

Fundamento y Diseño del Test Randomizado PAINT

Pedro A. Lemos¹, Bruno Moulin², Marco A. Perin³, Ludmilla A.R.R. Oliveira⁴, J. Airton Arruda⁵, Valter C. Lima⁶, Antonio A.G. Lima⁷, Paulo R.A. Caramori⁸, Cesar R. Medeiros⁹, Mauricio R. Barbosa¹⁰, Fabio S. Brito Jr.¹¹, Expedito E. Ribeiro¹, Eulógio E. Martinez¹, en nombre de los investigadores del estudio PAINT

Instituto do Coração (InCor) – Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (USP), São Paulo¹; Hospital Universitario Cassiano Antonio de Moraes, Vitória, ES²; Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP³; Natal Hospital Center, Natal, RN⁴; Hospital Meridional, Vitória, ES⁵; Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP⁶; Hospital Universitario Walter Cantídio, Fortaleza, CE⁷; Hospital São Lucas – PUC-RS, Porto Alegre, RS⁸; Rede D'Or de Hospitales, Río de Janeiro, RJ⁹; Hospital Biocor, Belo Horizonte, MG¹⁰; São Camilo Hospital, São Paulo, SP¹¹, Brasil

Resumen

Fundamento: Describimos las bases teóricas y el formato del “Estudio PAINT – Intervención percutánea con stents recubiertos de paclitaxel o sirolimus en polímero biodegradable comparados con stents no recubiertos en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*”.

Objetivo: Evaluar dos nuevas formulaciones de stents con liberación de paclitaxel o sirolimus en comparación con un stent de estructura metálica idéntica, pero sin recubierto polimérico o liberación de droga.

Métodos: El PAINT es un estudio randomizado, multicéntrico, de 3 brazos, llevado a cabo en centros terciarios brasileños, que incluyó a 275 pacientes destinados a tratamiento con los stents Infinnium[®] (paclitaxel), the Supralimus[®] (sirolimus) o Millennium Matrix[®] (no recubierto) en la proporción 2:2:1. Los pacientes presentaban lesiones coronarias *de novo* en vasos nativos con un diámetro entre 2,5 y 3,5 mm, pasibles de tratamiento con un único stent de hasta 29 mm de longitud. El objetivo primario era comparar la pérdida luminal tardía a los nueve meses de ambos stents con paclitaxel- o sirolimus versus la pérdida luminal de los stents convencionales de control. Los objetivos secundarios importantes incluían la comparación angiográfica entre los dos tipos de stents farmacológicos, así como el análisis de la ocurrencia de eventos clínicos adversos.

Resultados Y Conclusiones: El estudio PAINT presenta un formato peculiar y único que permitió la evaluación de la seguridad y eficacia de dos nuevas formulaciones de stents farmacológicos, con transportador polimérico biodegradable, y liberación de paclitaxel o sirolimus, los que fueron comparados con un stent metálico convencional (objetivo primario). Dado que los stents farmacológicos diferían entre sí solamente por la droga, pero eran idénticos en sus otras características, el estudio también permitió la comparación del efecto antireestenótico entre sirolimus y paclitaxel (objetivo secundario). (Arq Bras Cardiol 2009; 93(6):577-583)

Palabras clave: Reestenosis coronaria, stents farmacológicos, paclitaxel, sirolimus, estudio multicéntrico.

Introducción

La reestenosis coronaria es reconocida como una gran limitación tardía de las técnicas de revascularización percutánea. Ella ocurre como consecuencia de un proceso de reparación exacerbado de la pared del vaso, desencadenado por la dilatación mecánica de la lesión aterosclerótica. En los últimos años, los stents con liberación de medicamentos (SLM) han demostrado ser eficaces en la reducción de la reestenosis y la subsiguiente necesidad de revascularización¹⁻⁴. Recientemente, no obstante, el perfil de seguridad de los SLM ha sido cuestionado, especialmente con relación al riesgo de trombosis de stent y eventos clínicos relacionados a la trombosis⁵. Se ha prestado mucha atención

al revestimiento de polímero no absorbible utilizado en muchas formulaciones de SLM, y se lo ha considerado un posible colaborador para la aparición de efectos no deseados en el lugar del implante. En ese contexto, otras iniciativas se vienen concentrando en el desarrollo de fórmulas de stent con medicamentos “antiguos”, pero con diferentes revestimientos, tales como polímeros biodegradables o sin ningún revestimiento.

