Artículo Original

Seguimiento de 12 meses de pacientes complejos tratados con stents farmacológicos liberadores de everolimus XIENCE V® en la práctica diaria – resultados del registro brasileño BRAVO

Investigadores del Estudio BRAVO☆

Informaciones sobre el artículo

Historial del artículo:
Recibido el 4 de noviembre de 2014
Aceptado el 18 de enero de 2015

Palabras clave:
Enfermedad coronaria
Intervención coronaria percutánea
Stents farmacológicos

Resumen

Introducción: El stent liberador de everolimus XIENCE V® es un stent farmacológico de nueva generación que incorpora una plataforma de cromo-cobalto de bajo perfil (81 µm) y un polímero de elevada biocompatibilidad (fluoropolímero) que transporta y controla la liberación del fármaco everolimus. Estudios recientes demuestran seguridad y eficacia sustentables del dispositivo XIENCE V® en el tratamiento de poblaciones de la práctica clínica. Nuestro objetivo fue reportar los resultados clínicos de 12 meses del protocolo brasileño BRAVO.
Métodos: El registro BRAVO fue un estudio prospectivo, no randomizado, de rama única, multicéntrico (25 centros), que evaluó los resultados clínicos tardíos de 535 pacientes mínimamente seleccionados, tratados con el stent farmacológico XIENCE V®.
Resultados: Cerca del 40% de los pacientes tenían diabetes, el 25% tenian antecedentes de infarto agudo de miocardio y el 42% se presentaron con síndrome coronario agudo. La mayoría de las lesiones (69%) era de elevada complejidad (ACC/AHA tipo B2/C). Las medias de la extensión y del diámetro nominales de los stents fueron, respectivamente, 19, 9 ± 5, 3 mm y 3,0 ± 0,4 mm. Los éxitos angiográficos y de procedimiento fueron de 99,7 y 98%, respectivamente. A los 12 meses, la tasa acumulada de eventos cardíacos adversos mayores, disponible en el 100% de los pacientes, fue de 5,6% (muerte cardíaca: 1,3; infarto agudo de miocardio: 3,0%; revascularización de la lesión tratada: 2,2%). La trombosis del stent ocurrió en cinco pacientes (0,9%), habiendo sido reportada solamente una trombosis entre los 6 y 12 meses.
Conclusiones: El stent farmacológico XIENCE V® demostró seguridad y eficacia sustentables al final de 12 meses en el tratamiento de lesiones coronarias complejas en pacientes de la práctica diaria.
© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Publicado por Elsevier Editorial Ltda. Este es un artículo Open Access bajo licencia de CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Twelve-month follow-up of complex patients treated with the Xience V™ everolimus drug-eluting stents in daily practice – results of the BRAVO Brazilian Registry

Keywords:
Coronary disease
Percutaneous coronary intervention
Drug-eluting stents

abstract

Backg round: The Xience V™ everolimus-eluting stents is a new generation drug-eluting stent (DES) that incorporates a low profile cobalt-chromium platform (81 µm) and a highly biocompatible polymer (fluoropolymer), which carries and controls the release of everolimus. Recent studies have demonstrated sustained safety and efficacy of the Xience V™ in the treatment of real-world populations. Our aim was to report the clinical results of 12 months of the BRAVO Brazilian protocol.
Methods: The BRAVO Registry was a prospective, non-randomized, single-arm, multicenter (25 centers) study that evaluated the late clinical results of 535 minimally selected patients treated with the drug-eluting stent Xience V™ in Brazilian daily practice.
Results: Overall, 40% of patients had diabetes, 25% prior myocardial infarction, and 42% presented with acute coronary artery syndrome. The majority of lesions (69%) was highly complex (ACC/AHA type B2 or C). The mean length and the nominal stent diameter were 19.9 ± 5.3 mm and 3.0 ± 0.4 mm, respectively. The angiographic and procedural successes were 99.7 and 98%, respectively. At 12 months, the cumulative

☆ Una lista completa con los nombres de los investigadores del estudio BRAVO aparece en Agradecimientos, al final del artículo.
* Autor para correspondencia: Avenida Dante Pazzanese, 500, Vila Mariana, CEP: 04012-909, São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: aabizaid@uol.com.br (A. Abizaid).
La revisión por pares es responsabilidad de la Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

DOI http://dx.doi.org/10.1016/j.rbci.2015.05.001
0104-1843/© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Publicado por Elsevier Editorial Ltda. Este es un artículo Open Access bajo licencia de CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

rate of major adverse cardiac events, available in 100% of patients, was 5.6% (cardiac death: 1.3%; acute myocardial infarction: 3.0%; revascularization of the target lesion: 2.2%). Stent thrombosis occurred in 5 patients (0,9%), and only 1 case was reported between 6 and 12 months.

