

Artículo original

Resultados del implante de armazón bioabsorbible de everolimus en segmentos largos atendiendo al concepto de solapamiento de armazones



Jens Wiebe^{a,b,*}, Oliver Dörr^a, Christoph Liebetrau^c, Timm Bauer^a, Eva Wilkens^a, Hanna Ilstad^a, Niklas Boeder^a, Albrecht Elsässer^d, Helge Möllmann^c, Christian W. Hamm^{a,c} y Holger M. Nef^a

^a Department of Cardiology, University of Giessen, Medizinische Klinik I, Giessen, Alemania

^b Deutsches Herzzentrum München, Múnich, Alemania

^c Department of Cardiology, Kerckhoff Heart and Thorax Center, Bad Nauheim, Alemania

^d Department of Cardiology, Heart Center Oldenburg, Oldenburg, Alemania

Historia del artículo:

Recibido el 16 de febrero de 2016

Aceptado el 2 de agosto de 2016

On-line el 27 de octubre de 2016

Palabras clave:

Cateterismo
Angioplastia coronaria
Enfermedad coronaria
Stent

RESUMEN

Introducción y objetivos: El implante de armazones bioabsorbibles (AB) es una técnica emergente que se utiliza en las intervenciones coronarias percutáneas. Su aplicación se ha extendido a las lesiones más complejas, aunque solo se dispone de evidencia respecto a las lesiones simples. En el presente estudio se evaluó el implante del AB en lesiones largas atendiendo al solapamiento de los AB.

Métodos: Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de todos los pacientes consecutivos considerados aptos para el implante de un AB de ácido poli-L-láctico liberador de everolimus con una longitud total mínima de 28 mm, con independencia del número de AB implantados. Los objetivos principales fueron los eventos adversos cardíacos mayores (que incluyen la muerte cardíaca, cualquier infarto de miocardio y la revascularización de la lesión diana) y el fallo de la lesión diana (que incluye la muerte cardíaca, el infarto de miocardio del vaso diana y la revascularización de la lesión diana). Se realizó un análisis de subgrupos para la evaluación de los pacientes con AB solapados.

Resultados: Se incluyó en total a 250 pacientes. El motivo de la angiografía fue enfermedad coronaria estable en el 36,4% de los pacientes (91 de 250), un síndrome coronario agudo en el 61,6% (154 de 250) y otros en el 2,0% (5 de 250). Se alcanzó éxito de la intervención en el 97,8% (267 de 273) de las lesiones. En el seguimiento de 12 meses, las tasas de eventos cardíacos adversos mayores, fallos de la lesión diana y trombosis del armazón fueron del 8,5, el 6,6 y el 2,3% respectivamente. El análisis del subgrupo de 239 pacientes puso de manifiesto que no había diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin solapamiento de AB después de un seguimiento de 12 meses.

Conclusiones: El implante de stents en segmentos largos empleando un solo armazón o múltiples armazones solapados es factible técnicamente, y los resultados a medio plazo son adecuados. Sin embargo, serán necesarios estudios aleatorizados a gran escala para confirmar la prueba de concepto. © 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Outcome After Long-segment Stenting With Everolimus-eluting Bioresorbable Scaffolds Focusing on the Concept of Overlapping Implantation

ABSTRACT

Introduction and objectives: The implantation of bioresorbable scaffolds (BRS) is an emerging technique used in percutaneous coronary interventions. Their application has been extended to more complex lesions, although evidence is only available for simple lesions. The present study evaluated scaffold implantation in long lesions, focusing on overlapping scaffolds.

Methods: We retrospectively analyzed all consecutive patients eligible for stenting with everolimus-eluting poly-L-lactic acid-based BRS with a minimum total scaffold length of 28 mm, irrespective of the number of BRS used. The main target parameters were major adverse cardiac events, comprising cardiac death, any myocardial infarction, and target lesion revascularization, and target lesion failure, including cardiac death, target vessel myocardial infarction, and target lesion revascularization. A subgroup analysis included patients with overlapping BRS.

Keywords:

Catheterization
Coronary angioplasty
Coronary disease
Stent

* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, Medizinische Klinik I, University of Giessen, Klinikstrasse 33, 35392 Giessen, Alemania.
Correo electrónico: jens.wiebe@googlemail.com (J. Wiebe).

Results: A total of 250 patients were included. The reason for angiography was stable coronary artery disease in 36.4% (91 of 250), an acute coronary syndrome in 61.6% (154 of 250), and other reasons in 2.0% (5 of 250). Procedural success was achieved in 97.8% (267 of 273) of the lesions. During follow-up, the 12-month rates of major adverse cardiac event, target lesion failure, and scaffold thrombosis were 8.5%, 6.6%, and 2.3%, respectively. Subgroup analysis of 239 patients showed that there were no statistically relevant differences between patients with and without overlapping scaffolds after a 12-month follow-up.