El presente estudio describe el protocolo del estudio clínico PAINT - Intervención percutánea con stents con liberación de paclitaxel o sirolimus en polímero biodegradable comparados con stents sin recubierta en el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*. Este test clínico randomizado tuvo por objetivo evaluar dos nuevos stents recubiertos con los medicamentos paclitaxel (Infinnium[®]) o sirolimus (Supralimus[®]), en una blenda de polímeros biodegradables, comparados con un stent de metal convencional (Millennium Matrix[®]) que tiene la misma estructura metálica utilizada en los stents recubiertos.

Correspondencia: Pedro A. Lemos •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Bloco I, 3º andar – Hemodinâmica –
05403-000 - São Paulo, SP, Brasil
E-mail: pedro.lemos@incor.usp.br
Artículo recibido el 31/07/08; revisado recibido el 07/08/08; artículo
aceptado el 07/08/08.

Descripción del estudio de los nuevos stents recubiertos

En este estudio serán utilizados los stents Infinnium[®] y Supralimus[®], recubiertos con paclitaxel y sirolimus, respectivamente. Todos los dispositivos utilizarán la misma plataforma metálica inoxidable de corte a láser 316L y sistema de elución, igual al stent tradicional Millennium Matrix[®] utilizado en el brazo control del estudio. De esa forma, la única diferencia entre los stents es el revestimiento de polímero/medicamento. Debido al hecho de que el revestimiento de polímero/medicamento no es perceptible a simple vista, los stents Infinnium[®], Supralimus[®], y Matrix[®] usados en este estudio no pueden ser diferenciados por su apariencia externa y sus características mecánicas (todos los stents del estudio son fabricados por Sahajanand Medical Technologies Pvt. Ltd., India).

Los stents Infinnium[®] y Supralimus[®] utilizan una mezcla de polímeros biodegradables que liberan la droga en forma sostenida, durante semanas después del implante, sin retención del medicamento/polímero luego de finalizada la fase de degradación. La superficie de los stents Infinnium[®] y Supralimus[®] está cubierta con el medicamento activo (paclitaxel o sirolimus, respectivamente), ligados a una mezcla de polímeros biodegradables incluyendo Poly L-Lactide, 50/50 Poly DL-Lactide-co-Glycolide, 75/25 Poly L-Lactide-co-Caprolactone y polivinilpirrolidona. Ambos stents tienen un espesor de revestimiento final de 4-5 μm , que es degradado a través de hidrólisis y acción enzimática para ácidos monoméricos y es eliminado del cuerpo a través del ciclo de Krebs (o ciclo TCA), primariamente como agua y dióxido de carbono.

La liberación del medicamento en ambas formulaciones ocurre de forma lenta y sostenida por 48 días. Aproximadamente el 50% del medicamento se libera en los primeros 9-11 días, el 90% en 38 días y el 100% en 48 días, tras los cuales no existe medicamento residual ligado al stent. La degradación completa del polímero ocurre tras 7 meses. Los tamaños de stents utilizados en el estudio y sus respectivos contenidos de droga se muestran en la Tabla 1.

Objetivos y definición de endpoints

El principal objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia del stent recubierto con paclitaxel – Infinnium[®] y del stent recubierto con sirolimus – Supralimus[®], comparados con el stent convencional de metal Matrix[®] en el tratamiento de lesiones coronarias en vasos nativos. Los endpoints primario y secundario están listados en la Tabla 2.

Para el análisis final, cualquier evento adverso fue considerado como tal sólo luego de la adjudicación de los detalles clínicos por el Comité Independiente de Eventos Adversos, de acuerdo con las definiciones a continuación:

Óbito

Los óbitos fueron divididos en causas cardíacas y no cardíacas. Las muertes no cardíacas fueron consideradas como tal sólo si una causa no cardíaca pudiera ser documentada de forma inequívoca.

Infarto de miocardio

Todos los infartos de miocardio que ocurrieron tras el procedimiento inicial fueron clasificados como infartos con onda

Q e infartos sin onda Q⁶. En la Tabla 3 se presenta una descripción detallada de los criterios diagnósticos para infarto de miocardio.