Conclusions: The drug-eluting stent Xience V™ demonstrated sustained safety and efficacy up to 12 months in the treatment of complex coronary lesions in patients from daily practice.

© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

De forma general, las nuevas generaciones de stents farmacológicos (SF) han demostrado una elevada eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con lesiones coronarias en la práctica diaria.[1-3] Al ser comparados con los SF más antiguos,[4,5] tales dispositivos se caracterizan por la presencia de componentes metálicos de menor perfil, sistemas portadores de fármacos con biocompatibilidad optimizada y potentes agentes antiproliferativos.[6-13]

El stent XIENCE V® (Abbott Vascular, Santa Clara, Estados Unidos) incorpora una plataforma de cromo-cobalto con espesor de 81 µm y un polímero no trombogénico (fluoropolímero) que acarrea y controla la liberación del fármaco everolimus.[6] Estudios recientes con el stent XIENCE V® incluyendo poblaciones de mundo real mostraron una baja incidencia de eventos cardíacos adversos mayores (ECAM) y trombosis de stent en las fases tardía y muy tardía.[14-19]

Específicamente en el seguimiento de 6 meses del registro BRAVO (Brazil Xience™ V Everolimus-Eluting Coronary Stent System "Real-World" Outcomes Registry), que evaluó 535 pacientes, las tasas acumuladas de ECAM (4,3%), muerte cardíaca (1,1%) y trombosis de stent (0,8%) fueron relativamente bajas, especialmente considerando una cohorte brasileña compleja tratada en múltiples centros en la práctica diaria.[20] No obstante, datos del seguimiento a largo plazo aún son necesarios para evaluar mejor el impacto de ese dispositivo en nuestra población. Dicho eso, nuestro objetivo fue reportar los resultados clínicos del seguimiento a 12 meses de los pacientes incluidos en el protocolo BRAVO.

Métodos

Protocolo y procedimiento

Los detalles del protocolo y los resultados clínicos iniciales del registro BRAVO fueron reportados previamente.[20] En resumen, se trató de un estudio clínico prospectivo, no randomizado, de rama única, multicéntrico (25 centros), nacional, post comercialización, que utilizó un sistema de captura de datos electrónico validado, manejado de forma independiente por una Organización Representativa de Investigación Clínica, en São Paulo (SP). El objetivo del estudio fue evaluar los resultados clínicos tardíos en pacientes mínimamente seleccionados (exclusiones: puentes de safena y expectativa de vida < 24 meses) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con el SF XIENCE V® en la práctica diaria brasileña. Se incluyeron pacientes con por lo menos una lesión con estenosis ≥ 50%, localizada en arteria coronaria nativa con autonomía favorable a ICP con implante de stent. De manera general, los procedimientos de ICP se realizaron de acuerdo con las directrices actuales,[21] siendo la estrategia final dejada a criterio del operador. Los stents fueron disponibilizados en las siguientes medidas: 2,5, 3,0 y 3,5 mm de diámetro y 8, 12, 15, 18, 23 y 28 mm de extensión. En lo que respecta a las recomendaciones de terapia antiplaquetaria dual (TAD) pos procedimiento, la aspirina se prescribió indefinidamente y el tienopiridínico (clopidogrel) se prescribió por un mínimo de 12 meses.

Desenlaces clínicos y definiciones

El *endpoint* primario del estudio fue la incidencia de ECAM en el seguimiento de 12 meses. Los eventos clínicos tardíos considerados incluyeron revascularización de la lesión tratada (RLT) a los 6 y 12 meses, trombosis del stent y sangrado mayor hasta 12 meses. El *endpoint* combinado de ECAM se definió como: muerte cardíaca, infarto agudo de miocárdio (IAM) y RLT. La revascularización del vaso tratado (RVT) incluyó los casos de RLT.

Las trombosis del stent fueron definidas según los criterios del *Academic Research Consortium* (ARC).[22] El sangrado mayor siguió los criterios *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI), incluyendo hemorragia intracraneal o caída ≥ 5 g/dL de la concentración de hemoglobina o caída absoluta ≥ 15% del hematocrito.[23]

El seguimiento clínico fue programado a los 30 días, 6, 12 y 24 meses post procedimiento y consistió en visita médica o contacto telefónico realizado según protocolo predefinido. Un total de 535 pacientes fue incluido entre septiembre de 2008 y septiembre de 2010, y todos (100%) completaron el seguimiento clínico a los 12 meses.

