

# Resultados Clínicos Tardíos del Stent Farmacológico Liberador de Sirolimus Firebird® en el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria en la Práctica Diaria – Seguimiento de 24 Meses del Registro CLARIFIRE

Rodrigo Souza<sup>1,2</sup>, Ricardo A. Costa<sup>1,3</sup>, Alexandre Abizaid<sup>1,3</sup>, Mônica Buchalla<sup>4</sup>, Ronaldo da Rocha Loures Bueno<sup>5</sup>, George C. Ximenes Meireles<sup>6</sup>, Kleber Bomfim Araújo Martins<sup>7</sup>, J. Ronaldo Mont'Alverne Filho<sup>8</sup>, Costantino Costantini<sup>9</sup>, Décio Salvadori Jr.<sup>10</sup>, Wilson A. Pimentel-Filho<sup>10</sup>, Andrea S. Abizaid<sup>1,3</sup>, Juliana Polachini de Castro<sup>1</sup>, Expedito Ribeiro<sup>11</sup>, Fausto Feres<sup>3</sup>, em prol dos Investigadores do Estudo CLARIFIRE

## RESUMO

**Introducción:** El stent farmacológico liberador de sirolimus Firebird® ya demostró eficacia en la inhibición de hiperplasia neointimal en pacientes seleccionados sometidos a intervención coronaria percutánea. Nuestro objetivo fue evaluar el desempeño y el resultado clínico tardío del dispositivo Firebird® en pacientes sometidos a la intervención coronaria percutánea en la práctica diaria en Brasil. **Métodos:** El Registro CLARIFIRE fue un estudio prospectivo, no randomizado, multicéntrico, que incluyó a 455 pacientes (536 lesiones) en 14 centros de Brasil entre diciembre de 2008 y mayo de 2011. El seguimiento clínico se realizó a los 1, 6, 12 y 24 meses, y los eventos adversos fueron adjudicados por un Comité de Eventos Clínicos independiente. **Resultados:** El promedio de las edades fue de 61,1 ± 10,4 años, el 30,8% eran del sexo femenino, el 41,9 tenían diabetes y el 58,2% se presentaban con angina estable. El vaso tratado más prevalente fue la arteria descendente anterior (46,5%, el 29,9% eran lesiones reestenóticas y el 8% eran lesiones en bifurcación. Se implantaron 613 stents y los promedios de extensión y diámetro nominal de los stents fueron 22,0 ± 6,4 mm y 2,90 ± 0,40 mm, respectivamente. El éxito del procedimiento fue de 97,6%. La tasa acumulada de eventos cardíacos adversos mayores a los 12 meses (*endpoint* primario) fue de 8,1%. Considerándose los eventos post-hospitalización hasta 24 meses (409/455),

## ABSTRACT

### Late Clinical Outcomes of Firebird™ Sirolimus-Eluting Stent for the Treatment of Coronary Artery Disease in the Daily Practice – 24-Month Follow-up of the CLARIFIRE Registry

**Background:** The Firebird™ sirolimus-eluting stent has proven to be effective in inhibiting neointimal hyperplasia in selected patients undergoing percutaneous coronary intervention. Our objective was to evaluate the performance and long-term outcomes of Firebird™ in patients undergoing percutaneous coronary intervention in the daily practice in Brazil. **Methods:** The CLARIFIRE Registry was a prospective, non-randomized, multicenter study enrolling 455 patients (536 lesions) in 14 Brazilian sites between December 2008 and May 2011. Clinical follow-up was performed at 1, 6, 12 and 24 months, and adverse events were adjudicated by an independent Clinical Events Committee. **Results:** Mean age was 61.1 ± 10.4 years, 30.8% were women, 41.9% had diabetes and 58.2% had stable angina. The left anterior descending artery was the most prevalent target vessel (46.5%), 29.9% were restenotic lesions, and 8% bifurcations. Six hundred and thirteen stents were implanted and the mean nominal stent length and diameter were 22.0 ± 6.4 mm and 2.90 ± 0.40 mm, respectively.

<sup>1</sup> Cardiovascular Research Center, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Santa Casa de Misericórdia de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

<sup>5</sup> Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>6</sup> Hospital Stella Maris, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>7</sup> São Lucas Clínica e Hospital, Aracaju, SE, Brasil.

<sup>8</sup> Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, CE, Brasil.

<sup>9</sup> Hospital Cardiológico Costantini, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>10</sup> Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>11</sup> Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

**Correspondência:** Ricardo A. Costa. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Cardiovascular Research Center – Rua Dr. Astolfo Araújo, 521 – Vila Mariana – CEP: 04012-070 – São Paulo, SP, Brasil E-mail: rcosta@crmed.com.br

se observaron eventos cardíacos adversos mayores en el 9,8%, muerte cardíaca en el 3,9% y revascularización de vaso tratado en el 7,6%. La trombosis del stent (definitiva/probable) ocurrió en nueve casos (2%) hasta los 30 días, sin eventos subsiguientes. **Conclusiones:** El stent farmacológico liberador de sirolimus Firebird® demostró desempeño favorable, además de seguridad y eficacia sustentadas en el tratamiento de pacientes en la práctica diaria, según lo evidenciado por la elevada tasa de éxito del procedimiento y la incidencia relativamente baja de eventos adversos al final de 2 años.

**Descriptor:** Enfermedad de las coronarias. Intervención coronaria percutánea. Stents farmacológicos.

Procedural success was 97.6%. The cumulative major adverse cardiac events rate at 12 months (primary endpoint) was 8.1%. Considering post-discharge events up to 24 months (409/455), major adverse cardiac events were observed in 9.8%, cardiac death in 3.9% and target vessel revascularization in 7.6% of the patients. Definite/probable stent thrombosis was observed in nine cases (2%) up to 30 days, and no further occurrences were found. **Conclusions:** The Firebird™ sirolimus-eluting stent has demonstrated good performance and sustained safety and efficacy for patients treated in daily practice, as evidenced by the high procedural success rates and relatively low adverse event rates after 2 years.