Re-intervención coronaria

La reintervención coronaria (quirúrgica o percutánea) fue definida como cualquier intervención coronaria llevada a cabo tras el procedimiento inicial. El final del procedimiento inicial se caracteriza por la remoción del catéter-guía. Para ese momento y después, cualquier nueva intervención coronaria fue considerada como un nuevo procedimiento y clasificado como:

- Revascularización de Lesión-objetivo: cuando fue motivada por estenosis localizada en el segmento tratado (dentro del stent + 5-mm del borde proximal y 5-mm del borde distal)
- Revascularización del vaso-objetivo: cuando fue motivada por estenosis localizada en el vaso epicárdico tratado en el procedimiento inicial (incluye todo el rechazo sujeto a manipulación intracoronaria [por ej., catéter-guía, hilo-guía, balones, stent]).
- Revascularización no relacionada al vaso: cuando fue motivada por estenosis localizada en un vaso diferente del vaso-objetivo.

Un nuevo procedimiento de revascularización se considera como clínicamente justificado cuando:

- Motivado por una estenosis de diámetro $\geq 70\%$, aún en ausencia de síntomas o isquemia miocárdica documentada O
- Motivada por una estenosis de diámetro $\geq 50\%$ en presencia de:
 - Angina de pecho presumiblemente relacionada al vaso-objetivo;
 - Isquemia documentada en reposo o inducida por stress, presumiblemente relacionada al vaso-objetivo;
 - Test invasivo anormal (por ej., reserva de velocidad de flujo intracoronario por Doppler, flujo intracoronario fraccional de reserva)

Eventos cardíacos adversos mayores

Los grandes eventos cardíacos adversos se definen como la combinación de los endpoints: 1) muerte cardíaca, 2) infarto de miocardio con onda Q o sin onda Q; 3) revascularización de lesión objetivo clínicamente justificada.

Trombosis de Stent

La trombosis de stent fue diagnosticada y clasificada de acuerdo con las definiciones propuestas por el Academic Research Consortium⁷, como se detalla en la Tabla 4.

Formato del estudio

El estudio PAINT es un ensayo clínico brasileño, multicéntrico, randomizado en tres brazos para tratamiento con: I) stent Infinnium[®] recubierto con paclitaxel; II) stent Supralimus[®] recubierto con sirolimus o III) un stent control metálico Matrix[®] convencional. Una muestra de 275 pacientes fue randomizada de forma 2:2:1 (grupo Paclitaxel = 110 pacientes; grupo Sirolimus = 110 pacientes, grupo Control = 55 pacientes).

En el procedimiento inicial, solamente una lesión fue tratada con el stent del estudio. La lesión-objetivo debía ser tratada

con stent único de hasta 29 mm de longitud. Los pacientes con lesiones en tándem (esto es, lesiones con dos sitios estenóticos en la misma arteria) fueron incluidos cuando la totalidad del segmento afectado era susceptible a tratamiento con un único stent. En caso de necesitarse stents adicionales para el tratamiento de complicaciones del procedimiento,

Tabla 1 - Contenido total del medicamento y tamaños de stent en el estudio.

Diámetros (mm)		Longitud	Contenido total del medicamento (µg)			
			Matrix ^R	Infinium ^R	Supralimus ^R	
2,5	3,0	3,5	19 mm	-	122	125
2,5	3,0	3,5	23 mm	-	147	151
2,5	3,0	3,5	29 mm	-	185	191

Tabla 2 - Endpoints del Estudio.

Objetivo Primario
<ul style="list-style-type: none"> Comparar la pérdida tardía <i>in-stent</i> tras 9 meses de uso de <i>stents</i> recubiertos con paclitaxel y sirolimus con la pérdida tardía de <i>stents</i> control de metal básico.
Objetivos Secundarios
Seguridad:
<ul style="list-style-type: none"> Comparar la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores (ECAM) tras 30 días, 9 meses, 1 año, 3 años y hasta un período de 5 años entre los grupos del estudio. Comparar la incidencia de eventos adversos graves (EAG) hasta un período de cinco años entre los grupos del estudio. Comparar a incidencia de trombosis del <i>stent</i> hasta un período de cinco años entre los grupos del estudio.
Eficacia:
<ul style="list-style-type: none"> Comparar la tasa de éxito angiográfico entre los grupos del estudio. Comparar la tasa de éxito del procedimiento entre los grupos del estudio. Comparar la tasa de revascularización de la lesión-objetivo orientada clínicamente a los 9 meses y hasta un período de 5 años entre los grupos del estudio. Comparar la tasa de revascularización de vaso-objetivo orientada clínicamente a los 9 meses y hasta un período de 5 años entre los grupos do estudio. Comparar el perfil de costo-efectividad hasta un período de cinco años entre los grupos del estudio. Comparar la pérdida tardía <i>in-stent</i> tras 9 meses de uso de <i>stents</i> recubiertos con paclitaxel con aquellos recubiertos con sirolimus. Comparar la pérdida tardía en el segmento tras 9 meses entre los grupos del estudio. Comparar la tasa de reestenosis binaria <i>in-stent</i> y en el segmento de 9 meses entre los grupos del estudio. Comparar el porcentaje de obstrucción neointimal en el USIV entre los grupos del estudio*.