Todos los eventos adversos tuvieron sus informaciones conferidas directamente en la documentación fuente y fueron posteriormente adjudicados por un Comité de Eventos Clínicos independiente, que incluyó tres experimentados profesionales de las áreas de Cardiología Clínica e Invasiva. Para el análisis actual, fueron reportados los resultados clínicos hasta los 12 meses.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentuales. Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar.

Resultados

Características basales y del procedimiento

Las características clínicas y angiográficas basales se presentan en la tabla 1. De forma general, el 40% de los pacientes tenían diabetes, el 25% tenían IAM previo, y el 42% se presentaron con síndrome coronario agudo (SCA), incluyendo un 29% con angina inestable, un 9% con IAM sin supradesnivel del segmento ST y un 4 % con IAM con supradesnivel del segmento ST. Con respecto a los procedimientos de ICP, el 14% recibió múltiples stents, en el 42% se realizó post dilatación con catéter balón, y las medias de extensión nominal y el diámetro nominal del stent fueron, respectivamente, 19,9 ± 5,3 mm y 3,0 ± 0,4 mm. Al final del procedimiento, los éxitos angiográficos y del procedimiento fueron del 99,7 y 98%, respectivamente.

Eventos clínicos

La tabla 2 muestra las tasas acumuladas de eventos adversos hasta 12 meses de seguimiento clínico. Entre 6 y 12 meses, ocurrieron siete nuevos casos de ECAM, incluyendo dos muertes cardíacas. En el primer

Tabla 1
Características clínicas y angiográficas basales

Variable	n = 535 (770 lesio.)
Edad, años	62,7 ± 11,1
Sexo femenino, n (%)	171 (32,0)
Diabetes mellitus, n (%)	214 (40,0)
En uso de insulina	60 (11,2)
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	433 (80,9)
Dislipidemia, n (%)	407 (76,1)
Historia de tabaquismo, n (%)	234 (43,7)
Tabaquismo actual	101 (18,9)
Historia familiar de EAC, n (%)	265 (49,5)
Infarto de miocardio previo, n (%)	133 (24,9)
ICP previa, n (%)	206 (38,5)
CRM previa, n (%)	54 (10,1)
AVE previo, n (%)	21 (3,9)
ICC clase funcional III o IV[a], n (%)	39 (7,3)
Insuficiencia renal[b], n (%)	33 (6,2)
Enfermedad vascular periférica, n (%)	25 (4,7)
Presentación clínica de SCA, n (%)	224 (41,9)
Vaso tratado, n (%)	
Descendente anterior	335 (46,1)
Circunfleja	181 (23,5)
Coronaria derecha	213 (27,7)
Tronco de coronaria izquierda	21 (2,7)
Bifurcación, n (%)	89 (11,6)
Oclusión total, n (%)	48 (6,2)
Reestenosis intra stent, n (%)	54 (7,0)
Lesión tipo B2/C[c], n (%)	531 (69,0)
Extensión de lesión, mm	17,8 ± 7,3[d]
Diámetro de referencia del vaso, mm	3,0 ± 1,4[d]
Diámetro de la estenosis, %	82,9 ± 10,1[d]

EAC: enfermedad arterial coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; CRM: cirugía de revascularización del miocardio; AVE: accidente vascular encefálico; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; SCA: síndrome coronaria aguda.
[a] De acuerdo a la clasificación de la *New York Heart Association.*
[b] Definida por la dosificación de creatinina sérica basal ≥ 1,5 mg/dL.
[c] De acuerdo a la clasificación modificada *American College of Cardiology/American Heart Association.*
[d] Estimación por análisis visual, según reportado por el operador.

caso, una paciente de 53 años, con múltiples factores de riesgo (hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes, dislipemia, tabaquismo, IAM y cirugía de revascularización miocárdica (CRM) previa), se trato inicialmente dos lesiones en la coronaria derecha durante el SCA, pero evolucionó con IAM inferior con supradesnivel del segmento ST seguido de muerte en el día 245 post procedimiento. En el segundo caso, una paciente de 70 años, con antecedentes de HAS, dislipemia y diabetes, se trató la arteria descendente anterior en el procedimiento índice debido a cuadro de angina estable clase funcional III; sin embargo, presentó una recurrencia de la lesión en el vaso tratado y progresión de la enfermedad aterosclerótica, siendo sometida a CRM y evolucionando con complicaciones post operatorias y muerte en el día 289. Además, otros tres pacientes tuvieron muerte no cardíaca debido a evolución de neoplasia de páncreas (día 246), politraumatismo (día 280) e insuficiencia respiratoria (día 295).

