

Registro FREESOLVE en Placa Responsable en IAM con Baja Carga Trombótica (FREE-PRIAM)

RESUMEN

Los dispositivos intracoronarios bioabsorbibles evitan los problemas que conlleva la persistencia de stents metálicos en el árbol coronario. A pesar de lo prometedor del concepto, los resultados de las primeras generaciones de estos dispositivos fueron decepcionantes si se comparan con los stents farmacoactivos metálicos de última generación.

La primera generación de armazón bioabsorbible basado en la química del magnesio, el stent Magmaris®, presentó resultados inaceptables en cuanto a eventos relacionados con el dispositivo en el seguimiento a corto y medio plazo, principalmente debido al colapso del dispositivo. Sin embargo la tasa de eventos a largo plazo, una vez superado el primer año resultaron excelentes, dejando abierta una puerta a la esperanza con este tipo de dispositivos.

La segunda generación de armazón bioabsorbible basado en la química del magnesio, el stent Freesolve®, presenta como principales mejoras respecto a la primera versión una mayor fuerza radial y una persistencia más prolongada del armazón metálico de magnesio. Los estudios publicados hasta la fecha confirman unos resultados clínicos excelentes a un año de seguimiento.

Desde un punto de vista teórico, el escenario del síndrome coronario agudo (SCA) se presenta como un entorno favorable para el empleo de stents bioabsorbibles, y los estudios con generaciones anteriores de estos dispositivos han sido prometedores.

Nuestro objetivo es analizar los eventos relacionados con el dispositivo a un año con el empleo del stent Freesolve en el escenario del SCA.

INTRODUCCIÓN

Los stent permanentes metálicos farmacoactivos (SF) se consideran actualmente el gold estándar en la revascularización coronaria percutánea.

Sin embargo, a pesar de estos buenos resultados, y del indudable avance que supuso el desarrollo de este tipo de dispositivos frente a sus predecesores no farmacoactivos, lo cierto, es que siguen persistiendo algunos motivos de preocupación en su uso, principalmente derivados de las consecuencias de la persistencia del armazón metálico dentro de la arteria coronaria¹⁻⁴.

Los stents bioabsorbibles se diseñaron para solventar algunos problemas que se han relacionado con la persistencia de los stents coronarios metálicos, ofreciendo potenciales ventajas como no exponer al cuerpo a objetos extraños por mucho tiempo, poder realizar tratamientos de forma repetida en el mismo sitio de la arteria, permitir la restauración de la vasomoción, manteniendo la fisiología del vaso tratado o la ausencia de alergias al material metálico del 'stent'.⁵⁻¹⁴

El stent Magmaris © fue el primer stent farmacoactivo bioabsorbible basado en la química del magnesio disponible en el mercado que recibió la aprobación de la CE para su comercialización en Europa en Junio de 2016. A pesar de los prometedores resultados de estudios pivotaes, sus resultados en práctica clínica no lograron igualarse con los estándares que ofrecían los stents farmacoactivos metálicos contemporáneos.

Es conocido que las placas inestables que se encuentran en los pacientes que sufren un SCA presentan unas características propias (inflamación, disfunción endotelial y características histopatológicas) que las diferencian de las lesiones estables. Hasta la fecha algunos estudios han demostrado resultados esperanzadores en el empleo de stents bioabsorbibles en el contexto del síndrome coronario agudo (SCA), sin embargo ningún estudio ha logrado acercarse a los resultados obtenidos con los stents metálicos farmacoactivos^{8,15,16}.

Recientemente una nueva generación de stent bioabsorbibles basados en la química del magnesio Freesolve© ha sido aprobada para su comercialización

en Europa. El ensayo clínico multicéntrico Biomag-I ha demostrado buenos resultados a 6 meses y un año de seguimiento tanto en cuanto a perfil clínico y seguridad como a área luminal y pérdida luminal angiográfica y con técnica de imagen intracoronaria^{17,18}.