**Descriptors:** Coronary disease. Percutaneous coronary intervention. Drug-eluting stents.

El advenimiento de los stents farmacológicos (SF), en principios de este siglo, permitió la superación de las principales limitaciones de los stents coronarios: la hiperplasia neointimal y la consiguiente reestenosis angiográfica, además de la necesidad de revascularización de la lesión tratada (RLA).<sup>1-3</sup> Sin embargo, con la ampliación y la diversificación de la utilización de los SF de primera generación (Cypher, de Cordis, Miami Lakes, Estados Unidos, un SF liberador de sirolimus, y Taxus, de Boston Scientific, Natick, Estados Unidos, un SF liberador de paclitaxel), surgieron preocupaciones con respecto a la eficacia y la seguridad tardía, especialmente en subgrupos más complejos.<sup>4,5</sup> Tales preocupaciones impulsaron el desarrollo de nuevos sistemas de SF, incluyendo plataformas de stents alternativas, sistemas acarreadores de fármaco más biocompatibles y agentes antiproliferativos potentes.<sup>6-13</sup>

El dispositivo Firebird® (MicroPort Medical Co., Ltd., Shanghai, China) es un sistema ya aprobado para uso clínico en Asia y Sudamérica, que incorpora una plataforma de acero inoxidable con bajo perfil de cruzamiento, asociada a un potente agente inmunosupresor ampliamente estudiado (sirolimus) y un componente transportador de fármaco (polímero) durable, concebido para optimizar el transporte del medicamento de manera adecuada y segura.<sup>11</sup> Estudios iniciales con poblaciones seleccionadas ya demostraron la eficacia de este nuevo dispositivo en la prevención de la hiperplasia neointimal, siendo las tasas de reestenosis comparables a las de estudios con SF de primera generación, así como también en la reducción de las tasas de revascularización de vaso tratado (RVA) y de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), en el seguimiento tardío, comparado a los stents no farmacológicos.<sup>3,14-17</sup> De esta manera, debido a la facilitación logística de producción del dispositivo Firebird® en sitios seleccionados, con costos reducidos, se está permitiendo el acceso de un mayor porcentaje de la población a ese tipo de tecnología.<sup>18</sup>

El objetivo de este estudio fue evaluar el desempeño y el resultado clínico tardío del dispositivo Firebird® liberador de sirolimus en el tratamiento de una población

brasileña, mínimamente seleccionada, en la práctica clínica diaria.

## MÉTODOS

### Protocolo y población del estudio

El Registro CLARIFIRE (Protocolo Brasileño para Evaluar la Seguridad y Eficacia a Largo Plazo del Stent Firebird® en la Práctica Clínica) fue un estudio prospectivo, no randomizado, multicéntrico, de brazo único y en fase IV (post-comercialización), realizado en Brasil con el objetivo de evaluar el desempeño del SF liberador de sirolimus Firebird® en la práctica diaria.

Este estudio incluyó a individuos con edad > 18 años, sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), de rutina o de emergencia, en varios centros participantes, que presentasen por lo menos una lesión con estenosis ≥ 50%, localizada en arteria nativa, con diámetro ≥ 2,5 mm, por estimativa visual, y anatomía favorable a la ICP con implante de por lo menos un stent Firebird®, no habiendo limitaciones preestablecidas en cuanto al número de lesiones y/o vasos a ser tratados. En pacientes multiarteriales, la lesión tratada fue considerada aquella que se mostraba compatible con el territorio coronario involucrado, sugerido por los exámenes subsidiarios (electrocardiograma – ECG, centellograma miocárdico o eco estrés), quedando a cargo del operador la decisión final sobre la estrategia de abordaje de los vasos. Los criterios de exclusión comprendieron: expectativa de vida < 12 meses e imposibilidad de realizar todos los seguimientos clínicos preestablecidos, así como también, anatomía coronaria inadecuada para el implante del stent Firebird® liberador de sirolimus.

El estudio se realizó bajo los principios de la Declaración de Helsinki, con relación a la investigación en humanos, y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de los centros participantes, estando también en concordancia con las reglamentaciones y los requerimientos de la Comisión Brasileña de Ética en Investigación (CONEP, por sus iniciales en portugués).

Además, todos los pacientes firmaron el formulario de Consentimiento Informado previamente a su inclusión en el estudio.

### Descripción del dispositivo

El stent Firebird® liberador de sirolimus tiene como plataforma el stent Mustang® (MicroPort Medical Co., Ltd., Shanghái, China), aprobado para uso comercial en Brasil y en la Comunidad Europea, lo cual incorpora una plataforma metálica de acero inoxidable 316 L, cuyo diseño presenta curvas sinuosas de tamaños variados, ligadas por soportes en forma de "n", con 0,0040 pulgadas (101 µm) de espesor, con el objetivo de balancear la flexibilidad y la fuerza radial, siendo revestido por un polímero durable que acarrea y controla la liberación del fármaco sirolimus.<sup>11</sup> Tales componentes se distribuyen en tres niveles: (1) revestimiento o cobertura de la base, constituido solamente por el polímero, que abarca toda la superficie del stent y se adhiere al fármaco, garantizando que la misma permanezca ligada durante el implante del dispositivo; (2) capa de fármaco, constituida por el fármaco y el polímero; y (3) revestimiento superior o del "tope", constituido de una fórmula copolimérica especialmente diseñada (etileno-vinil-acetato), que controla la tasa de liberación del sirolimus (Figura 1).