Tabla 2
Tasas cumulativas de eventos adversos hasta 12 meses de seguimiento (n = 535)

Evento	Hospitalario	30 días	6 meses	12 meses
ECAM, n (%)	10 (1,9)	13 (2,4)	23 (4,3)	30 (5,6)
Muerte cardíaca, n (%)	0 (0)	2 (0,4)	5 (0,9)	7 (1,3)
IAM, n (%)	10 (1,9)	10 (1,9)	12 (2,2)	16 (3,0)
RLA, n (%)	0 (0)	1 (0,2)	5 (0,9)	12 (2,2)
RVA, n (%)	0 (0)	2 (0,4)	7 (1,3)	15 (2,8)
TS, n (%)	1 (0,2)	2 (0,4)	4 (0,8)	5 (0,9)
Definitiva	1	0	0	1
Probable	0	1	0	0
Posible	0	0	2	0

ECAM: eventos cardíacos adversos mayores; IAM: infarto agudo de miocardio; RLA: revascularización de la lesión tratada; RV: revascularización del vaso tratado; TS: trombosis de stent.

La tasa acumulada de cualquier trombosis de stent reportada hasta los 12 meses fue de 0,9% y sumó cinco casos; la tasa de trombosis de stent definitiva/probable fue de 0,6% (tres casos). La descripción detallada de los casos se presenta en la tabla 3. Por último, se reportaron casos de sangrado mayor por el criterio TIMI en tres pacientes hasta 12 meses de seguimiento, siendo que en uno de los casos el paciente presentó dos episodios distintos de sangrado gastrointestinal (tabla 4).

Discusión

De manera general, los resultados clínicos encontrados a los 12 meses en el análisis actual, el cual involucró un número relativamente grande de pacientes (n = 535) mínimamente seleccionados, provenientes de la práctica diaria nacional, confirman el perfil de seguridad y eficacia observado en nuestro registro a los 6 meses.[20] Estos resultados, se mostraron también comparables a una serie de estudios reportados con el dispositivo XIENCE V® en poblaciones del mundo real, en los cuales se evidenciaron altas tasas de éxito del procedimiento (96 a 99%), además de seguridad y efectividad clínica sustentables durante el seguimiento tardío y muy tardío[14-19] (tabla 5). Tales hallazgos sugieren, de manera inequívoca, un desempeño bastante favorable de este SF de segunda generación liberador de everolimus en diferentes escenarios clínicos, incluyendo subgrupos de elevado riesgo.

En el registro BRAVO, la tasa de ECAM a los 6 meses fue del 4,3%[20]; sin embargo, se observaron siete nuevos eventos entre 6 y 12 meses, lo que representa un pequeño incremento (del orden del 1,3%) en el periodo. Es digno de nota el hecho de que la nueva revascularización, debido a la recurrencia tardía de la estenosis o la progresión de la enfermedad, fue el principal factor determinante en seis de los siete nuevos casos reportados. En la era de la angioplastia con balón, el principal mecanismo de recurrencia tardía parecía ser el remodelado o retracción vascular, siendo que la reestenosis angiográfica binaria ocurría en hasta el 50% de los casos. Los casos de recurrencia post stents metálicos se asocian, principalmente, a la hiperplasia neointimal, con

Tabla 3
Descripción de los casos de trombosis de stent reportados hasta 12 meses de seguimiento (ordenados por el tiempo hasta el evento a partir del procedimiento índice)

Caso	Edad (anos)	Sexo	Antecedentes	Indicación	Vaso tratado	Presentación del evento	Uso de TAD	Días hasta el evento	Adjudicación (criterio ARC)[22]
1	52	M	HAS, dislipidemia, tabaquismo, EVP, IAM previo,	SCA	DA/Dg (bifurcación)	Angina inestable	Sim	0	TS definitiva (aguda)
2	75	F	DM, HAS, dislipidemia	Isquemia silenciosa	Dg (1º ramo)	Muerte súbita	Sim	28	TS probable (subaguda)
3	80	M	HAS, dislipidemia, tabaquismo, ICC, marcapaso definitivo	AE clase II	CD	Muerte súbita	Sim	42	TS posible (tardía)
4	77	M	DM, HAS, dislipidemia, IRC dialítica	SCA	DA (2 lesiones)	Muerte súbita	Sim	154	TS posible (tardía)
5	53	F	DM, HAS, dislipidemia, tabaquismo, IAM previo, CRM previa	SCA	CD (2 lesiones)	IAM con supradesnivel de ST	Sim	245	TS definitiva (tardía)