Por ello se hace necesario estudiar el comportamiento del stent bioabsorbible FREESOLVE en el contexto del SCA, y analizar tanto sus resultados angiográficos como el pronóstico a largo plazo.

OBJETIVOS:

A. Primario:

1. Eventos en la lesión responsable: TLR guiado clínicamente (reestenosis clínica) / trombosis confirmada o probable a 12 meses

B. Secundarios a 12 meses:

1. MACE combinado de muerte CV, IAM no fatal, y Revasc. Vaso diana.
2. Datos angiográficos de seguimiento: Pérdida luminal tardía
3. Datos de imagen intracoronaria de seguimiento (Tomografía de coherencia óptica (OCT)): Área luminal, %Malaposición, endotelización de struts.

Metodología utilizada

Diseño epidemiológico: Estudio observacional analítico prospectivo multicéntrico

Ámbito geográfico: la investigación abarcará el territorio de área sanitaria de 3 Hospitales de la provincia de Cádiz, y otros 5 Hospitales de Andalucía.

Ámbito temporal: Se incluirán de manera consecutiva todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión durante 12 meses.

Población del estudio:

-Criterios inclusion

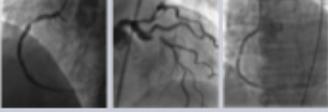
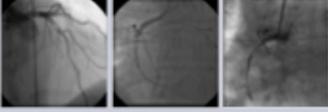
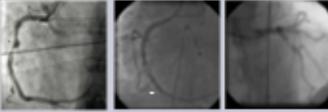
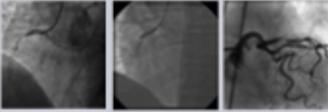
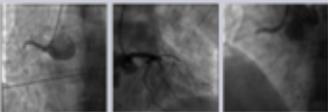
Pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) tipo IAM y por tanto con elevación de marcadores de necrosis miocárdica (troponina según se utilice en cada centro) en los que se identifique el vaso responsable del evento. Se incluirían pacientes con IAMSEST/IAMCEST en los que **no** haya evidencia de alta carga trombotica angiográfica.

-Criterios exclusion

- A) Pacientes en Shock cardiogénico o con inestabilidad hemodinámica
- B) Lesión responsable del SCA compleja (se podría emplear el stent Freesolve en la lesión responsable sí la lesión compleja no es la responsable del evento y no se va a tratar con stent Freesolve): Enfermedad de Tronco; Oclusiones crónicas; Bypass coronarios; Reestenosis; Bifurcaciones verdaderas de MEDINA (0-1-1; 1-0-1; 1-1-1) o que requieran empleo de dos stents; Calcificación angiográficamente evidente (múltiples (>2) opacificaciones de la pared arterial visible en al menos dos proyecciones); Lesiones muy largas (que requieran más de dos stents solapados de la máxima longitud disponible actualmente es decir como máximo se pueden solapar dos stents); Vasos de pequeño calibre (mínimo 2.5mm) Y Lesiones ostiales
- C) Evidencia angiográfica de alta carga trombotica (se acepta tras pretratar la lesión mediante predilatación y/o tromboaspiración).

Alta carga trombotica según la clasificación *thrombus grade (TG)*, según se ha descrito previamente¹⁹ (figura 1). Se define TG 3 como aquel trombo que presenta un tamaño moderado, es decir cuya dimensión mayor es menor de 2 veces el diámetro del vaso. Es decir todos aquellos trombos que sean menores de ese calibre se aceptarían para el estudio, y el resto (TG 4 y 5) se considerarían criterio de exclusión. Es decir TIMI cero tras la predilatación es criterio de exclusión.

Figura 1. Clasificación de la carga trombotica.