USIV=ultrasonido intravascular *para pacientes incluidos en el sub-estudio USIV

Tabla 3 - Criterios diagnósticos para infarto de miocardio (adaptado de "Case Definitions for Acute Coronary Heart Disease in Epidemiology and Clinical Research Studies - A Statement From the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, e Blood Institute")⁶.

Criterios Diagnósticos
<ul style="list-style-type: none"> Presencia de ECG diagnóstico Y/O marcador cardíaco diagnóstico
Definiciones:
I) <i>EECG Diagnóstico debe presentar cualquiera de los siguientes</i> (interpretados de acuerdo al Código Minnesota) ^{28,29} :
A) Sin onda Q en ECG anterior o primer ECG en una serie de ECG(s) seguido por un registro de onda Q diagnóstica (Código Minnesota 1-1-1 hasta 1- -5 mas 1.2-7) O cualquier código 1-3-X ou1-2-6 y ECG basal seguido de un registro con cualquier código 1-1-X.
B) Una onda Q equívoca (Código Minnesota 1-2-8 o cualquier código 1-3) sin gran depresión del segmento ST en ECG anterior o primer ECG en una serie de ECG(s) seguido por un registro con una onda Q diagnóstica MÁS gran depresión del segmento ST (Código Minnesota 4-1-X ou 4-2) y 100% de aumento en la depresión del segmento ST.
C) Una onda Q equívoca (Código Minnesota 1-2-8 o cualquier código 1-3) sin gran depresión del segmento ST en ECG anterior o primer ECG en una serie de ECG(s) seguido por una onda Q diagnóstica MÁS una gran inversión de onda T (Código Minnesota 5-1 o 5-2) y 100% de aumento en la inversión de la onda T.
D) Una onda Q equívoca sin elevación del segmento ST en ECG anterior o primer ECG en una serie de ECG(s) seguido por un registro con una onda Q diagnóstica MÁS elevación del segmento ST (Código Minnesota 9-2) y 100% de aumento en la elevación del segmento ST.
<ul style="list-style-type: none"> Nota: un cambio significativo de la onda Q requiere $\geq 50\%$ de aumento en la razón Q/R del evento o disminución de la amplitud de la onda R inicial ≥ 1-mm en el ECG del evento comparado con los electrodos correspondientes del ECG basal.
II) <i>Marcador Cardíaco Diagnóstico</i>
A) Por lo menos un biomarcador positivo en un conjunto adecuado (ver abajo) de biomarcadores mostrando un patrón de elevación o depresión en caso de isquemia cardíaca clínica y en ausencia de causas no-cardíacas para la elevación de los biomarcadores.
<ul style="list-style-type: none"> Biomarcadores cardíacos en sangre: CK, CK-MB, CK-MBm, o troponina (cTn). El orden del valor diagnóstico es cTn > CK-MBm > CK-MB > CK. Conjunto adecuado de biomarcadores: Por lo menos dos medidas del mismo marcador obtenidas en un intervalo de 6 horas.

los hemodinamistas fueron instruidos para utilizar stents del mismo tipo, de acuerdo con la randomización. Se recomendó fuertemente a los hemodinamistas que los stents adicionales deberían ser implantados con una superposición de por lo menos 2 mm, a fin de evitar espacios no-cubiertos entre los stents. No era obligatoria la pre- o pos-dilatación con catéter-balón, pero en caso de que fuera realizada, los hemodinamistas recibieron instrucciones de evitar cualquier injuria al vaso fuera del segmento ocupado por el stent.

A los 9 meses fue programada una evaluación angiográfica obligatoria determinada por protocolo. En un subgrupo de 55 pacientes, en el momento del seguimiento angiográfico se realizó una evaluación por ultrasonido. Se realizó seguimiento clínico de los pacientes durante los 60 meses posteriores al procedimiento.