### Procedimiento

Los procedimientos de ICP se realizaron de acuerdo a las directrices actuales,<sup>19</sup> siendo la estrategia final del procedimiento – llevada a cabo en etapas o realizándose revascularización de todas las lesiones en el mismo procedimiento (en el caso de múltiples lesiones tratadas) – dejada a criterio del operador.

Se han proporcionado las siguientes medidas de stent Firebird® liberador de sirolimus: 2,5 mm, 2,75 mm, 3 mm, 3,5 mm y 4,0 mm en diámetro por 13 mm, 18 mm, 23 mm, 29 mm y 33 mm de largo.

La terapia antiplaquetaria dual, de manera general, se constituyó de ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/día) y tienopiridínico (clopidogrel 75 mg/día) en caso de uso crónico (por lo menos 7 días antes do procedimiento) o se optaba por la dosis de ataque de 300 a 600 mg antes

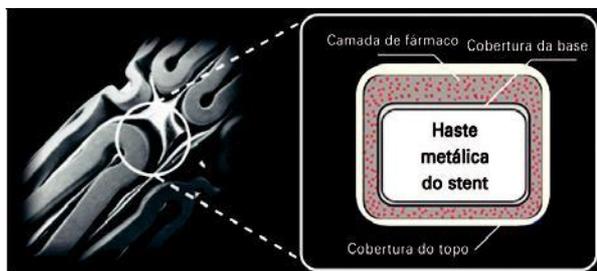


Figura 1. Ilustración del stent farmacológico Firebird® liberador de sirolimus (izquierda), incluyendo la representación esquemática de las capas de polímero y fármaco a la altura de puntal metálico (derecha). Fuente: [http://www.microport.com.cn/en/product.php?curr\\_page=product\\_firebird2&i d=2](http://www.microport.com.cn/en/product.php?curr_page=product_firebird2&i d=2)

del procedimiento en los casos en que el clopidogrel aún no había sido iniciado. Luego de la ICP, la terapia con ácido acetilsalicílico era mantenida por lo menos 6 meses (de acuerdo a lo recomendado por el médico asistente y/o protocolo de la institución). Durante el procedimiento, también se utilizó terapia antitrombótica con heparina no fraccionada endovenosa, que era administrada en la dosis de 70 a 100 U/kg, para mantener el tiempo de coagulación activada > 250 segundos (o > 200 segundos en el caso de administración de inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa). La decisión sobre el uso de inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa quedó a criterio del operador.

En general, se obtenía un ECG con 12 derivaciones antes, inmediatamente después y 24 horas después de la ICP, además de exámenes de laboratorio, entre los cuales se incluían enzimas cardíacas (creatinquinasa – CK y creatinquinasa fracción MB – CK-MB) pre procedimiento (< 24 horas), 18 a 24 horas post-procedimiento y diariamente, en caso de alteración, hasta el alta hospitalario.

### Banco de datos y monitoreo

El estudio fue conducido de forma independiente, por una Organización Representativa de Investigación Clínica, en San Pablo (SP), por medio de registro electrónico de recolección de datos de los pacientes, procedimientos y resultados clínicos, de acuerdo a lo descrito.<sup>20</sup> Para eso, se utilizó un sistema de captura de datos electrónico con acceso restringido por medio de contraseñas personales. Todos los datos insertados fueron conferidos para corrección de posibles discrepancias o informaciones inconsistentes, por medio de monitorización remota. En los casos de presencia de eventos adversos, se realizaron verificaciones directamente en la documentación fuente, siendo posteriormente adjudicados por un Comité de Eventos Clínicos independiente. Las informaciones de identificación fueron mantenidas en carácter estrictamente confidencial, una vez que los pacientes fueron identificados por un único código identificador usando un formulario electrónico de datos clínicos. Antes de la realización de la ICP, se recolectaron informaciones referentes a: datos demográficos basales, histórico médico, medicación en uso, presentación clínica, exámenes de laboratorio y ECG. Los datos angiográficos incluyeron: morfología de los vasos coronarios y lesiones tratadas, estimativa cuantitativa de la lesión tratada y estimativa de la función ventricular izquierda. Los datos de procedimiento incluyeron: realización de pre y/o post dilatación de la lesión, implante de stent, procedimientos y tratamientos adjuntos, además de complicaciones angiográficas y del procedimiento. Los datos post procedimiento también incluyeron: complicaciones clínicas, datos de laboratorio, ECG y medicaciones prescritas, incluyendo terapia antiplaquetaria.

### Definiciones, eventos y seguimiento clínico

El *endpoint* combinado primario del estudio fue la incidencia de ECAM a los 12 meses de seguimiento, mientras que los *endpoints* secundarios fueron:

tasas de éxito del procedimiento, ECAM en los intervalos pre especificados del estudio, además de RLA a los 6 y 12 meses, y trombosis de stent hasta 24 meses. Se definió como ECAM: muerte cardíaca, infarto de miocardio (IM), RLA o RVA. Todas las muertes se consideraron cardíacas, salvo que una causa no cardíaca pudiese ser claramente establecida por estudio clínico y/o anatomopatológico. Se consideró IM como: surgimiento de nuevas ondas Q patológicas en  $\geq 2$  derivaciones contiguas en el ECG y/o troponina en la ausencia de ondas Q. RLA y RVA eran definidas como nueva intervención percutánea o quirúrgica de la lesión tratada y vaso tratado, respectivamente. Las trombosis de stent definitivas o probables se definieron de acuerdo a los criterios del *Academic Research Consortium*,<sup>21</sup> considerándose definitiva ante la presencia de síndrome coronario agudo y confirmación angiográfica o anatomopatológica de la oclusión del stent, y probable frente a muerte súbita  $\leq 30$  días post-procedimiento índice o IM del vaso tratado, sin confirmación angiográfica de la oclusión del stent. Las trombosis de stent se clasificaron de acuerdo con la incidencia temporal: aguda ( $\leq 24$  horas), subaguda ( $> 1$  día y  $< 30$  días), tardía ( $> 30$  días y  $\leq 360$  días) y muy tardía ( $> 360$  días). El éxito angiográfico fue definido como estenosis residual (estimativa visual)  $< 30\%$  al final del procedimiento. El éxito del procedimiento se definió como éxito angiográfico y ausencia de ECAM durante la hospitalización.