Conclusions: Long-segment stenting with a single scaffold or with multiple overlapping scaffolds is technically feasible with adequate mid-term outcomes. However, large-scale randomized studies are needed to provide further proof of concept.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

AB: armazón bioabsorbible
FLD: fallo de la lesión diana
FVD: fallo del vaso diana
MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores
RLD: revascularización de la lesión diana
SFA: *stent* farmacoadactivo

INTRODUCCIÓN

El implante de armazones bioabsorbibles (AB) es una nueva técnica prometedora para los tratamientos intervencionistas de la enfermedad coronaria. Actualmente, el dispositivo que más se ha estudiado es un AB de ácido poli-L-láctico liberador de everolimus (Absorb, Abbott Vascular; Santa Clara, California, Estados Unidos)¹. En ensayos controlados y aleatorizados recientes, se ha demostrado que los resultados a 1 año fueron equivalentes a los obtenidos con los *stents* metálicos liberadores de fármacos^{2,3} y los datos obtenidos en pacientes no seleccionados (*all-comers*) indican unos resultados razonables en una amplia variedad de contextos clínicos y tipos de lesiones⁴. No obstante, los *stents* metálicos farmacoadactivos (SFA) siguen siendo el patrón de referencia preferido según las guías existentes⁵. Sin embargo, sus resultados, en especial cuando se emplean en el tratamiento de estenosis coronarias más largas y más complejas, son relativamente desfavorables, puesto que la longitud del *stent* es un factor independiente predictivo de reestenosis en el *stent* y trombosis tardía y muy tardía del *stent*. Estos eventos adversos están relacionados principalmente con una cicatrización arterial incompleta como consecuencia de la liberación del fármaco y la presencia de una jaula metálica permanente⁶.

Se podría evitar estos resultados adversos mediante el implante de un AB que se disuelva por completo en un plazo de 2-3 años⁷. La viabilidad de la intervención de implante de AB se ha demostrado ya en oclusiones totales crónicas, con unos resultados clínicos a corto plazo adecuados en pequeños grupos de pacientes^{8,9}. En consecuencia, parece razonable suponer que para los pacientes que requieren el implante de *stents* en segmentos largos se podría obtener también un efecto beneficioso empleando el soporte vascular no permanente de un AB. Es cierto que hay algunas particularidades asociadas al grosor de los *struts* de 150 μm y, en especial, a las consecuencias del solapamiento de AB que siguen sin estar claras. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es evaluar los resultados a medio plazo en pacientes con estenosis de segmentos largos tratados con una intervención coronaria percutánea con implante de AB, y analizar específicamente la viabilidad y los resultados del uso de AB solapados.

MÉTODOS

Población de pacientes

Entre octubre de 2012 y diciembre de 2015, se incluyó en el estudio a todos los pacientes consecutivos tratados en el Departamento de Cardiología de la Clínica de Medicina I de la Universidad de Giessen (Alemania), en el marco de un registro de pacientes no seleccionados y con una longitud total mínima del armazón de 28 mm por vaso, con independencia del número de AB utilizados. Con objeto de evaluar las posibles consecuencias de emplear el solapamiento de los AB en cuanto a los resultados, en un análisis *post-hoc* se dividió en 2 subgrupos a la población a la que se había implantado con éxito AB, para comparar a los pacientes con y sin solapamiento de AB. Se excluyó de este análisis de subgrupos a los pacientes tratados con solapamiento de AB en un lugar y con AB sin solapamiento en otra.

Los criterios de inclusión generales en este registro de pacientes no seleccionados fueron la presencia de cualquier signo de isquemia en un electrocardiograma de 12 derivaciones, elevación de los biomarcadores cardiacos o síntomas de angina de pecho, y la indicación angiográfica para el implante de AB. Ya se ha publicado información detallada al respecto¹⁰.

Dispositivo e intervención

Los *struts* circulares y entrecruzados del AB Absorb están hechos de ácido poli-L-láctico y tienen un grosor de 150 μm . El AB Absorb libera una mezcla de ácido poli-D,L-láctico y el fármaco antiproliferativo everolimus en relación 1:1. Para asegurar la visualización, se colocan marcadores radioopacos en la punta de cada extremo. En un modelo porcino, se observó la disolución completa del armazón al cabo de 2 años⁷.

El implante del AB se realizó según la práctica clínica estándar habitual. Antes de la intervención, se administró heparina no fraccionada a dosis de 70 U/kg de peso corporal. Para la predilatación se utilizó un balón no distensible o, en caso necesario, un *scoring balloon*. Se recomendó vivamente el empleo de posdilatación.

Para garantizar un solapamiento mínimo, los AB se implantaron según el modo de «marcador a marcador»: una vez implantado el primer AB, se colocaba el segundo, con el marcador del balón directamente sobre el marcador del primer AB. Así pues, los marcadores radioopacos de los 2 AB estaban situados directamente uno junto al otro. Esta técnica hace que haya una zona de solapamiento mínima, de aproximadamente 1 mm.

Las técnicas de imagen intravascular utilizadas fueron la tomografía de coherencia óptica (ILUMIEN OPTIS, Dragonfly, St. Jude Medical, Inc.; St. Paul, Minnesota, Estados Unidos) o la ecografía intravascular (Eagle Eye Gold, Volcano Corp.; San Diego, California, Estados Unidos) y se emplearon en ciertos casos para

medir el diámetro luminal y las características de los vasos, a criterio del médico que realizaba el implante (figura del material suplementario).

El éxito de la intervención se definió como el despliegue satisfactorio del AB en la lesión diana y una estenosis residual estimada $\leq 30\%$, según lo visualizado en la angiografía. La pauta de tratamiento antiagregante plaquetario tras la intervención se atuvo a lo indicado en las guías existentes⁵.

Evaluación basal y seguimiento

La evaluación basal incluyó el registro de los antecedentes patológicos de los pacientes, exploración física, electrocardiograma de 12 derivaciones y análisis de sangre. El seguimiento se llevó a cabo mediante visitas en la consulta o entrevistas telefónicas a los 30 días, a los 6 meses, a los 12 meses y luego 1 vez al año.

Todos los exámenes se realizaron según lo establecido en la Declaración de Helsinki. Los pacientes recibieron y firmaron un documento de consentimiento por escrito. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad Justus Liebig de Giessen, Giessen (Alemania) (AZ: 246/12).