TAD: terapia antiplaquetaria dual; ARC: *Academic Research Consortium*; M: masculino; HAS: hipertensión arterial sistémica; EVP: Enfermedad vascular periférica; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronaria aguda; DA: arteria coronaria descendente anterior; Dg: rama diagonal; TS: trombosis de stent; F: femenino; DM: diabetes mellitus; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; AE: angina estable; CD: arteria coronaria derecha; IRC: insuficiencia renal crónica; CRM: cirugía de revascularización del miocardio.

Tabla 4
Descripción de los casos de sangrado mayor por el criterio TIMI[17] hasta 12 meses de seguimiento (ordenados temporalmente hasta el evento a partir del procedimiento índice)

Caso	Edad (anos)	Sexo	Antecedentes	Indicación	Vaso tratado	Presentación del evento	Uso de TAD	Días hasta el evento	Tratamiento/evolución
1	75	M	DM, HAS, dislipidemia, IRC	SCA	CD, Cx	Sangrado gastrointestinal[a]	Sí	12	Transfusión de concentrado de hematíes
						Sangrado gastrointestinal[a,b]	Sí	75	Transfusión de concentrado de hematíes
2	70	M	HAS, dislipidemia, tabaquismo, ICC, marcapaso definitivo, sangrado gastrointestinal	AE clase II	CD	Sangrado retal	Sí	20	Muerte (no cardíaca)
3	87	M	HAS, dislipidemia	SCA	TCE, DA, Cx	AVE hemorrágico	Sí	153	Muerte (no cardíaca)

TAD: terapia antiplaquetaria dual; M: masculino; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensión arterial sistémica; IRC: insuficiencia renal crónica; SCA: síndrome coronaria aguda; CD: arteria coronaria derecha; Cx: arteria circunfleja; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; AE: angina estable; TCE: tronco de coronaria izquierda; DA: arteria coronaria descendente anterior; AVE: accidente vascular encefálico. [a] Evento asociado a la disminución en los niveles séricos de hemoglobina ≥ 5 g/dL. [b] Segundo evento de sangrado en el mismo paciente (caso 1).

tasas que oscilan entre el 20 y el 30%.[4,5,24,25]

En ambas situaciones llama la atención que el pico de incidencia parece ocurrir en tiempo similar, entre 3 y 6 meses.[26] Sin embargo, con los SF, la formación de tejido neointimal es inhibida de forma significativa – reestenosis angiográfica binaria usualmente < 10%, debido a que tal proceso también es retardado por la acción local del fármaco antiproliferativo.[1,4-12,27] Por lo tanto, si bien es improbable, pueden ocurrir casos de recurrencia en una fase más tardía (> 6 meses), en comparación con los stents no farmacológicos (≤ 6 meses). Aun así, los predictores clásicamente asociados a la reestenosis post ICP (diabetes, lesiones largas, vasos de fino calibre, lesiones complejas, etc.) permanecen siendo los mismos.[28,29]

Curiosamente, además de la hiperplasia neointimal, estudios recientes evidenciaron un nuevo mecanismo de recurrencia post stent, incluyendo el proceso de nueva aterosclerosis, el cual puede ocurrir inclusive en SF de segunda generación.[30,31] El análisis seriado por angiografía coronaria cuantitativa en los estudios SPIRIT II y III demostraron tasas relativamente bajas de reestenosis angiográfica binaria en el segmento tratado con el stent XIENCE V® (3,4 a 4,7%, a los 6 y 8 meses, respectivamente), las cuales estuvieron asociadas a tasas de RLA del 1,8% a los 6 meses (SPIRIT II) y el 3,4% a los 12 meses (SPIRIT III).[17,18] De manera similar, las tasas de reestenosis clínica en el registro BRAVO fueron el 0,9% a los 6 meses y el 2,2% a los 12 meses, a pesar de la alta prevalencia de diabetes, SCA y lesiones complejas. Tales hallazgos evidencian la efectividad clínica de los SF de segunda generación, especialmente del sistema liberador de everolimus, inclusive en poblaciones de mayor complejidad (Tabla 5).