El seguimiento clínico consistió de visita médica o contacto telefónico realizado según protocolo definido al final de 30 días, y 6, 12 y 24 meses luego del procedimiento.

### Análisis estadístico

Las distribuciones de las variables continuas fueron expresadas como media  $\pm$  desviación estándar. Las distribuciones de las variables discretas (o categóricas) se expresaron como frecuencias y porcentajes.

## RESULTADOS

En el periodo de diciembre de 2008 a mayo de 2011, 455 individuos fueron incluidos en 14 centros de Brasil, y 447 (98,2%) y 409 (89,9%) completaron los seguimientos clínicos (o tuvieron datos disponibles) a los 12 y 24 meses, respectivamente, conforme la Figura 2.

En cuanto a las características clínicas basales, los pacientes presentaban promedio de edades de  $61,1 \pm 10,4$  años, siendo el 30,8% del sexo femenino. Hubo predominio de pacientes con hipertensión arterial sistémica, dislipemia e historia de tabaquismo, y el 41,9% presentaban *diabetes mellitus*. En lo que respecta a la presentación clínica, la mayoría (58,2%) presentó angina estable, mientras que solamente el 2,9% tenían diagnóstico de IAM (Tabla 1).

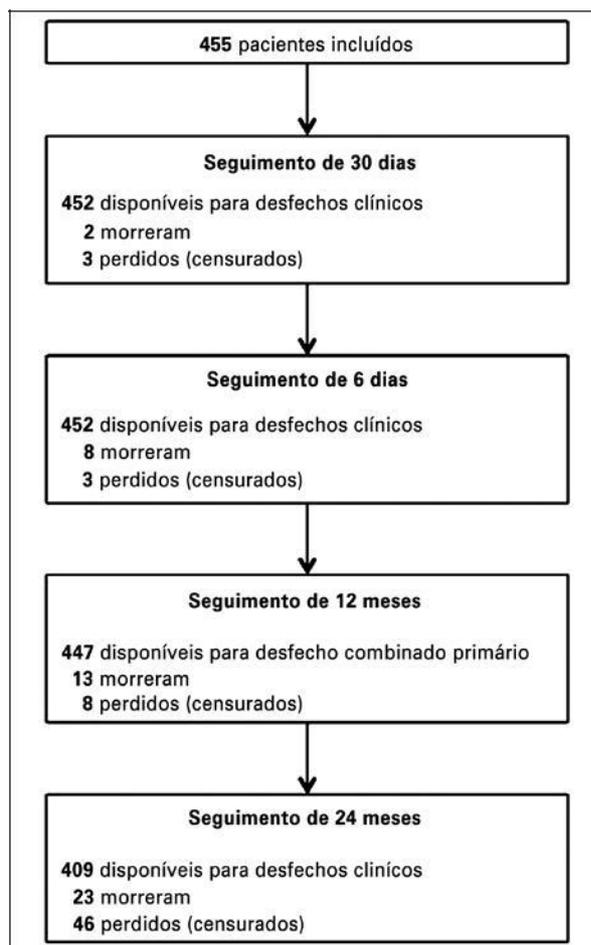


Figura 2. Flujograma de seguimiento clínico de los pacientes incluidos en el Registro CLARIFIRE.

Las medicaciones adjuntas más utilizadas fueron: estatinas (87,7%), betabloqueantes (83,9%), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (58,7%), antagonista del receptor de la angiotensina II (22,2%), nitratos (37,6%), antagonistas de canal de calcio (21,1%) y diuréticos (21,5%).

### Características angiográficas y del procedimiento

En las tablas 2 y 3 se presentan los datos angiográficos y del procedimiento. La arteria descendente anterior (DA) fue el vaso tratado más recurrente, siendo que el 29,9% eran lesiones reestenóticas y el 8% en bifurcación. Se trataron 536 lesiones con 613 stents, siendo el promedio de stents por paciente  $> 1,3$ . En la mayoría de los casos, se optó por la realización de pre dilatación (60,6%) y/o pos dilatación (59,1%). A pesar de que no hay restricciones en cuanto al procedimiento en etapas, solamente 13 (2,9%) casos fueron tratados de esa forma. Adicionalmente, en 433 (95,2%) casos, se utilizó exclusivamente el stent del estudio; en los otros 4,8% se combinó el stent del estudio con otro stent a criterio del operador.

En el pre procedimiento, las medias de extensión de la lesión, el diámetro de referencia y el diámetro de estenosis fueron  $19,0 \pm 8,0$  mm,  $3,03 \pm 2,2$  mm e  $80,4 \pm$

14,1%, respectivamente. De forma correspondiente, las medias de los valores nominales de extensión y diámetro del stent fueron  $22,0 \pm 6,4$  mm y  $2,90 \pm 0,35$  mm, respectivamente (Tabla 3). Al final de la ICP, el éxito del procedimiento fue logrado en el 97,6% de los pacientes.