Parámetros evaluados

Los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) consisten en muerte cardiaca, infarto de miocardio y revascularización de la lesión diana (RLD) percutánea o quirúrgica realizada por motivos clínicos. El objetivo combinado orientado al dispositivo, consistente en el fallo de la lesión diana (FLD), incluyó la muerte cardiaca, el infarto de miocardio del vaso diana y la RLD. El fallo del vaso diana (FVD) incluyó la muerte cardiaca, el infarto de miocardio del vaso diana y la revascularización del vaso diana percutánea o quirúrgica realizada por motivos clínicos. La trombosis del armazón se definió según los criterios del *Academic Research Consortium*¹¹. Estos objetivos se evaluaron al cabo de 1 año.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan en forma de media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables discretas se presentan en forma de recuento y porcentaje. Para la comparación de los 2 grupos, se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney-Wilcoxon para las variables continuas, y la prueba exacta de Fisher o la de χ^2 para las variables discretas. Todos los análisis fueron bilaterales y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se empleó el método de Kaplan-Meier para el cálculo de las tasas de eventos y se aplicó el *log rank test* para las comparaciones.

RESULTADOS

Características basales y resultados de la intervención

Se identificó a un total de 250 pacientes con una longitud mínima total del armazón de 28 mm por vaso que eran aptos para la inclusión en este estudio. Las características basales se presentan en la *tabla 1*. La indicación del cateterismo fue síndrome coronario agudo en el 61,6% de los pacientes (154 de 250), enfermedad coronaria estable en el 36,4% (91 de 250) y otras en el 2,0% (5 de 250). Se utilizó acceso radial en el 62,0% de los casos (155 de 250) y femoral en el 38,0% (95 de 250). La mayor parte de las lesiones estaban situadas en la arteria coronaria descendente anterior izquierda (44,3%); el 30,8% de las lesiones se clasificaron como A/B1, mientras que el 69,2% se clasificó como B2/C según la

Tabla 1
Características basales

Edad (años)	62 [55-70]
Sexo femenino	21,2 (53/250)
Hipertensión	84,8 (212/250)
Diabetes mellitus	32,0 (80/250)
Insulinodependiente	11,2 (28/250)
Disfunción renal	18,0 (45/250)
Hipercolesterolemia	58,8 (147/250)
Tabaquismo actual o antecedentes de tabaquismo	50,4 (126/250)
Antecedentes familiares de EC	31,6 (79/250)
Infarto de miocardio previo	23,2 (58/250)
ICP previa	40,0 (100/250)
CABG previa	6,8 (17/250)
Enfermedad multivasa	34,8 (87/250)
Forma de presentación clínica	
IAMCEST	23,6 (59/250)
IAMSEST	22,8 (57/250)
Angina inestable	15,2 (38/250)
Angina estable	36,4 (91/250)
Otros	2,0 (5/250)

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; EC: enfermedad coronaria; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea.

Los datos expresan mediana [intervalo intercuartílico] o % (n/N).

clasificación de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology*. Se implantó una media de $1,8 \pm 0,9$ AB por lesión: fue necesario el uso de 1 AB en el 44,0% (120 de 273) de las lesiones, 2 AB en el 37,7% (103 de 273) y más de 3 AB en el 18,3% (50 de 273). En 6 lesiones, el implante de AB no tuvo éxito, ya que no fue posible atravesar la lesión con el AB; en consecuencia, el éxito de la intervención basado en la lesión fue del 97,8% (267 de 273). Se realizó aspiración del trombo en 43 casos de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. En 18 casos (7,2%) se utilizó un balón *scoring* adicional para la predilatación; no se utilizó aterectomía por rotablación. Se utilizaron exploraciones de imagen intravascular (tomografía de coherencia óptica o ecografía intravascular) para guiar el implante de los AB en el 40,4% del total de pacientes. Pueden consultarse otras características de la intervención en la *tabla 2*.

Análisis de los resultados

Con una mediana de seguimiento de 362 [169,3-708,8] días, el 62,1% de los pacientes (149 de 240) completaron como mínimo el seguimiento de 12 meses y se perdió el seguimiento del 2,4% (6 de 250). En la *tabla 3* se presenta un cuadro general de los resultados clínicos. Las tasas de eventos al cabo de 1 año fueron el 8,5% de MACE, el 6,6% de FLD, el 4,0% de RLD, el 2,3% de trombosis del armazón y el 1,5% de muertes cardiacas (*figura 1*). Los 5 casos de trombosis del armazón se produjeron a las 24 h y a los 4, 17, 38 y 77 días del implante de los AB, y a 2 de estos pacientes se les había suspendido el tratamiento antiagregante plaquetario. Todos los casos de trombosis del armazón se consideraron definitivos según los criterios del *Academic Research Consortium*.