Población del estudio

La población del estudio consistió en pacientes elegibles para implante de stent coronario en vasos nativos para tratamiento de lesiones ateroscleróticas *de novo*. Los criterios de inclusión y exclusión están detallados en la Tabla 5.

Tabla 4 - Diagnóstico y clasificación de trombosis de stent (de acuerdo con las definiciones propuestas por el Academic Research Consortium)⁷.

Grado de Certeza
1) Trombosis de stent definitiva
a. Confirmación angiográfica
i. Oclusión de vaso (flujo TIMI grado 0) originándose en el stent o en los segmentos de 5-mm proximal o distal al stent en presencia de trombo angiográfico O
ii. Vaso patente (flujo TIMI grado 1, 2, ó 3) con trombo angiográfico en el stent o en los segmentos de 5-mm proximal o distal al stent con por lo menos una de las siguientes características en un período de 48 horas: I) nuevo inicio de síntomas isquémicos en reposo (dolor torácico típico con duración de >20 minutos), II) nuevas alteraciones isquémicas en el ECG sugestivas de isquemia aguda, III) o curva con elevación y caída típicas en los biomarcadores cardíacos.
b. Confirmación de trombosis de stent: I) a través de evidencia de trombo reciente dentro del stent en la autopsia o II) a través de examen de espécimen obtenido tras trombectomía mecánica.
2) Trombosis de stent probable
a. Cualquier muerte no explicada en los primeros 30 días
b. Independiente del tiempo tras el procedimiento inicial, cualquier infarto de miocardio en el territorio del stent implantado, para el cual no exista ninguna confirmación angiográfica de trombosis de stent disponible y en ausencia de cualquier otra causa obvia.
3) Trombosis de stent posible
a. Cualquier muerte no explicada, en un período > 30 días.
Tiempo
1) Agudo: 0–24 horas
2) Subagudo: >24 horas – 30 días
3) Tardío: 30 días – 1 año
4) Muy tardío: >1 año tras el implante del stent

Randomización

La randomización (razón 2:2:1) se realizó en bloques, estratificada por centro, y la inclusión fue competitiva entre todos los centros, sin límite mínimo o máximo para el número de pacientes inscritos en cada hospital. La randomización fue realizada online, a través de un proceso con base en la Web que permitió la inclusión de pacientes 24 horas por día, 7 días por semana.

Los operadores no fueron “cegados” para el brazo del tratamiento afectado. A fin de minimizar cualquier sesgo relacionado al hecho de que los operadores no habían sido “cegados”, la estrategia de intervención tenía que ser preestablecida antes de la randomización. Para proseguir con el proceso de randomización electrónico, el segmento-objetivo planeado, el diámetro y la longitud del stent debían ser informados antes de la inclusión final del paciente y los desvíos del pre-procedimiento debían ser cuidadosamente detallados en el formulario de registro de tratamiento.

Cuidados posprocedimiento, seguimiento clínico y medicamentos

Aspirina más clopidogrel o aspirina más ticlopidina fueron administrados de acuerdo al esquema siguiente:

Aspirina, 160-500 mg suministrada por lo menos 12 horas antes del procedimiento inicial, para pacientes que no estaban recibiendo aspirina. Subsiguientemente, la aspirina (80-325 mg qd) fue suministrada de por vida.

Clopidogrel, 75 mg/día, suministrado por lo menos 3 días antes del procedimiento. Para pacientes que estaban recibiendo clopidogrel < 3 días, se administró una dosis de carga de 300 mg por lo menos 4 horas antes del procedimiento.

Ticlopidina, 250 mg / 2x día (dosis diaria de 500 mg) fue suministrada por lo menos 3 días antes del procedimiento. De acuerdo con el protocolo original del estudio, el suministro de clopidogrel (75 mg qd) o ticlopidina (250mg bid) fue mantenido durante 6 meses después del procedimiento. Al protocolo se adjuntó un apéndice para determinar una administración de 12 meses.

En todos los pacientes se recolectaron las enzimas cardíacas (CK, CKMB [troponina opcional]) tras el procedimiento. Una primera muestra se obtuvo luego de 6-8 horas y una segunda muestra 6-8 horas después de la primera. En caso de elevación de los niveles de enzimas, la toma de muestras de sangre se realizó cada 6-8 horas hasta que los marcadores se normalizaran.