**TABLA 1**  
**Características clínicas basales**

Variable	n = 455
Edad, años	61,1 ± 10,4
Sexo femenino, n (%)	140 (30,8)
Diabetes mellitus, n (%)	191 (41,9)
En uso de insulina	62 (13,6)
Hipertensión arterial, n (%)	397 (87,3)
Dislipidemia, n (%)	361 (79,3)
Historia de tabaquismo, n (%)	251 (55,2)
Tabaquismo actual	71 (15,6)
Historia familiar DAC, n (%)	146 (32,1)
IAM previo, n de (%)	226 (49,7)
ICP previa, n (%)	243 (53,4)
CRM previa, n (%)	55 (12,1)
AVE previo, n (%)	14 (3,1)
Enfermedad vascular periférica, n (%)	20 (4,4)
Insuficiencia renal*, n (%)	33 (7,3)
Presentación clínica, n (%)	
Isquemia silenciosa	109 (24,0) <sup>†</sup>
Angina estable	265 (58,2)
Angina inestable	54 (11,9)
IAM sin supra de ST	13 (2,9)
IAM con supra de ST	13 (2,9)

\* Definida por el *clearance* de creatinina < 60 mL/minuto; <sup>†</sup> incluye pacientes asintomáticos pos IAM reciente. DAC: enfermedad arterial coronaria; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; CRM: cirugía de revascularización de miocardio; AVE: accidente vascular encefálico.

**TABLA 2**  
**Características angiográficas**

Variable	n = 455 (536 lesiones)
Vaso tratado, n (%)	
DA	249 (46,5)
Cx	133 (24,8)
CD	139 (25,9)
TCE	15 (2,8)
Reestenosis intra stent, n (%)	160 (29,9)
Bifurcación, n (%)	43 (8,0)
Angiografía coronaria cuantitativa*	
Extensión de la lesión, mm	$19,0 \pm 8,0$
Diámetro de referencia, mm	$3,0 \pm 2,2$
Diámetro de la estenosis, %	$80,4 \pm 14,1$

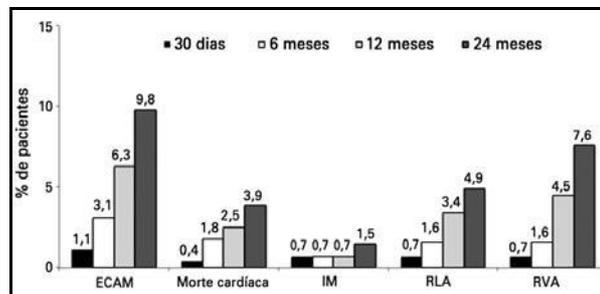
\* Estimativa por el análisis visual conforme reportado por el operador. DA: arteria coronaria descendente anterior; Cx: arteria coronaria circunfleja; CD: arteria coronaria derecha; TCE: tronco de coronaria izquierda.

### Eventos clínicos

En la fase intra hospitalaria, las tasas de eventos clínicos incluyeron MACE en el 1,8%, IM en el 1,5%, RLA en el 0,9% y RVA en el 1,1%, siendo que no se reportó muerte en ese periodo. En el seguimiento clínico tardío, las tasas acumulativas de eventos adversos luego del alta hospitalaria pueden visualizarse en la Figura 3. Se observa que la tasa acumulada del *endpoint* primario de ECAM en 12 meses fue del 8,1%, incluyendo un total de 11 (2,5%) casos de muerte cardíaca. Entre 12 y 24 meses, ocurrieron diez nuevas muertes (cinco cardíacas y cinco no cardíacas). La Tabla 4 ofrece una descripción detallada de todos los eventos fatales ocurridos hasta el seguimiento de 24 meses.

**TABLA 3**  
**Características del procedimiento**

Variable	n = 455 (536 lesiones)
Vía de acceso radial, n (%)	94 (20,7)
Pre dilatación, n (%)	325 (60,6)
Extensión nominal del balón, mm	$16,1 \pm 5,1$
Diámetro nominal del balón, mm	$2,37 \pm 0,63$
Presión de insuflación, atm	$10,7 \pm 3,6$
Stent implantado	
Extensión nominal del stent, mm	$22,0 \pm 6,4$
Diámetro nominal del stent, mm	$2,90 \pm 0,40$
Presión de insuflación, atm	$13,6 \pm 3,4$
Pos dilatación, n (%)	317 (59,1)
Extensión nominal del balón, mm	$15,7 \pm 5,5$
Diámetro nominal del balón, mm	$3,10 \pm 0,60$
Presión máxima de insuflación, atm	$18,2 \pm 4,3$



**Figura 3.** Tasas acumulativas de eventos adversos ocurriendo después de la fase intra hospitalaria a los 30 días y a los 6, 12 y 24 meses de seguimiento. ECAM: eventos cardíacos adversos mayores; IM: infarto del miocardio; RLA: revascularización de la lesión tratada; RVA: revascularización del vaso tratado.