Análisis de subgrupos respecto a los armazones con solapamiento

De todos los pacientes de la cohorte, 239 cumplían los criterios para el análisis de subgrupos. De ellos, se trató a 125 con

Tabla 2
Características de la intervención

Total de lesiones (n)	273
Vaso diana	
Descendente anterior izquierda	44,3 (121/273)
Arteria circunfleja izquierda	23,8 (65/273)
Arteria coronaria derecha	30,4 (83/273)
Injerto de bypass	1,5 (4/267)
DVR proximal (mm)	2,8 ± 0,6
DVR distal (mm)	2,5 ± 0,5
Longitud de la lesión (mm)	20,1 ± 13,9
Tipo de lesión	
A/B1	30,8 (73/237)
B2/C	69,2 (164/237)
Tiempo de intervención (min)	64 [48-85]
Uso de medio de contraste (ml)	202,2 ± 84,1
Tiempo de fluoroscopia (min)	16,0 ± 8,9
Éxito de la intervención	97,8 (267/273)
Longitud de AB por lesión (mm)	40,7 ± 18,4
Uso de ecografía intravascular	5,6 (14/250)
Uso de tomografía de coherencia óptica	34,8 (87/250)
Predilatación	96,7 (264/273)
Presión máxima por predilatación (atm)	15,0 ± 4,0
Posdilataciones realizadas	70,7 (193/273)
Presión máxima por posdilatación (atm)	17,0 ± 4,2
Duración de la hospitalización (días)	4 [2-6]
Tratamiento antiagregante plaquetario/anticoagulante al alta	
Ácido acetilsalicílico	98,0 (245/250)
Clopidogrel	37,2 (93/250)
Ticagrelor	27,6 (69/250)
Prasugrel	34,4 (86/250)
Antagonista de la vitamina K	3,6 (9/250)
AOD	9,2 (23/250)

AB: armazón bioabsorbible; AOD: anticoagulante oral directo; DVR: diámetro del vaso de referencia.

Los datos expresan media ± desviación estándar, mediana [intervalo intercuartílico] o porcentaje (n/N).

solapamiento de AB y 114 con AB sin solapamiento (tabla 4). No se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a las características basales o la forma de presentación clínica. El uso de una vía de acceso femoral fue similar en los dos grupos (el 40,8 frente al 34,2%; $p = 0,2937$). Los parámetros generales de la intervención, incluido el tiempo de intervención, el tiempo de fluoroscopia y el uso de contraste, fueron mayores en el grupo con solapamiento,

pero el empleo de predilatación y posdilatación se dio en una proporción de pacientes similar (tabla 4).

No se identificaron diferencias en los resultados a los 12 meses durante el seguimiento (figura 2). En la comparación de los pacientes de la cohorte total con y sin MACE, se observó un uso de implantes de AB con solapamiento en similar proporción (el 47,1% [8 de 17] frente al 54,9% [128 de 233]; $p = 0,5290$). En un análisis de regresión de Cox, ajustado por edad, sexo y forma de presentación clínica, el solapamiento no fue una variable que predijera los MACE ($p = 0,901$; *hazard ratio* = 1,056; intervalo de confianza del 95%, 0,446-2,499). La comparación de los resultados obtenidos en los pacientes con al menos 1 AB con solapamiento de 2,5 mm de diámetro ($n = 72$) frente a los pacientes con AB solapados solo de diámetro > 2,5 mm ($n = 53$) puso de relieve que las tasas de MACE, FVD, RLD y muerte cardiaca fueron similares (tabla 5).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó una subpoblación de un registro de pacientes no seleccionados y tratados con AB de longitud mínima de 28 mm. La experiencia en el implante de AB en segmentos largos y el empleo de AB con solapamiento es muy escasa, y el presente análisis es hasta el momento la más amplia evaluación del uso de AB en el tratamiento de lesiones largas. Los resultados principales son: a) el implante de AB en segmentos largos es viable técnicamente y los resultados a medio plazo son adecuados y razonables, las tasas de MACE y FLD fueron bajas y la tasa de trombosis del *stent* proviene de los pacientes que interrumpieron prematuramente el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble; b) el implante de armazones con solapamiento puede llevarse a cabo de manera satisfactoria, con resultados similares que en los pacientes sin AB con solapamiento, y c) los solapamientos con al menos 1 AB de 2,5 mm parecen ser igual de seguros que aquellos con AB > 2,5 mm en los resultados clínicos a los 12 meses.

La longitud de la lesión, la longitud del *stent* y la complejidad de la lesión son conocidos factores independientes predictivos de reestenosis en el *stent* con todos los tipos de *stents* metálicos¹²⁻¹⁴. Además, uno de los principales inconvenientes previstos de los SFA convencionales es la aparición de trombosis tardías del *stent*, como consecuencia del retraso de la cicatrización arterial causada por la liberación del fármaco. Además, los implantes metálicos permanentes causan reacciones inflamatorias crónicas y deterioro de la función endotelial, lo cual da lugar a un aumento de la trombogenicidad. Una mala aposición persistente y el solapamiento de los *stents* aumentan aún más el riesgo de trombosis tardía del *stent*^{6,15}. Concretamente, en las zonas de solapamiento se han observado más signos de inflamación crónica y retraso de la cicatrización y, por consiguiente, un mayor aumento del riesgo

Tabla 3
Parámetros de evolución clínica

Parámetro evaluado	Resultado a los 6 meses	Resultado a los 12 meses
Eventos adversos cardiacos mayores	6,1 (3,6-10,2)	8,5 (5,4-13,4)
Cualquier infarto de miocardio	5,1 (2,8-9,0)	6,4 (3,7-10,8)
Revascularización de lesión diana	2,8 (1,2-6,0)	4,0 (2,0-7,8)
Muerte cardiaca	1,5 (0,5-4,5)	1,5 (0,5-4,5)
Fallo de la lesión diana	4,7 (2,6-8,6)	6,6 (3,8-11,1)
Fallo del vaso diana	5,2 (2,9-9,3)	7,7 (4,7-12,5)
Revascularización del vaso diana	4,7 (2,6-8,6)	7,2 (4,3-11,9)
Infarto de miocardio del vaso diana	3,8 (1,9-7,4)	4,4 (2,3-8,3)
Trombosis del armazón	2,3 (1,0-5,4)	2,3 (1,0-5,4)

Los datos expresan porcentajes según las estimaciones de Kaplan-Meier (intervalo de confianza del 95%).

