6	16,0	18,4
Trombosis del <i>stent</i> definitiva	2,4	3,7	4,2	4,4	4,7
Revascularización de lesión diana	9,9	14,4	17,2	18,8	20,3
Combinación de muerte, infarto de miocardio y revascularización de lesión diana	14,0	20,0	26,5	29,6	33,1

desalentadores resultados generales de los estudios aleatorizados han conducido también a inquietudes importantes respecto a la seguridad de los AVB, por lo que finalmente este AVB investigado se retiró del mercado. En consecuencia, el uso de cualquier tecnología de AVB en la práctica clínica ha recibido una recomendación de clase III, lo cual significa que los AVB no deben usarse fuera del ámbito de los estudios clínicos<sup>14</sup>. Aunque el diseño y la composición de otros tipos de AVB

tienen diferencias sustanciales, el conjunto de la evidencia existente respecto a estos otros tipos de AVB es muy mala, lo cual respalda esta recomendación y resalta la necesidad desesperada de nuevos estudios. No obstante, los datos de los estudios de seguimiento clínico a largo plazo, incluido el nuestro, continúan siendo importantes para captar información sobre la eficacia clínica durante y después del proceso de disolución.

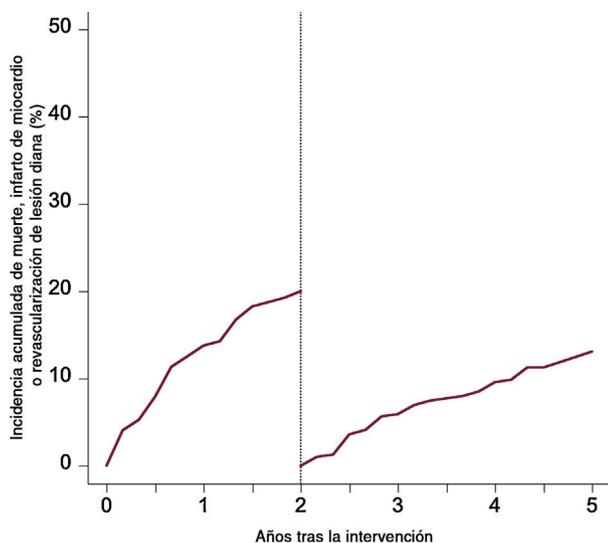


**Figura 1.** Curvas de tiempo transcurrido hasta el evento que muestran la incidencia acumulada a 5 años de eventos del objetivo principal compuesto de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio y revascularización de lesión diana (A), de la muerte por cualquier causa (B), del infarto de miocardio (C) y de la revascularización de lesión diana (D).



Pacientes en riesgo 419 390 364 348 318 309

**Figura 2.** Curvas de tiempo transcurrido hasta el evento que muestran la incidencia acumulada a 5 años de eventos de trombosis del armazón.



**Figura 3.** Análisis *landmark* de las curvas de tiempo transcurrido hasta el evento después de 2 años, para la incidencia acumulada de eventos del objetivo principal compuesto de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio y revascularización de lesión diana.

**Tabla 4**

Análisis multivariante de los factores predictivos del objetivo principal compuesto y de la revascularización de la lesión diana

Compuesto de muerte, IM y RLD			Revascularización de la lesión diana		
Variable	HR (IC95%)	p	Variable	HR (IC95%)	p
Edad (+10 años)	1,29 (1,04-1,58)	0,02	Sexo	0,62 (0,34-1,15)	0,13
Sexo femenino	0,54 (0,33-0,90)	0,02	Índice de masa corporal (+5 puntos)	1,17 (0,89-1,54)	0,27
Diabetes	1,28 (0,90-1,83)	0,18	Fracción de eyección (-10%)	1,10 (0,87-1,39)	0,42
Hipertensión	1,47 (0,72-2,99)	0,29	Tasa de filtrado glomerular (-30 ml/min)	0,96 (0,75-1,22)	0,72
Tabaquismo	1,17 (0,77-1,79)	0,46	Número de lesiones (+1)	1,64 (1,22-2,21)	< 0,01
Número de lesiones (+1)	1,40 (1,14-1,74)	< 0,01	Morfología de lesión compleja*	1,37 (0,83-2,26)	0,22
Solapamiento	1,39 (1,01-1,91)	< 0,05	Oclusión total crónica	1,70 (0,55-5,22)	0,36
			Tamaño nominal del balón (+0,5 mm)	0,85 (0,68-1,07)	0,16
			Presión máxima del balón (+5 atm)	0,91 (0,71-1,16)	0,43
			Longitud total del AVB (+10 mm)	1,16 (0,96-1,41)	0,12
			Solapamiento	1,25 (0,76-2,04)	0,38

AVB: armazón vascular bioabsorbible; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio; RLD: revascularización de la lesión diana.