A pesar de la marcada eficacia en la reducción de hiperplasia neointimal, reestenosis y, consecuentemente, la necesidad de nueva revascularización, demostrada por los SF de primera generación frente a los stents no farmacológicos,[4,5] las preocupaciones relacionadas a la seguridad, particularmente en las fases tardía y muy tardía,[3] acabaron por impulsar la investigación y el desarrollo de nuevos sistemas de SF, con el objetivo de lograr un mejor perfil en este ítem (seguridad). Una serie de estudios demostró, de forma bastante clara, el carácter multifuncional asociado a la génesis de la trombosis del stent post implante de SF.[3,32,33] Se destacan, entre otras, las características asociadas a: comorbilidades y presentación clínica (diabetes, insuficiencia renal, SCA, etc.) morfología de la lesión y procedimiento (lesiones complejas, bifurcación, trombo, ICP multilateral, subexpansión del stent, disección, etc.) interrupción de la TAD (principalmente en los primeros 6 meses); y tipo de stent.

De todos modos, a la luz de las evidencias actuales no está completamente determinado hasta qué punto (o en qué grado) una u otra de esas características, o su combinación, puede influenciar y/o predecir la incidencia de trombosis del stent. En relación a los SF, el espesor de las astas, la biocompatibilidad de los sistemas acarreadores y el mecanismo de acción del fármaco antiproliferativo han sido considerados componentes determinantes para el desempeño y el perfil de seguridad, tanto inmediata como tardía/muy tardía. Entre los SF de segunda generación más utilizados, las plataformas de cromo-cobalto y platino-cobalto de espesor fino (74 a 91 µm) son comúnmente encontrados.[6,9,10,13] Los sistemas acarreadores incorporan agentes "no trombogénicos" o polímeros biodegradables, con mejor perfil de biocompatibilidad comparado a los polímeros durables usados en los stents farmacológicos más antiguos.[6-13,34]

Tabla 5
Comparación de estudios clínicos con stents farmacológicos liberadors de everolimus XIENCE V®

Estudio	BRAVO	COMPARE[14]	RESET[15]	EXCELLENT[16]	SPIRIT III[17]	SPIRIT IV[18]	TWENTE[19]
Pacientes, n	535	897	1.597	1.079	669	2.458	694
Lesiones, n	770	1.286	1.967	1.459	772	3.142	1.036
Diabéticos, %	40	17	45	37	30	32	21
SCA, %	42	60	18	53	19	28	51
DA, %	46	40	49	50	41	41	42
Bifurcación, %	12	17	39	11	ND	ND	25
Lesión B2/C, %	69	74	ND	53	ND	ND	70
Extensión de la lesión, mm	17,8	16,8	17,0	20,31	14,7	14,8	14,30
DRV, mm	3,0	2,56	2,58	2,87	2,77	2,75	2,66
Éxito del procedimiento, %	98	98	97,8	99	ND	ND	95,8
Seguimiento a los 12 meses, %	100	100	98	98,9	97,9	98,3	99,7
ECAM, %	5,6	5	6,2	3,8	6	4,2	9
Muerte cardíaca, %	1,3	1	1	0,3	0,8	0,4	1,4
IAM, %	3	3	3	1,4	2,8	1,9	4,6
RLA, %	2,2	2	4,3	2,4	3,4	2,5	1,4
RVA, %	2,8	2	6,9	3,1	6,1	3,9	ND
TS (definitiva/probable), %	0,6	0,7	0,4	0,4	1,1	0,3	1,2

SCA: síndrome coronario agudo; DA: arteria coronaria descendente anterior; ND: no disponible; DRV: diámetro de referencia del vaso; ECAM: eventos cardíacos adversos mayores; IAM: infarto agudo de miocardio; RLA: revascularización de la lesión tratada; RVA: revascularización del vaso tratado; TS: trombosis de stent.

Por último, los fármacos de la familia "limus" prevalecen en la actualidad.[6-13] Tres estudios randomizados comparando los stents XIENCE V® frente a Taxus® liberador de paclitaxel (Boston Scientific, Natick, Estados Unidos) mostraron menores tasas de ECAM y trombosis del stent con el primero en el seguimiento de 12 meses.[14,17,18] Otros tres análisis randomizados demostraron no inferioridad del SF liberador de everolimus frente a stent CYPHER® liberador de sirolimus (Cordis Corp., Warren, Estados Unidos) en los eventos clínicos en el seguimiento de 12 o 18 meses;[15,16,35] sin embargo, la trombosis de stent muy tardía (>1 año) parece ser menor con el sistema liberador de everolimus.[3]

Las tasas de trombosis de stent reportadas hasta 1 año con el stent XIENCE V® variaron entre el 0,4 al 1,2%. En nuestra población, esta tasas (definitiva/probable) fue del 0,6% a pesar de la alta prevalencia de diabéticos (40%), SCA (42%) y lesiones complejas (69% tipo B2/C). considerándose solamente la trombosis del stent (definitiva/probable) tardía (entre 1 y 12 meses), la tasa fue extremadamente baja (0,2%), representando un único evento.