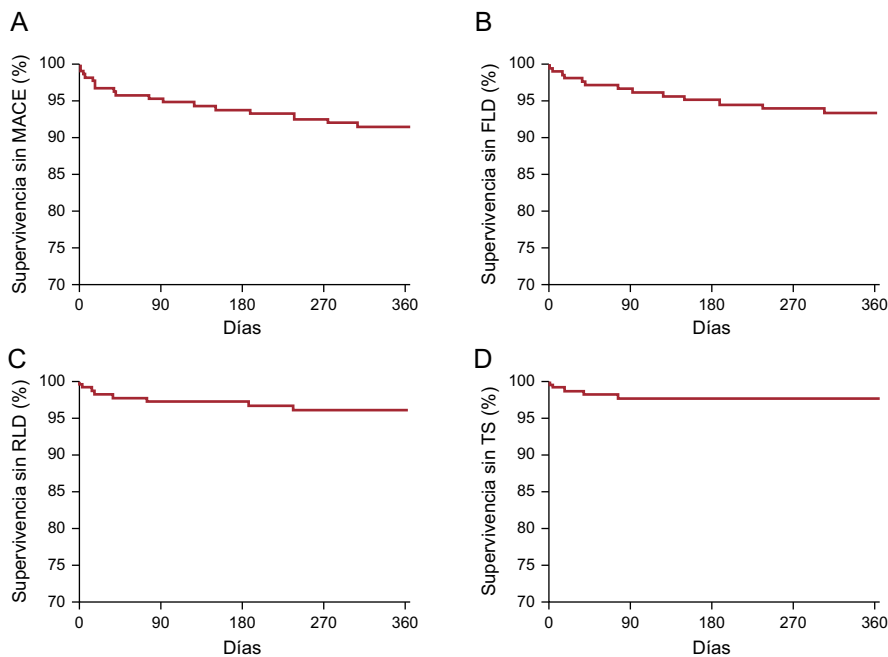


Figura 1. Resultados clínicos a los 12 meses en los pacientes a los que se implantó un segmento largo de AB. A: MACE, que incluye muerte cardiaca, infarto de miocardio y RLD. B: FLD, que incluye muerte cardiaca, infarto de miocardio del vaso diana o RLD. C: RLD. D: TS. AB: armazón bioabsorbible; FLD: fallo de la lesión diana; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; RLD: revascularización de la lesión diana; TS: trombosis del armazón.

trombótico y de empeoramiento de los resultados clínicos^{16,17}. Con los AB se podría superar estos inconvenientes, puesto que no queda un implante permanente porque se disuelve en 24-36 meses. Además, los AB permiten disponer de un armazón a medio plazo en la zona del vaso previamente estenosada y se asocian a efectos colaterales positivos, sobre todo de aumento tardío de la luz, recuperación de la capacidad vasomotora, menor progresión de la placa y reducción de la angina^{1,2,18-20}.

Sin embargo, conllevan algunos inconvenientes mecánicos derivados de los 150 μm de grosor de los *struts* y el consiguiente perfil transversal más grueso, que limitan el uso de AB, sobre todo en presencia de calcificaciones intensas y un vaso tortuoso. Además, las lesiones largas no parecen óptimas para los AB, en especial cuando se requieren AB solapados, que generan un grosor total de los *struts* de 300 μm en la zona de solapamiento y un total de 600 μm si se considera el diámetro del vaso. Además, un estudio

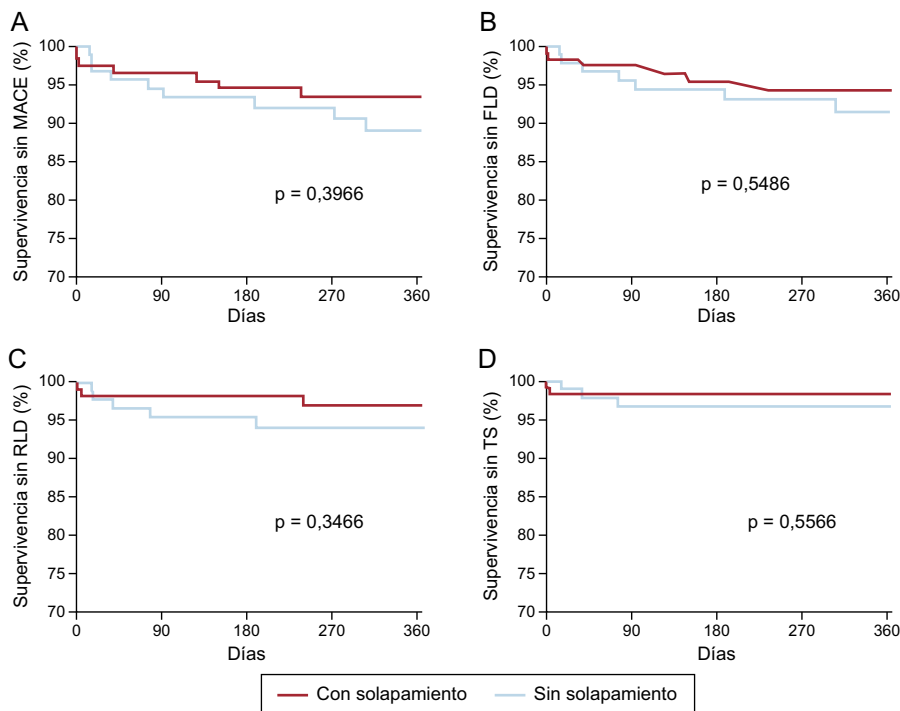


Figura 2. Comparación de los resultados a los 12 meses en los pacientes con y sin solapamiento de AB. A: MACE, que incluye muerte cardiaca, infarto de miocardio y RLD. B: FLD, que incluye muerte cardiaca, infarto de miocardio del vaso diana o RLD. C: RLD. D: TS. AB: armazón bioabsorbible; FLD: fallo de la lesión diana; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; RLD: revascularización de la lesión diana; TS: trombosis del armazón.