**TABLA 4**  
**Descripción de los casos de muerte hasta 24 meses de seguimiento**

Caso	Edad	Sexo	Antecedentes (pre procedimiento)	Indicación clínica de ICP	Vaso tratado	Presentación clínica primaria del evento	Tiempo hasta el evento (días)	Adjudicación*
1	76	F	DM, HAS, DLP, ex tabaquista, IRC	AE II	Cx	ICC /IRA	16	Muerte cardíaca
2	72	M	DM, HAS, DLP, ex-tabaquista, IAM, ICP, CRM	SCA	Cx	Muerte súbita	17	Muerte cardíaca
3	71	F	DM, HAS, DLP	SCA	DA	Desconocido	44	Muerte cardíaca
4	82	M	DM, DLP, IAM, IRC	Isquemia silenciosa	Cx	Muerte súbita	50	Muerte cardíaca
5	67	M	HAS, DLP, ex-tabaquista, IAM, ICP	AE III	CD	Muerte súbita	50	Muerte cardíaca
6	73	F	DM, HAS, DLP	SCA	Cx	Insuficiencia respiratoria	54	Muerte cardíaca
7	69	M	DM, HAS, DLP, ex-tabaquista, IAM, CRM	AE IV	TCE	Edema agudo de pulmón	85	Muerte cardíaca
8	80	F	DM, HAS	Isquemia silenciosa	Cx	IRA	111	Muerte cardíaca
9	55	M	HAS, DLP, ex-tabaquista, IAM, ICP	SCA	DA	Choque cardiogénico	203	Muerte cardíaca
10	53	M	DM, HAS, DLP, IRC, IAM, ICP	SCA	CD	Choque séptico	230	Muerte no cardíaca
11	50	F	DM, HAS, DLP, IRC, IAM, ICP	Isquemia silenciosa	DA	Neumonía	325	Muerte cardíaca
12	63	M	DM, HAS, DLP, IAM, CRM, AVE	AE I	MIE-DA	AVE hemorrágico	335	Muerte no cardíaca
13	66	M	DM, HAS, DLP, ICP	AE II	CD	Desconocido	339	Muerte cardíaca
14	61	M	DM, HAS, DLP, CRM	AE II	Cx	Desconocido	371	Muerte cardíaca
15	77	F	DM, HAS, DLP, IAM, ICP	AE II	DA	Muerte súbita	392	Muerte cardíaca
16	64	F	DM, HAS, DLP, ex-tabaquista, IAM, ICP	AE II	Cx	Desconocido	556	Muerte cardíaca
17	49	M	DM, ex-tabaquista, IAM, ICP	AE II	DA <sup>†</sup>	Choque séptico	568	Muerte no cardíaca
18	53	F	DM, HAS, DLP, ex-tabaquista, IAM, ICP	SCA	DA	Choque cardiogénico	569	Muerte cardíaca
19	64	F	DM, HAS, DLP, ex-tabaquista, ICP	SCA	CD	Muerte súbita	593	Muerte cardíaca
20	62	M	HAS, DLP, ICP	AE III	DA	AVE hemorrágico	613	Muerte no cardíaca
21	50	M	Ex-tabaquista, ICP	Isquemia silenciosa	DA	Neoplasia gastrointestinal	664	Muerte no cardíaca
22	55	M	DM, HAS, DLP, ex-tabaquista, IAM, AVE	SCA	DA	Trombosis arterial periférica	739	Muerte no cardíaca
23	58	F	DM, HAS, DLP, ex-tabaquista, IAM, ICP	SCA	Cx	Neoplasia de mama	758	Muerte no cardíaca

\* Eventos adjudicados por un Comité de Eventos Clínicos independiente; <sup>†</sup> lesión de bifurcación tratada con técnica de dos stents. ICP: intervención coronaria percutánea; F: femenino; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensión arterial sistémica; DLP: dislipidemia; IRC: insuficiencia renal crónica; AE: angina estable; Cx: arteria coronaria circunfleja; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IRA: insuficiencia renal aguda; M: masculino; IAM: infarto agudo de miocardio; CRM: cirugía de revascularización de miocardio; SCA: síndrome coronaria aguda; DA: arteria coronaria descendente anterior; CD: arteria coronaria derecha; TCE: tronco de coronaria izquierda; AVE: accidente vascular encefálico; MIE: arteria mamaria interna izquierda.

Respecto de la trombosis de stent definitiva o probable, se destaca la no incidencia de eventos tardíos y muy tardíos, a pesar de nueve casos de trombosis precoz (hasta 30 días).

## DISCUSIÓN

Los SF, especialmente los liberadores de sirolimus, han demostrado de forma consistente su eficacia en la inhibición de la hiperplasia neointimal,

en la reestenosis angiográfica y en la necesidad de nueva revascularización.<sup>1-3,11,14-18,22</sup> En análisis realizado por Stone et al.<sup>23</sup>, incluyendo pacientes de los estudios RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS y C-SIRIUS, se evidenció la eficacia de esos dispositivos en la reducción de las tasas de RLA en 4 años cuando comparados con stents no farmacológicos (7,8% frente a 23,6%;  $p < 0,001$ ), además de su seguridad a largo plazo, no habiendo diferencia significativa en relación a las tasas de trombosis de stent, muerte e IM. En ese contexto, nuevos dispositivos liberadores de sirolimus se han desarrollado

entre los cuales, el SF Firebird®,<sup>11-13</sup> que, en el presente estudio, se mostró seguro y eficaz, tanto en el periodo intra hospitalario, como en el seguimiento a largo plazo de pacientes mínimamente seleccionados, de la práctica clínica, incluyendo alto porcentual de diabéticos (> 40%) y lesiones reestenóticas (30%).