Digno de nota fue el hecho de que la mayoría de los pacientes que tuvieron cualquier trombosis de stent (n = 5) presentaban múltiples comorbilidades y SCA en el procedimiento índice, aunque estaban en uso de TAD al momento del evento trombótico. De cualquier manera la evaluación de la incidencia de eventos en el seguimiento clínico muy tardío (aun no reportada) es necesaria para demostrar las sustentabilidad de esos resultados.

Conclusiones

Los resultados del seguimiento clínico tardío del registro brasileño multicéntrico BRAVO demostraron seguridad y eficacia sustentables del stent farmacológico liberador de everolimus XIENCE V® en el tratamiento de lesiones coronarias complejas, en pacientes de la práctica diaria mínimamente seleccionados, incluyendo tasas relativamente bajas de trombosis del stent (< 1%) y revascularización de la lesión tratada (2,2%) al final de 12 meses.

Fuente de financiamiento

No existe.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no hay conflictos de interés.

Agradecimientos

Forman parte del Estudio BRAVO los siguientes investigadores: Alexandre Abizaid – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Pau- lo (SP), Brasil; Amanda G. M. R. Sousa – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo (SP), Brasil; Andrea S. Abizaid – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo (SP), Brasil; Antônio C. N. Ferreira – Hospital Mater Dei S.A., Belo Horizonte, MG, Brasil; Ari Mandil – Hospital Lifecenter, Belo Horizonte, MG, Brasil; César R. Medeiros – Hospital Rede D'Or, Unidades Copa, Barra e Quinta D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; Costantino R. Costantini – Hospital Cardiológico Costantini, Curitiba, PR, Brasil; Décio Salvadori – Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo (SP), Brasil; Erlon O. de Abreu-Silva – Cardiovascular Research Center, São Paulo (SP), Brasil; Flávio R. A. Oliveira – Maximagem Diagnóstico por Imagem Ltda., Recife, PE, Brasil; Gilberto Nunes – Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre, RS, Brasil; Hélio Castello Jr. – Hospital Bandeirantes, São Paulo (SP), Brasil; Heloísa M. S. Guimarães – Centro Integrado de Medicina Intervencionista, Belém, PA, Brasil; José Airton Arruda – CIAS Unimed, Vitória, ES, Brasil; José Armando Mangione – Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo (SP), Brasil; José Eduardo Sousa – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo (SP), Brasil; Juliana P. de Castro – Cardiovascular Research Center, São Paulo (SP), Brasil; Luiz A. Mattos – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo (SP), Brasil; Marco Perin – Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP), Brasil; Marco V. Wainstein – Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil; Marcos Marino – Hospital Madre Teresa, Nova Lima, MG, Brasil; Maurício L. Prudente – Encore Cardiologia e Radiologia Intervencionista, Goiânia, GO, Brasil; Newton Stadler S. Filho – Instituto de Neurologia de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; Norberto T. Duda – Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil; Paulo Caramori – Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil; Ricardo A. Costa – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo (SP), Brasil; Roberto Botelho – Instituto do Coração do Triângulo Mineiro, Uberlândia, MG, Brasil; Rodrigo F. Cardoso – Hemocor, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; Rogério Sarmento-Leite – Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS, Brasil.