Tabla 4

Análisis de subgrupos

Característica	Solapamiento	Sin solapamiento	p
Características basales			
Pacientes, n	125	114	
Edad (años)	60,0 [54,0-69,0]	63,0 [55,0-71,0]	0,2147
Sexo femenino	19,2 (24/125)	24,6 (28/114)	0,3157
Hipertensión	85,6 (107/125)	84,2 (96/114)	0,7642
Diabetes mellitus	30,4 (38/125)	33,3 (38/114)	0,6267
Hiperlipemia	59,2 (74/125)	59,6 (68/114)	0,9437
Antecedentes de tabaquismo	52,8 (66/125)	49,1 (56/114)	0,5700
Enfermedad multivaso	36,8 (46/125)	29,8 (34/114)	0,2537
Forma de presentación clínica			
SCA	56,8 (71/125)	68,4 (78/114)	0,0640
IAMCEST	19,2 (24/125)	29,8 (34/114)	0,0557
Angina estable	40,8 (51/125)	30,7 (35/114)	0,1042
Características de la lesión			
Lesión de tipo B2/C	75,9 (86/117)	67,3 (70/104)	0,3129
Longitud de la lesión (mm)	25,1 ± 16,8	16,3 ± 6,5	0,0005
Media de DVR (mm)	2,55 ± 0,50	2,70 ± 0,57	0,0250
Características de la intervención			
Longitud del AB (mm)	53,3 ± 19,0	29,2 ± 6,3	< 0,0001
Tiempo de intervención (min)	69,0 (52,0-90,0)	58,0 (43,0-72,0)	0,0007
Uso de medio de contraste (ml)	211,3 ± 86,0	190,4 ± 78,4	0,0248
Tiempo de radiología (min)	18,1 ± 9,5	13,8 ± 7,8	0,0001
Predilatación realizada	98,4 (126/128)	95,1 (116/122)	0,1638
Presión máxima (atm)	15,3 ± 4,1	15,0 ± 4,0	0,5128
Posdilataciones realizadas	78,1 (100/128)	93,0 (89/122)	0,3410
Presión máxima (atm)	17,4 ± 3,7	16,8 ± 4,5	0,4314
Tamaño máximo del balón (mm)	3,7 ± 2,0	3,7 ± 2,1	0,7866
Resultado a los 12 meses*			
MACE	6,5 (3,1-13,2)	10,9 (5,8-20,1)	0,3966
FLD	5,7 (2,6-12,3)	8,4 (4,1-17,0)	0,5486
FVD	6,6 (3,2-13,5)	9,9 (5,0-20,0)	0,5390
RLD	2,8 (0,9-8,6)	5,7 (2,4-13,3)	0,3466
IM de vaso diana	3,6 (1,3-9,3)	6,0 (2,5-13,9)	0,5698
Cualquier IM	4,4 (1,8-10,2)	8,5 (4,1-17,2)	0,3960
TS	1,7 (0,4-6,5)	3,3 (1,0-9,8)	0,5566
Muerte cardíaca	1,9 (0,5-7,4)	1,1 (0,2-7,4)	0,6980

AB: armazón bioabsorbible; DVR: diámetro del vaso de referencia; FLD: fallo de la lesión diana; FVD: fallo del vaso diana; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IM: infarto de miocardio; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; RLD: revascularización de la lesión diana; SCA: síndrome coronario agudo; TS: trombosis definitiva del armazón según los criterios del *Academic Research Consortium*.

Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar, mediana [intervalo intercuartílico] o porcentaje (n/N).

* Estimaciones de Kaplan-Meier, porcentaje (intervalo de confianza del 95%).

Tabla 5

Comparación de los resultados clínicos a los 12 meses en los pacientes tratados con o sin armazón bioabsorbible con solapamiento de 2,5 mm

Parámetro evaluado	Solapamiento con ≥ 1 AB con 2,5 mm de diámetro	Solapamiento con todos los diámetros de AB $\geq 3,0$ mm	p
Pacientes, n	72	53	
Eventos adversos cardíacos mayores	4,4 (1,4-13,0)	9,8 (3,7-24,3)	0,3617
Fallo de la lesión diana	4,4 (1,4-13,0)	7,8 (2,6-22,4)	0,6322
Fallo del vaso diana	6,0 (2,3-15,1)	7,8 (2,6-22,4)	0,9041
Revascularización de lesión diana	2,8 (0,7-10,9)	2,9 (0,4-19,1)	0,7803
Infarto de miocardio del vaso diana	4,4 (1,4-13,0)	2,4 (0,4-16,1)	0,5164
Cualquier infarto de miocardio	4,4 (1,4-13,0)	4,3 (1,1-12,2)	0,9673
Trombosis del armazón	2,8 (0,7-10,9)	0,0	0,2298
Muerte cardíaca	1,5 (0,2-8,8)	2,5 (0,4-16,5)	0,7486

AB: armazón bioabsorbible.