Grade	Thrombus Definition	Angiographic Examples
0	No cine angiographic characteristics of thrombus present.	
1	Possible thrombus present. Angiography demonstrates reduced contrast density, haziness, irregular lesion contour or a smooth convex "meniscus" at the site of total occlusion, suggestive but not diagnostic of thrombus	
2	Thrombus present — small size: Definite thrombus with greatest dimensions $\leq \frac{1}{2}$ vessel diameter	
3	Thrombus present — moderate size: Definite thrombus, but with greatest linear dimension $> \frac{1}{2}$, but < 2 vessel diameters	
4	Thrombus present — large size: As Grade 3, but with the largest dimension ≥ 2 vessel diameters.	
5	Total occlusion	

D) Imposibilidad de identificar la lesión responsable del evento

E) Contraindicación para la doble antiagregación o para la implantación del stent FREESOLVE

F) No predilatación o no lograr una estenosis menor del 30% tras la predilatación

F) Esperanza de vida menor de 12 meses o comorbilidad importante: G) Negativa o imposibilidad de firmar y/o comprender el consentimiento informado

Se permite tratar otras lesiones con otros stents, pero la considerada responsable (según datos clínicos, ECG y/o angiográficos) debe tratarse con el stent Freesolve, si existen dudas sobre cual es la lesión responsable se

recomienda apoyo en técnicas de imagen intracoronario. Si no se aclara cual es la lesión responsable no debe incluirse en el estudio.

Si existe disección de bordes que se considera debe tratarse o placa no cubierta se recomienda solapar un segundo Freesolve ® y si no fuera posible un DES.

Población total del estudio y número de sujetos: Incluiremos todos los sujetos que cumplan los criterios de inclusión.

Análisis estadístico: Se trata de un registro y por tanto un estudio descriptivo en el que se analizara los resultados a 12 meses del stent bioabsorbible Freesolve en el contexto del IAM.

Si se mantienen las cifras de los últimos años, el número de SCA durante los 12 meses será aproximadamente de 2000 casos y de esos aproximadamente un 10% (200) cumplirán los criterios de inclusión si estimamos un 30-40% de perdidas el número total de pacientes a incluir será aproximadamente 120-140 entre todos los centros implicados.

-SEGUIMIENTO

-Se recogerán los eventos en el seguimiento siguientes: Trombosis de stent y si esta es probable o confirmada (según criterios habituales ARC), Reestenosis y se aclarara si es de bordes intrastent o ambas.

-Ademas: IAM no fatal, Muerte CV o desconocida, Muerte no CV y cualquier otra Revasc. En el vaso del estudio

-Al primer mes seguimiento telefónico en el que se preguntara por eventos, cambios en el tratamiento antiagregante y si presenta anginosa (Sólo Si o No). Cualquier otro aspecto que se considere importante se anotará en apartado otros.

-A los 6 nuevo seguimiento igual al previo.

-A los 12 meses nuevo seguimiento igual al previo y **Control** angiográfico + OCT (opcional pero muy recomendado).

- A los pacientes que se les realice nuevo cateterismo cardiaco por sufrir evento o por el motivo que se estime oportuno, se recomienda realizar OCT. Midiéndose las mismas variables angiográficas definidas previamente y en la misma proyección y las variables indicadas en la OCT.

7. PLAN DE TRABAJO DETALLADO

1.- Una vez identificado que el paciente cumple los criterios de inclusión/exclusión se le entrega el consentimiento y si está de acuerdo se procede con el protocolo del estudio

2. – Se realizará coronariografía diagnóstica y angioplastia coronaria según protocolo habitual de la sala, dejando a criterio del operador tanto la elección de la vía de abordaje como la medicación concomitante y el material a emplear para el procedimiento

3.- No obstante para la inclusión en el estudio se deben tener en cuenta las siguientes salvedades

A) Descartar que no existan criterios de exclusión

B) Empleo del stent FREESOLVE siguiendo el protocolo del estudio y de acuerdo con las recomendaciones del fabricante:

- Predilatación hasta conseguir una estenosis < 20-30% en una relación 1:1 recomendablemente con balón NC, balón de corte, scoring balón.
- Postdilatación muy recomendado pero a criterio del operador
- No cumplir los consejos del fabricante no sería un criterio de exclusión, si bien la recomendación es seguir estas recomendaciones.