Tras el alta hospitalaria, se programaron consultas ambulatorias luego de 1 mes, 4 meses, 9 meses, 12 meses y, a partir de allí, cada 6 meses. El test de isquemia no invasivo no era obligatorio durante el seguimiento, pero era realizado de acuerdo a la decisión del médico. No obstante, se recomendó fuertemente que cualquier re-intervención subsiguiente se basara en hallazgos clínicos (incluyendo test de isquemia invasivo y no invasivo) que justificasen el nuevo procedimiento.

Seguimiento angiográfico y por ultrasonido intravascular

Los pacientes recibieron un turno para una angiografía coronaria de control de seguimiento a los 9 meses, o antes, si estuviera clínicamente indicada.

La angiografía de seguimiento a los 9 meses era obligatoria aún para pacientes que habían sido sometidos a una angiografía no programada en los primeros 6 meses, en caso de que tras el cateterismo diagnóstico no se hubiese realizado una nueva revascularización en el segmento-objetivo (porción con stent más 5 mm proximal o distal).

Si una angiografía no programada había sido seguida por un procedimiento invasivo para tratar el segmento-objetivo, esto debía ser considerado como una angiografía de seguimiento, aun cuando la revascularización hubiese ocurrido antes de los 6 meses posteriores al procedimiento inicial. Además, cualquier angiografía no programada obtenida entre 6 y 9 meses posteriores al procedimiento inicial era considerada como angiografía de control.

Todos los procedimientos angiográficos (programados y no programados) fueron obtenidos y registrados, para asegurar calidad óptima para el análisis cuantitativo, con el Coronary Angiography Analysis System (CAAS)-II^R (Pie Medical Data, Maastricht, Países Bajos). Los hallazgos de la angiografía coronaria cuantitativa fueron procesados por un laboratorio angiográfico central independiente, "cegado" para los brazos de tratamiento y resultados clínicos.

Los 55 pacientes incluidos en el sub-estudio de ultrasonido intravascular (USIV) fueron sometidos a ese procedimiento en el momento en que se realizó la angiografía de 9 meses.

Garantía de calidad

Los datos basales, del procedimiento y del seguimiento fueron recolectados prospectivamente y almacenados en un banco de datos electrónico, con base en la Web. Se permitió el acceso multinivel, siguiendo modelos de seguridad internacional, para garantizar la confidencialidad. Todos los datos fueron monitoreados por un comité independiente de instructores clínicos, que realizaron la verificación cruzada de todas las informaciones contra documentos fuente.

El bloqueo final del banco de datos fue autorizado recién después de resolver todas las preguntas y cuestiones pendientes. Todos los efectos adversos (severos y no severos) fueron adjudicados por un Comité de Eventos Adversos independiente que tenía la decisión final sobre la clasificación de los endpoints de cualquier evento.

Costo-efectividad

Se realizaron análisis económicos para evaluar el impacto del tratamiento con los stents Infinnium^R y Supralimus^R, recubiertos con medicamento, en comparación con el stent tradicional Matrix^R. En cada paciente, se registró prospectivamente el consumo directo de recursos para el procedimiento inicial, así como para los eventos diagnósticos y terapéuticos relevantes subsiguientes (incluyendo nueva hospitalización). El análisis primario de la evaluación económica se centró en el efecto del tratamiento sobre los costos directos. Los costos indirectos se estimaban por el número de días de trabajo perdidos. La relación entre los costos y los efectos a 5 años será evaluada a través del cálculo de la tasa incremental de costo-efectividad (costo promedio por paciente tratado con stent recubierto con medicamento menos el costo promedio por paciente tratado con stent tradicional, dividido por la diferencia porcentual de la incidencia de eventos adversos).