Los valores expresan estimaciones de Kaplan-Meier, porcentaje (intervalo de confianza del 95%).

previo de los SFA mostró que un mayor grosor de los *struts* de los *stents* es un factor desfavorable en las lesiones complejas²¹. La mayor parte de la experiencia existente con el empleo de AB se ha obtenido de estudios en lesiones simples de pacientes con enfermedad coronaria estable²².

En el presente análisis se evaluó especialmente el implante de AB en segmentos largos, puesto que la evidencia disponible sobre este tipo de lesiones es muy escasa. Anteriormente se han publicado resultados de estudios pequeños que han abordado la oclusión total crónica tratada con AB^{8,9}. En estos 2 estudios, las longitudes del armazón por lesión fueron $64,8 \pm 24,2$ y $52,5 \pm 22,9$ mm y las tasas de RLD, del 4,3 y el 0,0% respectivamente. Estos resultados principales son similares a los que se presentan aquí, con una tasa de RLD del 4,0%. Además, se han llevado a cabo estudios no aleatorizados a gran escala y con similares características basales de los pacientes, con 1.189 y 512 pacientes con el 51,2 y el 41% de lesiones B2/C y longitudes medias de la lesión de 19,4 y 11,9 mm respectivamente^{4,23}. A los 6 meses, las tasas de RLD fueron del 2,5 y el 0,6%, se produjeron trombosis del armazón en el 2,1 y el 0,6% y se observó FVD en el 4,9 y el 3,3%^{4,23}. Estos resultados en parte son similares a los presentados aquí, si bien la proporción de lesiones de tipo B2/C (69,2%) en nuestro estudio es considerablemente superior.

Sin embargo, los estudios previos no se centraron en los *stents* con solapamiento e incluyeron también armazones sin solapamiento o a pacientes tratados con 1 solo AB. Solo se han descrito unos pocos casos de uso satisfactorio de solapamiento de AB^{24,25}. En un modelo porcino, se evaluaron AB con solapamiento mediante tomografía de coherencia óptica al cabo de 28 y 90 días, y se compararon con los SFA²⁶. Los resultados principales fueron que los AB con solapamiento mostraron un retraso en la cobertura de los *struts* al cabo de 28 días, en su mayor parte relacionado con los *struts* de AB solapados, y se resolvía al cabo de 90 días. Además, se observó un aumento de la respuesta de neointima cuando se utilizaron AB, pero esto no produjo una obstrucción del volumen significativamente mayor que con los SFA. Estos resultados se atribuyeron en su mayor parte al mayor grosor de los *struts* de los AB²⁶. Es de destacar que, en un análisis de los datos emparejados de 70 pacientes con AB con solapamiento y 70 pacientes con SFA con solapamiento, no se observaron diferencias significativas en los resultados clínicos a 1 año²⁵.

Un examen detallado de los pacientes con solapamiento indica que los tratados con al menos 1 AB de 2,5 mm de diámetro presentaron unos resultados similares. Sin embargo, el grosor total del armazón es de 600 μm en la zona de solapamiento, por lo que es difícil alcanzar una ganancia de luz relevante en los vasos de menor tamaño. Además, el crecimiento de la neointima podría conllevar un riesgo más claro de fallo del AB en la zona de solapamiento, puesto que el margen para la isquemia es inferior, en especial en los vasos de pequeño tamaño. En consecuencia, el implante de AB con solapamiento debe reservarse para pacientes muy seleccionados.

Teniendo en cuenta todos los pacientes de esta cohorte tratados con AB con solapamiento, los resultados obtenidos concuerdan con los descritos anteriormente con los SFA: a los 30 días, la tasa de RLD osciló entre el 0,0 y el 3,8% y aumentó hasta el 8,2% después de 1 año, según el tipo de SFA utilizado²⁷. Además, la tasa de trombosis del *stent* fue de entre el 0,0 y el 3,8% a los 30 días, y no se modificó durante un periodo de hasta 1 año. En el presente estudio, la incidencia de trombosis del armazón se debió principalmente a los eventos que se produjeron durante la fase temprana del implante.

Limitaciones

Estos datos de la práctica clínica real se obtuvieron con un estudio no aleatorizado y no se realizaron sistemáticamente

exploraciones angiográficas de seguimiento. Aunque la tasa de cumplimiento del seguimiento fue alta, se perdió el seguimiento de algunos pacientes, y no puede descartarse definitivamente la posibilidad de que esos pacientes sufrieran eventos adversos. El análisis de subgrupos *post-hoc* se realizó sin un emparejamiento de las características de los pacientes. Sin embargo, las características basales, la forma de presentación clínica y la clasificación de las lesiones no mostraron diferencias estadísticamente significativas, y las diferencias en las características de la intervención fueron las esperadas. Dado el bajo número de pacientes, todos los resultados deben interpretarse con precaución, sobre todo por lo que respecta a la tasa de trombosis del *stent* en el análisis de subgrupos de los pacientes con solapamientos que incluían 1 AB de 2,5 mm o AB de mayor tamaño. Sin embargo, un cálculo *post-hoc* de la potencia estadística mostró una potencia del 78,8% para la detección de diferencias en los MACE. El número de pacientes es relativamente bajo, por lo que la significación estadística podría tener una potencia insuficiente o excesiva.