Los resultados clínicos del primer registro chino con uso del stent Firebird® sugirieron que tal dispositivo era seguro y eficaz en población china no seleccionada, ya que las tasas de ECAM y RVA, en 12 meses, fueron del 4,8% y 2,4%, respectivamente.<sup>11</sup> Adicionalmente, en otro estudio que involucró 509 pacientes consecutivamente tratados con el SF Firebird® en centros chinos y seguidos por hasta 3 años, se evidenciaron tasas de ECAM de 7,9% y RVA de 5,1%.<sup>18</sup> En comparación con el primer registro chino, los hallazgos del presente estudio evidenciaron mayores tasas acumulativas de ECAM y RVA a los 12 meses (8,1% frente a 4,8%), pero aquel estudio involucró solamente 84 pacientes, que, en general, presentaban menor riesgo cardiovascular, con menor prevalencia de factores de riesgo importantes en comparación con el Registro CLARIFIRE (hipertensión arterial sistémica: 66,7% frente a 87,3%; dislipidemia: 40,5% frente a 79,3%; diabetes: 15,5% frente a 41,9%; respectivamente).<sup>11</sup> También en la comparación con el estudio de Zhang et al.,<sup>18</sup> la población aparentó ser de menor riesgo cardiovascular (hipertensión arterial sistémica: 59,3%; dislipidemia: 33,8%; y diabetes: 20,2%), si bien los resultados en la fase muy tardía se mostraron muy semejantes a nuestros hallazgos. Es interesante destacar que esos autores mostraron que la incidencia de ECAM se acrecentó más de dos veces (13,7% frente a 6,4%) en pacientes diabéticos comparados a los pacientes no diabéticos, lo que podría explicar, por lo menos en parte, las tasas de ECAM en nuestra población (42% diabéticos).<sup>18</sup> Además, el resultado previo involucrando pacientes diabéticos y multiarteriales tratados con el stent Firebird® demostró tasa de ECAM a los 12 meses de 21%, predominantemente a expensas de nueva revascularización.<sup>24</sup> Corroboran ese hecho los hallazgos de Registro RESEARCH (*Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital*), que mostraron que la presencia de *diabetes mellitus* puede aumentar en hasta 2,6 veces la chance de incidencia de ECAM en pacientes tratados con SF liberadores de sirolimus.<sup>25</sup>

Cuando comparados con stents convencionales o Cypher® en el tratamiento de lesiones *de novo* con extensión  $\geq 30$  mm, el SF Firebird® se mostró superior a los stents no farmacológicos en relación a las tasas de reestenosis binaria en 6 meses, tanto en el análisis intra segmento (14,6% frente a 36,1%; riesgo relativo - RR = 0,41;  $p = 0,04$ ) como en el análisis intra stent (9,8% frente a 30,6%; RR = 0,32;  $p = 0,03$ ), con impacto significativo en las tasas de ECAM a los 12 meses (7,7% frente a 27,0%;  $p = 0,03$ ), respectivamente; en la comparación con el stent Cypher®, el Firebird® mostró resultados comparables, con tasas semejantes de reestenosis en el análisis intra segmento de

14,6% frente a 12,8% (RR = 1,14;  $p = 0,81$ ) e intra stent de 9,8% frente a 10,3% (RR = 0,95;  $p = 0,94$ ) y también en las tasas de ECAM de 7,7% frente a 5,4% ( $p = 1,0$ ), respectivamente.<sup>17</sup> Tales resultados son comparables a los encontrados en el análisis actual, cuyas tasas acumuladas de ECAM a los 12 y 24 meses fueron de 8,1% y 10,5%, respectivamente, reiterando la seguridad y eficacia del dispositivo en estudio en una población de más alta complejidad. Digno de nota es el hecho de que el stent Firebird® demostró marcada eficacia en lesiones reestenóticas,<sup>26</sup> las cuales fueron ampliamente representadas en el Registro CLARIFIRE.

Además, el impacto del stent Firebird® también se evaluó en subgrupos de alto riesgo, incluyendo el síndrome coronario agudo. Gao et al.,<sup>15</sup> estudiando pacientes con infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST, mostraron superioridad del SF Firebird® cuando fue comparado a los stents no farmacológicos, por medio de reducciones significativas de RVA (6,9% frente a 30,9%;  $p < 0,05$ ) y ECAM (9,9% frente a 36,4%;  $p < 0,05$ ) a los 6 meses de seguimiento, además de haber demostrado baja incidencia de trombosis de stent aguda y subaguda. En nuestro registro, la incidencia de trombosis (definitiva o probable) también fue relativamente baja (2,0%) y confinadas a los primeros 30 días post-procedimiento, debiendo destacar que no hubo trombosis de stent tardía o muy tardía, evidenciando la seguridad a largo plazo del dispositivo. De manera general, la incidencia de trombosis de stent, aguda y subaguda, ha sido asociada a factores (o complicaciones) relacionados al procedimiento y a la complacencia de la terapia antiplaquetaria dual, no habiendo diferencia entre SF y stents no farmacológicos.<sup>5,27</sup> En cuanto a la incidencia de eventos tardíos o muy tardíos, quedó evidenciada la seguridad de nuevos SF.<sup>28</sup>

La presencia de polímero durable ha sido motivo de preocupación en relación a la seguridad de los SF, debido a la asociación con alteraciones patológicas y toxicidad en la pared del vaso.<sup>29,30</sup> Por eso, Liu et al.<sup>22</sup> compararon el dispositivo Firebird® con el SF Excel liberador de sirolimus con polímero bioabsorbible (JW Medical Co. Ltd., Shandong Province, China), por medio de estudio con 190 pacientes y seguimiento angiográfico en 6 meses. En ese análisis, se observaron bajas tasas de ECAM (0% frente a 2,1%;  $p > 0,05$ ) y reestenosis binaria (0% en ambos grupos), sin diferencia significativa.<sup>22</sup>

Nuestro estudio presentó algunas limitaciones. En primer lugar, no tuvo un grupo control, lo que puede comprometer la evaluación comparativa de la seguridad y la eficacia del dispositivo. En segundo lugar, la mayoría de los pacientes completó el seguimiento de 12 meses (98,2%), pero la tasa de seguimiento a los 24 meses fue un poco menor (~90%), lo que puede impactar en la interpretación de la verdadera incidencia de eventos adversos tardíos. Tal hecho puede presentarse como una limitación en estudios de esa naturaleza ("registros" de mundo real) con seguimiento muy tardío. De todos modos, la totalidad de los eventos adversos reportados en nuestro estudio fueron adjudicados por un Comité de Eventos Clínicos independiente.