Tabla 5 - Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión
• Edad \geq 18 años;
• Enfermedad cardíaca isquémica sintomática y/o evidencia objetiva de isquemia miocárdica;
• Lesión coronaria <i>de novo</i> ;
• Lesión-objetivo localizada en arteria nativa;
• Vaso con diámetro entre 2.5-3.5 mm (análisis visual);
• Lesión-objetivo susceptible de tratamiento con stent único de hasta 29 mm de longitud;
• Lesión-objetivo con diámetro de estenosis $>$ 50% (análisis visual);
• Candidato aceptable para revascularización quirúrgica;
• Formulario de consentimiento informado firmado.
Criterios de Exclusión
<i>Criterios Generales de Exclusión</i>
• Infarto de miocardio con onda Q $<$ 48 horas;
• Infarto de miocardio reciente con marcadores cardíacos aún por encima de los límites superiores;
• Fracción de eyección ventricular izquierda \leq 30%
• Creatinina sérica $>$ 2,0 mg/dl ($>$ 177 μ mol/l);
• Recuento de plaquetas $<$ 100.000 células/mm ³ o $>$ 700.000 células/mm ³ ;
• Recuento de leucocitos $<$ 3.000 células/mm ³ ;
• Enfermedad hepática sospechada o conocida (incluyendo hepatitis subclínica);
• Pacientes sometidos a trasplante de corazón;
• Alergia conocida a aspirina, clopidogrel, ticlopidina, paclitaxel, sirolimus, heparina, o acero inoxidable;
• Expectativa de vida $<$ 12 meses;
• Cualquier condición médica que, en opinión del investigador, pueda interferir con la participación ideal en el estudio;
• Inclusión actual en otro estudio que esté investigando el uso de medicamento u otro dispositivo, o inclusión planeada en otro estudio para investigar el uso de medicamentos u otro dispositivo durante el seguimiento;
• Intervención coronaria percutánea hace $<$ 6 meses en cualquier tramo del vaso-objetivo;
• Intervención coronaria percutánea previa, en cualquier época, en un segmento coronario $<$ 5 mm (proximal o distal) de la lesión-objetivo;
• Intervención coronaria percutánea en cualquier segmento del vaso-objetivo planeada para los 12 meses posteriores al procedimiento inicial.
<i>Criterios Angiográficos de Exclusión</i>
• Lesión objetivo reestenótica;
• Necesidad de tratamiento para más de una lesión en el vaso-objetivo;
• Lesión objetivo extensa, no susceptible a tratamiento con stent único de hasta 29 mm de longitud, de acuerdo con la decisión del cirujano.
• Lesión no protegida de tronco de coronaria izquierda, significativa ($>$ 50%);
• Trombo angiográfico;
• Lesión-objetivo localizada en lugar de cirugía de revascularización;
• Vaso-objetivo con oclusión (flujo anterógrado TIMI 0 ó 1);
• Lesión-objetivo en posición ostial;
• Lesión-objetivo en el lugar de la bifurcación con una rama lateral $>$ 2,5 mm o que pueda requerir el implante de stent;
• Lesión-objetivo calcificada con probable fracaso de pre-dilatación por balón;
• Vaso-objetivo gravemente tortuoso.

Las informaciones recogidas sobre los recursos utilizados incluyeron (pero no se limitaron a):

- Tiempo del procedimiento
- Duración de la hospitalización inicial
- Visitas a la Atención Inmediata sin necesidad de hospitalización
- Eventos adversos (acciones diagnósticas y terapéuticas)
- Nuevas hospitalizaciones (duración, tipo de tratamiento)
- Re-intervenciones
- Visitas ambulatorias no programadas
- Tests diagnósticos no programados

Cálculo del tamaño de la muestra y análisis de datos

En un estudio ANOVA de factor único, se obtuvieron tamaños de muestras de 96, 96 y 48 para los 3 grupos cuyos promedios serían comparados. La muestra total de 240 individuos alcanza un poder del 82% para detectar la diferencia de por lo menos 0,25 usando el test de comparación múltiple (Pairwise) de Tukey-Kramer con un nivel de significancia de 0,05. La desviación estándar común dentro de un grupo se estima como de 0,35. Considerando una tasa de resistencia esperada del 15% de pacientes perdidos para el análisis del endpoint primario, se calculó un tamaño de muestra final de 275 pacientes, dividida en tres grupos: stent Infinnium revestido con paclitaxel ($n=110$), stent Supralimus recubierto con sirolimus ($n=110$), y stent convencional Matrix de metal ($n=55$)⁸.

Tales premisas permiten evaluar el objetivo primario del estudio, que establece la hipótesis de que los stents recubiertos con medicamentos son superiores al stent convencional, ya que se espera que la diferencia en la pérdida tardía entre los stents farmacológicos y el stent convencional sea mayor a 0,25 mm⁹⁻¹². Adicionalmente, como objetivo secundario, las conclusiones anteriores estudian la posibilidad de que los stents activos sean diferentes entre sí en lo relativo a su capacidad de inhibir la proliferación de la neointima, en caso de que la diferencia en la pérdida tardía angiográfica entre ellos sea $\geq 0,25$ mm.