\* Definidas como lesiones de los tipos B2 y C según la clasificación del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association*.

En nuestro estudio, la tasa general de eventos adversos cardiacos mayores durante el seguimiento fue superior a lo que sería de prever según lo indicado por la comparación con bases de datos de pacientes tratados con SFA convencionales. De hecho, un análisis reciente de pacientes incluidos en 2 ensayos clínicos de la práctica clínica real realizados en los mismos centros que participaron en el presente análisis puso de manifiesto unas tasas totales de un objetivo compuesto similar orientado al paciente de alrededor del 28% a los 5 años, en comparación con el 33,1% del presente estudio<sup>15</sup>. Además, en el examen de cada uno de los componentes del objetivo compuesto, podrían hacerse 2 observaciones. En primer lugar, la tasa de eventos se debió principalmente a la RLD. Tiene interés señalar que, contrariamente a lo que se esperaba de esta técnica, la tasa de RLD continuó aumentando después del primer año y aumentó al doble, hasta alrededor de un 20% entre los 12 y los 60 meses. Al mismo tiempo, a más de 2/3 pacientes se les realizó una coronariografía de seguimiento a los 6-8 meses, y esto aumentó la tasa de RLD en comparación con la indicada por el seguimiento clínico solo<sup>16</sup>. En segundo lugar, al aumentar la duración del seguimiento, la mortalidad constituye una proporción comparativamente mayor del total de eventos, y ello puede reflejar el riesgo total basal de los pacientes analizados. No obstante, la mortalidad a 5 años del 14,0% es comparable a la observada con los actuales *stents* metálicos liberadores de everolimus (14,8%) o los *stents* liberadores de sirolimus (14,7%) empleados en una cohorte de características similares<sup>15</sup>.

Por lo que se refiere a los resultados tardíos de seguridad con el AVB, en el ensayo ABSORB II se incluyó a un total de 501 pacientes aleatorizados (en relación 1:1) al tratamiento con un AVB o un SFA liberador de everolimus. No se alcanzó ninguno de los 2 objetivos principales (reactividad vasomotora superior y agrandamiento tardío de la luz no inferior al cabo de 3 años en el grupo de AVB)<sup>17</sup>. Además, la tasa de trombosis definitiva del armazón después de 4 años fue del 2,6% en el grupo de AVB (en comparación con el 0,0% en el grupo de SFA), sin que hubiera nuevos aumentos significativos entre los 3 y los 4 años<sup>18</sup>.

Hasta la fecha, el estudio aleatorizado más amplio con seguimiento de 5 años es el ensayo ABSORB III, en el que se aleatorizó a un total de 2.008 pacientes (2:1) al tratamiento con el AVB Absorb o con un SFA liberador de everolimus. Aunque se alcanzó el objetivo principal de no inferioridad del AVB por lo que respecta al fracaso de la lesión tratada (que incluía muerte de causa cardiaca, infarto de miocardio del vaso diana y RLD a causa de isquemia) al cabo de 1 año<sup>19</sup>, las tasas de eventos clínicos mostraron una divergencia significativa entre los grupos de tratamiento durante el seguimiento a más largo plazo, con mayores tasas de eventos en el grupo de AVB, sobre todo por lo que respecta a la trombosis del armazón (el 2,5 frente al 1,1%;  $p = 0,03$ )<sup>20</sup>. Un reciente metanálisis basado en datos de cada paciente individual ha incluido los resultados a 5 años de 4 ensayos y ha evaluado a un total de 2.164 pacientes tratados con un AVB y 1.225 pacientes con SFA. En el seguimiento a 5 años, el fracaso de la lesión tratada fue más frecuente con el AVB que con el SFA (el 14,9 frente al 11,6%; HR = 1,26; IC95%, 1,03-1,54;  $p = 0,03$ ) y la tasa de trombosis definitiva del armazón/*stent* fue significativamente mayor con el AVB que con el SFA (el 2,3 frente al 0,7%; HR = 3,14; IC95%, 1,48-6,64;  $p = 0,003$ )<sup>21</sup>. Los datos de seguimiento clínico con los AVB de más de 3 o 4 años son

escasos. Hasta donde nosotros sabemos, este registro del uso de AVB sin restricciones es hasta la fecha el más amplio con resultados a 5 años.