CONCLUSIONES

En un contexto de práctica clínica real, con un grupo de pacientes no seleccionados, el implante de una longitud total de AB de 28 mm o más y el implante de AB con solapamiento pueden realizarse con un buen resultado clínico a medio plazo. Parece que los AB serían apropiados para el uso en lesiones largas, como consecuencia de diversas ventajas que presentan frente a los SFA. Sin embargo, se debe tener en cuenta los inconvenientes mecánicos, y el implante de AB con solapamiento debe realizarse con precaución. Serán necesarios ensayos controlados y aleatorizados de mayor tamaño, así como datos a más largo plazo, para evaluar el concepto y las presunciones respecto a ventajas e inconvenientes del implante de AB.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los AB muestran unos resultados clínicos razonables en comparación con los SFA metálicos estándares. Sin embargo, la mayor parte de los datos disponibles proceden de estudios en lesiones predominantemente simples.
- La experiencia con el implante de AB en contextos anatómicos más complejos es escasa. Concretamente, para el tratamiento de lesiones largas con AB, es preciso tener en cuenta algunas particularidades como, por ejemplo, que sea necesario el solapamiento de 2 AB con un grosor de los *struts* de 150 μm cada uno.

¿QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO?

- El implante de AB en segmentos largos muestra una alta tasa de éxitos técnicos y el resultado a medio plazo es satisfactorio. Además, los resultados son similares en los pacientes tratados con armazones solapados y sin solapamiento. Aunque hay cierta preocupación respecto a los solapamientos que incluyen AB de 2,5 mm, los resultados clínicos parecen ser similares a los de los solapamientos de AB de más de 2,5 mm. Sin embargo, estos resultados deberán confirmarse en estudios a mayor escala.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren dar las gracias a Elizabeth Martinson, PhD, por su ayuda editorial.

CONFLICTO DE INTERESES

A. Elsässer, H. Möllmann, C. Hamm y H. Nef recibieron pagos por conferencias de Abbott Vascular. H. Nef ha recibido también una subvención de investigación de Abbott Vascular. J. Wiebe recibió pagos para gastos de viaje de Abbott Vascular.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.recesp.2016.08.029.

BIBLIOGRAFÍA

- Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2541–51.
- Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrie D, Iniguez A, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:43–54.
- Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1905–15.
- Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Mehilli J, Lesiak M, 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;10:1144–53.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, 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;35:2541–619.
- Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:193–202.
- Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, Okamura T, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, 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;122:2288–300.
- Vaquero B, Barros A, Pujadas S, Bajo E, Estrada D, Miranda-Guardiola F, et al. Bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of chronic total occlusions: CTO-ABSORB pilot study. *EuroIntervention*. 2015;11:555–63.
- Wiebe J, Liebetrau C, Dorr O, Most A, Weipert K, Rixe J, et al. Feasibility of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in patients with chronic total occlusion. *Int J Cardiol*. 2015;179:90–4.
- Wiebe J, Liebetrau C, Dorr O, Wilkens E, Bauer T, Elsässer A, et al. Impact of the learning curve on procedural results and acute outcome after percutaneous coronary interventions with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in an all-comers population. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015;16:455–60.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344–51.
- Cassese S, Byrne RA, Tada T, Piniček S, Joner M, Ibrahim T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014;100:153–9.
- Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, et al. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2821–30.
- Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, Quax PH. Restenosis after PCI. Part 1: Tissue coverage and risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:53–62.
- Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1500–10.
- Finn AV, Kolodgie FD, Harnek J, Guerrero LJ, Acampado E, Tefera K, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2005;112:270–8.
- Gutierrez-Chico JL, Raber L, Regar E, Okamura T, Di Mario C, Van Es GA et al. Tissue coverage and neointimal hyperplasia in overlap versus nonoverlap segments of drug-eluting stents 9 to 13 months after implantation: in vivo assessment with optical coherence tomography. *Am Heart J*. 2013;166:83–94.
- Brugaletta S, Heo JH, Garcia-Garcia HM, Farooq V, Van Geuns RJ, De Bruyne B, et al. Endothelial-dependent vasomotion in a coronary segment treated by ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system is related to plaque composition at the time of bioresorption of the polymer: indirect finding of vascular reparative therapy? *Eur Heart J*. 2012;33:1325–33.
- Ormiston JA, Serruys PW, Onuma Y, Van Geuns RJ, De Bruyne B, Dudek D 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;5:620–32.
- Campos CM, Garcia-Garcia HM, Muramatsu T, De Araujo Goncalves P, Onuma Y, Dudek D et al. Impact of the everolimus-eluting bioresorbable scaffold in coronary atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:109–16.
- Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Pache J, Dotzer F, et al. Impact of lesion complexity on the capacity of a trial to detect differences in stent performance: results from the ISAR-STEREO trial. *Am Heart J*. 2003;146:882–6.
- Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2016;387:537–44.
- Abizaid A, Ribamar Costa J Jr, Bartorelli AL, Whitbourn R, Van Geuns RJ, Chevalier B et al. The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled. *EuroIntervention*. 2015;10:1396–401.
- Farooq V, Onuma Y, Radu M, Okamura T, Gomez-Lara J, Brugaletta S, et al. Optical coherence tomography (OCT) of overlapping bioresorbable scaffolds: from benchwork to clinical application. *EuroIntervention*. 2011;7:386–99.
- Panoulas VF, Kawamoto H, Sato K, Miyazaki T, Naganuma T, Sticchi A, et al. Clinical outcomes after implantation of overlapping bioresorbable scaffolds vs new generation everolimus eluting stents. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1135–43.
- Farooq V, Serruys PW, Heo JH, Gogas BD, Onuma Y, Perkins LE, et al. Intracoronary optical coherence tomography and histology of overlapping everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: the potential implications for clinical practice. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:523–32.
- Kitabata H, Loh JP, Pendyala LK, Badr S, Dvir D, Barbash IM, et al. Safety and efficacy outcomes of overlapping second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation drug-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2013;112:1093–8.