C) Optativo: Recomendación de hacer OCT. Se insta encarecidamente, especialmente, en caso de no cumplirse estrictamente las recomendaciones se realice técnica de imagen intracoronaria final (preferiblemente OCT). La OCT se realizará según protocolo habitual de la sala. El análisis posterior se hará

analizando a intervalos de 1mm, y será llevado a cabo por un laboratorio independiente.

D) Análisis angiográfico

Se realizarán las mediciones en aquella proyección en la que el grado de estenosis sea mayor en la que las mediciones se puedan realizar óptimamente (Sin artefactos o ramas que impidan las mediciones etc) y que esa misma proyección este disponible en mediciones pre-ICP y post-ICP. Es fundamental almacenar la proyección angiográfica utilizada, ya que el análisis pre ICP, Post ICP y seguimiento al año (en aquellos pacientes que se haga) debe hacerse exactamente en la misma proyección angiográfica. Las mediciones serán llevadas a cabo por laboratorio independiente.

E) Seguimiento clínico telefónico o a través de historia clínica del paciente a los 6 Y 12 meses

F) Seguimiento angiográfico y OCT opcional a 12 meses del implante.

Se elaborarán Cuadernos de Recogida de Datos (CRD), para el profesional. Los datos de los pacientes serán obtenidos mediante los datos de su Historia clínica, base de datos del Servicio Andaluz de Salud (Diraya), y base de datos de la unidad de hemodinámica o mediante llamada telefónica.

Comité ético de la investigación clínica: CEIC del Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Aspectos ético-legales: Cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de Carácter Personal y el Real Decreto 994/1999 de medidas de seguridad de ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal: Los datos relativos a detalles concretos de cada uno de los pacientes reclutados para el estudio, se almacenarán en un ordenador personal

protegido por contraseña y en un, propiedad exclusiva del investigador principal, y al que sólo tienen acceso los investigadores del estudio

Protección de la intimidad de los datos de las personas cuyos datos se manejan: Ningún dato que pudiera identificar al paciente aparecerá en el estudio final. Los registros escritos y digitales estarán bajo custodia mediante acceso por contraseña y únicamente a disposición de los investigadores adscritos al estudio en cada centro.

Se cumplirá la normativa vigente en España en materia de investigaciones clínicas con productos sanitarios

Este estudio clínico se realizará de acuerdo a lo establecido en la Declaración de Helsinki de 1964 y revisiones posteriores, así como a las normas de buena práctica clínica (GoodClinicalPractice) y a la Declaración de Helsinki (Fortaleza 2013) de la AMM de Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Bibliografía:

1. Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, Abizaid A, Waksman R, Serruys P. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future. *European heart journal* 2014;35:765-776.
2. Iqbal J, Serruys PW, Silber S, Kelbaek H, Richardt G, Morel MA, Negoita M, Buszman PE, Windecker S. Comparison of zotarolimus- and everolimus-eluting coronary stents: final 5-year report of the RESOLUTE all-comers trial. *Circulation Cardiovascular interventions* 2015;8:e002230.
3. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:193-202.
4. Campos CM, Muramatsu T, Iqbal J, Zhang YJ, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Haude M, Lemos PA, Warnack B, Serruys PW. Bioresorbable drug-eluting magnesium-alloy scaffold for treatment of coronary artery disease. *International journal of molecular sciences* 2013;14:24492-24500.
5. Brugaletta S, Cequier A, Alfonso F, Iniguez A, Romani S, Serra A, Salinas P, Goicolea J, Bordes P, Del Blanco BG, Hernandez-Antolin R, Pernigotti A, Gomez-Lara J, Sabate M. MAGnesium-based bioresorbable scaffold and vasomotor function in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction: The MAGSTEMI trial: Rationale and design. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2019;93:64-70.