La observación de una alta tasa de trombosis del dispositivo en el presente registro coincide con los resultados de otros estudios, con una acumulación de eventos en los primeros 2 años y una tasa de trombosis relativamente estable entre los 2 y los 5 años. Esto se observó también en el metanálisis antes mencionado y podría ser la expresión de la disolución completa en ese plazo<sup>21</sup>. La alta incidencia general de trombosis del AVB puede explicarse por la interrelación de varios factores distintos. En primer lugar, los pivotes más gruesos del *stent* y el menor grado de ganancia aguda observada con el AVB en comparación con el SFA crean un entorno que predispone a un mayor riesgo de fracaso del dispositivo<sup>22–24</sup>. Además, relacionado con estos factores, es probable que un despliegue deficiente del dispositivo contribuya también a ello<sup>25</sup>. En el presente estudio, la tasa de predilatación de la lesión fue grande (97,7%), aunque la posdilatación se aplicó en una menor proporción de las lesiones (71,5%). Por otra parte, los estudios preclínicos en los que se ha investigado la reendotelización tras el implante de un AVB en arterias ilíacas de conejos sanos han mostrado un retraso en la cicatrización arterial en comparación con lo observado con los SFA de pivotes delgados<sup>22</sup>.

En segundo lugar, ha aparecido evidencia de que el curso clínico en la fase de degradación tardía del armazón es en cierto grado impredecible y no tan benigno como se había propuesto. Se han publicado presentaciones de casos que indican que puede producirse una degradación del armazón con prolapsos de los pivotes hacia la luz del vaso en una fase tardía después del tratamiento y que esto podría desencadenar una trombosis tardía del dispositivo<sup>26</sup>. Esta falta de continuidad del armazón con mala aposición se observó también en nuestro estudio y en otro registro en el que se examinaron los resultados de la tomografía de coherencia óptica en casos de fracaso del dispositivo<sup>27</sup>. Estas partículas del AVB prolapsadas o sus productos de degradación podrían formar también el nido para la trombosis del AVB. De hecho, los pivotes del AVB parecen tener una capacidad trombogénica inherente superior a la de los SFA de pivotes delgados contemporáneos<sup>22</sup>. Además, no parece que la imagenología invasiva de vigilancia durante el seguimiento identifique a los pacientes con riesgo de una posterior oclusión trombótica<sup>28</sup>.

En tercer lugar, se ha descrito la aparición tardía de evaginaciones coronarias adquiridas 12 meses después del implante del AVB en un estudio de vigilancia mediante tomografía de coherencia óptica realizado en 90 pacientes<sup>29</sup>. Sobre las hipotéticas causas de este fenómeno en la exploración de imagen se consideró que estaban relacionadas con el empleo de un tamaño insuficiente de los armazones en la intervención índice y con la mala aposición adquirida tardía, consecuencia de la toxicidad vascular y la inflamación respectivamente. Estas partículas del AVB prolapsadas o sus productos de degradación podrían ser también un nido para la trombosis del AVB. Así pues, teniendo en cuenta estos factores, en futuros estudios con nuevos AVB poliméricos, probablemente sea aconsejable el empleo de un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble mientras no se disponga de más evidencias procedentes de estudios específicos del seguimiento a largo plazo. Esto es coherente con las recomendaciones realizadas por un Grupo de Trabajo sobre la evaluación de los AVB<sup>30</sup> y con lo indicado por la guía de práctica clínica europea<sup>31</sup>.