Por último, el dispositivo probado no representa las generaciones más nuevas del sistema SF Firebird<sup>®</sup> – con plataformas de bajo perfil de cromo-cobalto, las cuales deben estar disponibles en nuestro medio a la brevedad.<sup>31,32</sup>

## CONCLUSIONES

El stent farmacológico liberador de sirolimus Firebird<sup>®</sup> demostró un desempeño favorable, además de seguridad y eficacia sostenidas en el tratamiento de pacientes de la práctica diaria, de acuerdo a lo evidenciado por la elevada tasa de éxito del procedimiento e incidencia relativamente baja de eventos adversos al final de 2 años en una cohorte brasileña, mínimamente seleccionada, de la práctica clínica, de alto riesgo cardiovascular y con gran proporción de diabéticos. De manera general, los resultados alcanzados en el presente estudio se mostraron comparables a los resultados de varios estudios previos obtenidos en poblaciones distintas, así como con los demostrados por el stent farmacológico de primera generación liberador de sirolimus.

## CONFLICTO DE INTERESES

No existe.

## FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No existe.

## REFERENCIAS

- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2001;103(2):192-5.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346(23):1773-80.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.
- Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369(9562):667-78.
- 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.
- 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.
- 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.
- Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R, Kay IP, Muller D, Bonan R, et al. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial. *EuroIntervention*. 2005;1(2):157-64.
- Costa RA, Lansky AJ, Abizaid A, Mueller 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.
- Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, Walters DL, McClean D, Horrigan M, et al. 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.
- Liu HB, Xu B, Gao R, Yang Y, Yao M, Qin X, et al. Outcomes of using Firebird rapamycin eluting stents in routine coronary intervention practice: one-year results from the pilot study of Firebird in China registry. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119(7):609-11.
- 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.
- 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 abluminal biodegradable polymer and thin-strut cobalt-chromium alloy: INSPIRON-I trial. *EuroIntervention*. 2014;9(12):1380-4.
- Li Y, Li CX, Wang HC, Xu B, Fang WY, Ge JB, et al. Efficacy and safety of Firebird sirolimus-eluting stent in treatment of complex coronary lesions in Chinese patients: one-year clinical and eight-month angiographic outcomes from the FIREMAN registry. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(6):817-24.
- Gao H, Yan HB, Zhu XL, Li N, Ai H, Wang J, et al. Firebird sirolimus eluting stent versus bare metal stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120(10):863-7.
- Yu M, Zhou YJ, Wang ZJ, Shi DM, Liu YY, Zhao YX, et al. A comparison of clinical outcomes of Chinese sirolimus-eluting stents versus foreign sirolimus-eluting stents for the treatment of coronary artery disease. *Neth Heart J*. 2011;19(10):418-22.
- Fan L, Chen LL, Lin CG, Peng YF, Zheng XC, Luo YK, et al. Firebird and cypher sirolimus-eluting stents and bare metal stents in treatment of very long coronary lesions. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(16):1518-23.
- Zhang Q, Xu B, Yang YJ, Qiao SB, Zhang RY, Zhang JS, et al. Long-term efficacy and safety of Chinese made sirolimus eluting stents: results, including off label usage, from two centres over three years. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(17):1670-4.
- Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Intervenção Coronária Percutânea e Métodos Adjuvados Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista (II Edição – 2008). *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6 Supl.1):1-58.
- Abreu-Silva EO, Costa RA, Abizaid AS, Perin M, Cardoso RF, Prudente ML, et al. Stents farmacológicos liberadores de Everolimus Xience<sup>TM</sup> 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.
- 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(17):2344-51.

22. Liu HB, Xu B, Qiao SB, Yang YJ, Ma WH, Qin XW, et al. A comparison of clinical and angiographic outcomes after Excel bioabsorbable polymer versus Firebird durable polymer rapamycin-eluting stent for the treatment of coronary artery disease in a "real world" setting: six-month follow-up results. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120(7):574-7.
23. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-- eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):998-1008.
24. Osterne EMC, Pimentel WAF, Custódio WB, Petrucci FS, Soares MMN, Maiello PCA, et al. Desempenho do stent farmacológico Firebird™ em diabéticos portadores de doença coronária multiarterial. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2012;20(1):58-62.
25. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation*. 2004;109(11):1366-70.
26. Freitas LZ, Feres F, Costa Jr JR, Abizaid A, Staico R, Costa R, et al. Tratamento de reestenose intrastent com o novo stent farmacológico Firebird™, liberador de Sirolimus - resultados angiográficos e ultrassonográficos de um ano de evolução. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2010;18(4):379-86.
27. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang YM, Moussa I, Weisz G, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):995-8.
28. 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.
29. 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(7):1500-10.
30. John MC, Wessely R, Kastrati A, Schomig A, Joner M, Uchihashi M, et al. Differential healing responses in polymer- and nonpolymer-based sirolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(5):535-44.
31. Zhang Q, Xu B, Yang YJ, Zhang RY, Li JP, Qiao SB, et al. Sirolimus-eluting cobalt alloyed stents in treating patients with coronary artery disease: six-month angiographic and one-year clinical follow-up result: a prospective, historically controlled, multi-center clinical study. *Chin Med J*. 2007;120(7):533-8.
32. Qian J, Xu B, Lansky AJ, Yang YJ, Qiao SB, Wu YJ, et al. First report of a novel abluminal groove filled biodegradable polymer rapamycin-eluting stent in de novo coronary artery disease: results of the first in man FIREHAWK trial. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(6):970-6.