Referencias

1. Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. N Engl J Med. 2010;363(2):136-46.
2. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2008;372(9644):1163-73.
3. Räber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. Circulation. 2012;125(9):1110-21.
4. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al.; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med. 2003;349(14):1315-23.
5. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al.; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2004;350(3):221-31.
6. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. EuroIntervention. 2005;1(1):58-65.
7. Costa RA, Lansky AJ, Mintz GS, Mehran R, Tsuchiya Y, Negoita M, et al. Angiographic results of the first human experience with everolimus-eluting stents for the treatment of coronary lesions (the FUTURE I trial). Am J Cardiol. 2005;95(1):113-6.
8. Costa RA, Lansky AJ, Abizaid A, Müeller R, Tsuchiya Y, Mori K, et al. Angiographic results of the first human experience with the Biolimus A9 drug-eluting stent for de novo coronary lesions. Am J Cardiol. 2006;98(4):443-6.
9. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, Walters DL, McClean D, Horrigan M, et al.; RESOLUTE Investigators. Clinical and angiographic results with the next-generation resolute stent system: a prospective, multicenter, first-in-human trial. JACC Cardiovasc Interv. 2009;2(10):977-85.
10. Meredith IT, Whitbourn R, Scott D, El-Jack S, Zambahari R, Stone GW, et al. PLATINUM QCA: a prospective, multicentre study assessing clinical, angiographic, and intravascular ultrasound outcomes with the novel platinum chromium thin-strut PROMUS Element everolimus-eluting stent in de novo coronary stenoses. EuroIntervention. 2011;7(1):84-90.
11. Dani S, Costa RA, Joshi H, Shah J, Pandya R, Virmani R, et al. First-in-human evaluation of the novel BioMime sirolimus-eluting coronary stent with bioabsorbable polymer for the treatment of single de novo lesions located in native coronary vessels - results from the meriT-1 trial. EuroIntervention. 2013;9(4):493-500.
12. Ribeiro EE, Campos CM, Ribeiro HB, Lopes AC, Esper RB, Meirelles GX, et al. First-in-man randomised comparison of a novel sirolimus-eluting stent with aluminal biodegradable polymer and thin-strut cobalt-chromium alloy: INSPIRON-I trial. EuroIntervention. 2014;9(12):1380-4.
13. Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, Dens J, Fajadet J, Carrié D, et al. Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. J Am Coll Cardiol. 2012;59(15):1362-70.

14. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. Lancet. 2010;375(9710):201-9.
15. Kimura T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Igarashi K, Kadota K, et al.; RESET Investigators. Comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents: 1-year outcomes from the Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting Versus Everolimus-eluting stent Trial (RESET). Circulation. 2012;126(10):1225-36.
16. Park KW, Chae IH, Lim DS, Han KR, Yang HM, Lee HY, et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting) randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2011;58(18):1844-54.
17. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al.; SPIRIT III Investigators. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. JAMA. 2008;299(16):1903-13.
18. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al.; SPIRIT IV Investigators. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. N Engl J Med. 2010;362(18):1663-74.
19. von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg JH, et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: the TWENTE trial. J Am Coll Cardiol. 2012;59(15):1350-61.
20. Abreu-Silva EO, Costa RA, Abizaid AS, Perin M, Cardoso RF, Prudente ML, et al. Stents Farmacológicos liberadores de everolimus XienceTM V no tratamento de pacientes com lesões coronárias complexas na prática diária: resultados iniciais do registro brasileiro BRAVO. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2011;19(4):357-66.
21. Mattos LA, Lemos PA, Rassi A Jr., Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia - Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição - 2008) [Internet]. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2008 [acessado 26 de fevereiro de 2015]; Suplemento 2. Disponível em: http://www.rbci.org.br/imageBank/PDF/RBCI_Diretrizes_16-2.pdf
22. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al.; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation. 2007;115(17):2344-51.
23. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. Circulation. 1987;76(1):142-54.
24. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med. 1994;331(8):489-95.
25. Mintz GS, Popma JJ, Hong MK, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, et al. Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis. Am J Cardiol. 1996;78(3A):18-22.
26. Kastrati A, Schömig A, Dietz R, Neumann FJ, Richardt G. Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. Circulation. 1993;87(5):1498-505.
27. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. Circulation. 2003;107(18):2383-9.
28. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Pinieck 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(2):153-9.
29. Popma JJ, Leon MB, Moses JW, Holmes DR Jr., Cox N, Fitzpatrick M, et al.; Investigators S. Quantitative assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries. Circulation. 2004;110(25):3773-80.
30. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol. 2011;57(11):1314-22.
31. Chamié D, Costa Jr. JR, Abizaid A. Neoaterosclerose precoce como causa de reestenose de stent farmacológico de segunda geração. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2012;20(3):333-6.
32. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA. 2005;293(17):2126-30.
33. Costa RA, Sousa AGMR, Moreira A, Costa Jr. JR, Maldonado G, Cano M, et al. Trombose de stent farmacológico no "mundo-real": análise crítica do registro DESIRE (Drug-Eluting Stent in the Real World). Rev Bras Cardiol Invasiva. 2008;16(2):144-54.
34. Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, Foerst J, Newell JB, Sakakura K, et al. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans. Circulation. 2014;129(2):211-23.
35. Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS, Christiansen EH, Tilsted HH, Krusell LR, et al. Scandinavian Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome IVI. Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV). Circulation. 2012;125(10):1246-55.