6. Dudek D, Rzeszutko L, Zasada W, Depukat R, Siudak Z, Ochala A, Wojakowski W, Przewlocki T, Zmudka K, Kochman J, Lekston A, Gasior M. Bioresorbable vascular scaffolds in patients with acute coronary syndromes: the POLAR ACS study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2014;124:669-677.
7. Fallesen CO, Antonsen L, Maehara A, Noori M, Hougaard M, Hansen KN, Ellert J, Ahlehoff O, Veien KT, Lassen JF, Junker AB, Hansen HS, Jensen LO. Optical Coherence Tomography- Versus Angiography-Guided Magnesium Bioresorbable Scaffold Implantation in NSTEMI Patients. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions* 2022;40:101-110.
8. Gori T, Schulz E, Hink U, Kress M, Weiers N, Weissner M, Jabs A, Wenzel P, Capodanno D, Munzel T. Clinical, Angiographic, Functional, and Imaging Outcomes 12 Months After Implantation of Drug-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds in Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovascular interventions* 2015;8:770-777.
9. Kocka V, Maly M, Tousek P, Budesinsky T, Lisa L, Prodanov P, Jarkovsky J, Widimsky P. Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study 'Prague 19'. *European heart journal* 2014;35:787-794.
10. Koltowski L, Tomaniak M, Ochijewicz D, Maksym J, Roleder T, Zaleska M, Proniewska K, Opolski G, Kochman J. Second generation, sirolimus-eluting, bioresorbable Tyrocore scaffold implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Baseline OCT and 30-day clinical outcomes - A FANTOM STEMI pilot study. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2020;96:E1-E7.
11. Kumar V, Kumar V, Yadav MS, Dhir S, Nayak P. Efficacy and Safety of Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) - Absorb in Acute Myocardial Infarction - A 45 Month Follow Up Study. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2021;69:11-12.
12. Rola P, Wlodarczak A, Lanocha M, Barycki M, Szudrowicz M, Kulczycki JJ, Jaroszewska-Pozorska J, Gosiewska A, Woznica K, Lesiak M, Doroszko A. Outcomes of the two generations of bioresorbable scaffolds (Magmaris vs. Absorb) in acute coronary syndrome in routine clinical practice. *Cardiology journal* 2022;30:870-880.
13. Wlodarczak A, Lanocha M, Jastrzebski A, Pecherzewski M, Szudrowicz M, Jastrzebski W, Nawrot J, Lesiak M. Early outcome of magnesium bioresorbable scaffold implantation in acute coronary syndrome-the initial report from the Magmaris-ACS registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2019;93:E287-E292.
14. Zasada W, Rzeszutko L, Dziewierz A, Dudek D. Patient with non-ST-segment elevation myocardial infarction treated by Absorb bioresorbable scaffold implantation. *Kardiologia polska* 2013;71:1091-1092.
15. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E, Group TS. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation* 2001;103:2550-2554.
16. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, Michalis LK, Serruys PW. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:573-583.
17. Haude M, Wlodarczak A, van der Schaaf RJ, Torzewski J, Ferdinande B, Escaned J, Iglesias JF, Bennett J, Toth G, Joner M, Toelg R, Wiemer M, Olivecrona G, Vermeersch P, Garcia-Garcia HM, Waksman R. Safety and performance of the third-generation drug-eluting resorbable coronary magnesium scaffold system in the treatment of subjects with de novo coronary artery lesions: 6-month results of the prospective, multicenter BIOMAG-I first-in-human study. *EClinicalMedicine* 2023;59:101940.
18. Haude M, Wlodarczak A, van der Schaaf RJ, Torzewski J, Ferdinande B, Escaned J, Iglesias JF, Bennett J, Toth GG, Joner M, Toelg R, Wiemer M, Olivecrona G, Vermeersch P, Garcia-Garcia HM, Waksman R. A new resorbable magnesium scaffold for de novo coronary lesions (DREAMS 3): one-year results of the BIOMAG-I first-in-human study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2023;19:e414-e422.