Por último, en el análisis multivariante, uno de los factores predictivos del objetivo principal evaluado fue el solapamiento del AVB. De hecho, en un reciente estudio de tomografía de coherencia óptica se observó una hiperplasia de neointima más pronunciada en la región del solapamiento del AVB<sup>32</sup> que podría haber contribuido al fallo de este. Además, la edad más avanzada mostró asociación con la incidencia de eventos del objetivo principal, y este es también un bien conocido factor de riesgo de eventos adversos tras el implante de SFA<sup>33</sup>. De manera comparable a lo indicado por nuestro estudio, se ha observado también que los AVB dan mejores resultados en las mujeres, y ello posiblemente esté relacionado con una menor complejidad de la enfermedad coronaria<sup>34,35</sup>.

## Limitaciones

Hay varias limitaciones que es preciso tener en cuenta al interpretar los resultados de este análisis. El estudio es de discreto tamaño y su carácter observacional no aleatorizado constituye una limitación. La decisión de utilizar un AVB se dejó al criterio del cardiólogo intervencionista, por lo que no puede descartarse un sesgo de selección. Se incluyó en el estudio a pacientes consecutivos, incluidos los de la experiencia inicial con la tecnología de los AVB, antes de que se introdujera de manera

general la modificación en la técnica de implante (p. ej., la posdilatación sistemática), como indica el hecho de que la tasa de posdilataciones en nuestro estudio fuera del 71,5%. Estas recomendaciones se hicieron durante el periodo de inclusión de pacientes en el estudio. Aun no siendo completo, el seguimiento angiográfico sistemático puede haber aumentado la tasa de RLD más allá de lo que se habría observado utilizando tan solo un seguimiento clínico. No se recogieron sistemáticamente los datos relativos al tratamiento antiagregante plaquetario a largo plazo ni los de los eventos hemorrágicos, por lo que no está clara su posible influencia en los resultados clínicos. Por último, no se realizaron sistemáticamente exploraciones de imagen intravascular de los pacientes con trombosis del AVB o RLD, lo cual podría haber sido útil para identificar la causa del fracaso del AVB.

## CONCLUSIONES

El implante de AVB liberadores de everolimus en la práctica clínica habitual se asocia con una tasa de reestenosis razonable en un seguimiento a corto plazo. Sin embargo, las tasas generales de eventos clínicos durante la fase tardía del seguimiento hasta los 5 años fueron elevadas. En general, la tasa de trombosis del armazón coincide con las observadas en los estudios aleatorizados.

## CONFLICTO DE INTERESES

M. Joner declara recibir pagos por consultoría de Biotronik y Orbus Neich y pagos por conferencias de Boston Scientific. R.A. Byrne declara recibir pagos por conferencias de B. Braun Melsungen AG y Biotronik, así como subvenciones de investigación al centro de Celonova Biosciences. Los demás autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

## ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Como consecuencia de su degradación en un plazo d alrededor de 3 años, se esperaba que los AVB permitieran superar las limitaciones a largo plazo de los SFA permanentes. Sin embargo, los ensayos aleatorizados han mostrado unas tasas de eventos adversos clínicos superiores tras el implante de armazones bioabsorbibles en comparación con lo observado con los *stents* farmacológicos metálicos. Concretamente, se ha observado una gran incidencia de eventos trombóticos tras 1 año del implante.

## ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La mayor parte de los estudios aleatorizados tienen en común unos criterios de inclusión y exclusión estrictos, por lo que sus pacientes difieren de los tratados en la práctica clínica habitual. El presente estudio es el primero que presenta resultados clínicos a largo plazo de un seguimiento de hasta 5 años en pacientes a los que se implantó sin restricciones un armazón vascular bioabsorbible. En general, la tasa de eventos adversos clínicos fue alta. Se observó un agrupamiento de la trombosis del armazón en los primeros 2 años siguientes al implante del AVB.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2541–2551.
2. Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, et al. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of

- everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation*. 2010;122:2288–2300.
3. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:193–202.
  4. Ormiston JA, Serruys PW, Onuma Y, et al. First serial assessment at 6 months and 2 years of the second generation of absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:620–632.
  5. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds vs everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2016;387:537–544.
  6. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, et al. Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:921–931.
  7. Cassese S, Byrne RA, Juni P, et al. Midterm clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds vs everolimus-eluting metallic stents for percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2018;13:1565–1573.
  8. Wiebe J, Hoppmann P, Colleran R, et al. Long-Term Clinical Outcomes of patients Treated With Everolimus-Eluting Bioresorbable Stents in Routine Practice: 2-Year Results of the ISAR-ABSORB Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1222–1229.
  9. Tamburino C, Latib A, van Geuns RJ, et al. Contemporary practice and technical aspects in coronary intervention with bioresorbable scaffolds: a European perspective. *EuroIntervention*. 2015;11:45–52.
  10. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS 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) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541–2619.
  11. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344–2351.
  12. Dudek D, Rzeszutko L, Onuma Y, et al. Vasomotor Response to Nitroglycerine Over 5 Years Follow-Up After Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold Implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:786–795.
  13. Serruys PW, Ormiston J, van Geuns RJ, et al. A Polylactide Bioresorbable Scaffold Eluting Everolimus for Treatment of Coronary Stenosis: 5-Year Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:766–776.
  14. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
  15. Kufner S, Byrne RA, Valeskini M, et al. Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease: final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial. *EuroIntervention*. 2016;11:1372–1379.
  16. Shiomi H, Morimoto T, Kitaguchi S, et al. The ReACT Trial: Randomized Evaluation of Routine Follow-up Coronary Angiography After Percutaneous Coronary Intervention Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:109–117.
  17. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016;388:2479–2491.
  18. Chevalier B, Cequier A, Dudek D, et al. Four-year follow-up of the randomised comparison between an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II Trial). *EuroIntervention*. 2018;13:1561–1564.
  19. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1905–1915.
  20. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger DC, et al. Clinical Outcomes Before and After Complete Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold Resorption: Five-Year Follow-Up From the ABSORB III Trial. *Circulation*. 2019;140:1895–1903.
  21. Stone GW, Kimura T, Gao R, et al. Time-Varying Outcomes With the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold During 5-Year Follow-up: A Systematic Meta-analysis and Individual Patient Data Pooled Study. *JAMA Cardiol*. 2019;4:1261–1269.
  22. Koppa T, Cheng Q, Yahagi K, et al. Thrombogenicity and early vascular healing response in metallic biodegradable polymer-based and fully bioabsorbable drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002427.
  23. Harada Y, Byrne RA. Bioresorbable Drug-Eluting Stents: No Pain, No Gain. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1228–1230.
  24. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*. 2011;123:1400–1409.
  25. Capodanno D, Gori T, Nef H, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention*. 2015;10:1144–1153.
  26. Sotomi Y, Suwannasom P, Serruys PW, Onuma Y. Possible mechanical causes of scaffold thrombosis: insights from case reports with intracoronary imaging. *EuroIntervention*. 2017;12:1747–1756.
  27. Yamaji K, Ueki Y, Souteyrand G, et al. Mechanisms of Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis: The INVEST Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2330–2344.
  28. Hoppmann P, Rai H, Colleran R, et al. Very late scaffold thrombosis after everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation in patients with unremarkable interim surveillance angiography. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21:361–366.
  29. Gori T, Jansen T, Weissner M, et al. Coronary evaginations and peri-scaffold aneurysms following implantation of bioresorbable scaffolds: incidence, outcome, and optical coherence tomography analysis of possible mechanisms. *Eur Heart J*. 2016;37:2040–2049.
  30. Byrne RA, Stefanini GG, Capodanno D, et al. Report of an ESC-EAPCI Task Force on the evaluation and use of bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary intervention: executive summary. *EuroIntervention*. 2018;13:1574–1586.
  31. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019;14:1435–1534.
  32. Pereira GTR, La Manna A, Ichibori Y, et al. Optical coherence tomography evaluation of the absorb bioresorbable scaffold performance for overlap vs non-overlap segments in patients with coronary chronic total occlusion: insight from the GHOST-CTO registry. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35:1767–1776.
  33. Cassese S, Byrne RA, Schulz S, et al. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting. *Eur Heart J*. 2015;36:94–99.
  34. Baquet M, Hoppmann P, Grundmann D, et al. Sex and long-term outcomes after implantation of the Absorb bioresorbable vascular scaffold for treatment of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2019;15:615–622.
  35. Shreenivas S, Kereiakes DJ, Ellis SG, et al. Efficacy and Safety of the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold in Females and Males: Results of an Individual Patient-Level Pooled Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1881–1890.