El estudio de ultrasonido intravascular incluyó un total de 55 pacientes. Ese tamaño de muestra resulta suficiente para detectar una diferencia de por lo menos el 17,3% en la obstrucción promedio de la neointima (75% de reducción del valor esperado para los controles¹³), con la posibilidad de múltiples comparaciones entre todos los grupos, con una desviación estándar común del 10%, con un nivel de significancia (alfa) de 0,05 y poder (beta) del 80%, considerando una tasa de resistencia del 20%⁸.

Todos los análisis comparativos de los objetivos primario y secundario entre los grupos de estudio serán realizados de acuerdo con el principio de intención de tratar.

Eventos Cardíacos Adversos Mayores (ECAM) serán clasificados por paciente, de acuerdo con su gravedad, de acuerdo con la siguiente escala jerárquica descendente: 1) óbito, 2) infarto de miocardio, 3) reintervención quirúrgica coronaria, 4) reintervención percutánea coronaria. Para el análisis de los endpoints fueron considerados sólo los eventos adjudicados por el Comité de Eventos Adversos.

Las variables categóricas serán comparadas a través del test Exacto de Fisher. Las variables continuas serán comparadas usando

el test *T* para muestras independientes. Los análisis de regresión logística serán aplicados a las variables binarias para analizar las asociaciones. El método de Kaplan-Meier, regresión de Cox y el test de log-rank serán utilizados para analizar la incidencia de los eventos clínicos y el impacto de los predictores potenciales en los resultados durante el período de seguimiento.

Discusión

Los objetivos y métodos del protocolo de estudio detallado más arriba confieren una característica única al "PAINT", ya que este ensayo randomizado permite la evaluación de los perfiles de seguridad y eficacia de dos nuevas formulaciones de stents recubiertos con paclitaxel o sirolimus en un revestimiento polimérico biodegradable, contra un stent convencional de metal. Los tres stents del estudio tienen una estructura metálica idéntica y los dos stents recubiertos con medicamentos tienen un revestimiento polimérico similar.

Se ha demostrado ampliamente que paclitaxel y sirolimus son eficaces en la prevención de la estenosis cuando se utilizan en formulaciones de stents recubiertos¹⁻⁴. No obstante, es obvio que los stents recubiertos con medicamentos son biodispositivos complejos que no siguen un "efecto de clase"¹⁴. Se ha demostrado que stents con medicamentos similares presenta diferencias acentuadas en los resultados angiográficos y clínicos¹⁴, que pueden ser teóricamente moduladas por varias otras características de los stents, tales como cinética de liberación del medicamento, tipo de revestimiento o estructura de plataforma. Siendo así, idealmente, cualquier nueva formulación de stent recubierto con drogas debería ser probada en el contexto de ensayos clínicos, inclusive considerando stents recubiertos con medicamentos "probados anteriormente". El estudio PAINT está de acuerdo con este principio – el objetivo primario del estudio es evaluar ambos stents nuevos (recubiertos con paclitaxel o sirolimus) contra un stent convencional control.

Muchos estudios randomizados anteriores compararon stents recubiertos con paclitaxel y sirolimus¹⁵⁻²⁵. No obstante, además del medicamento, los stents utilizados en otros estudios también diferían en sus otras características (revestimiento polimérico y plataforma metálica), lo que, por consiguiente, impidió una evaluación más conclusiva de los efectos de los medicamentos en sí. Es evidente que cualquier diferencia entre los medicamentos paclitaxel y sirolimus puede ser explorada directamente sólo cuando los stents son similares en todos los otros componentes. En ese contexto, una importante característica del PAINT es que su proyecto permite una comparación "cabeza a cabeza" entre los agentes paclitaxel y sirolimus, ya que todos los otros componentes son similares en ambos stents.

Un estudio piloto reciente evaluó el desempeño de dos stents con paclitaxel o sirolimus con polímero y plataforma idénticos²⁶. Ambos stents demostraron ser clínicamente seguros a los 9 meses, pero la pérdida tardía de lumen fue acentuadamente mayor para los stents recubiertos con paclitaxel ($0,96 \pm 0,75$ mm vs. $0,33 \pm 0,46$ mm para el stent con sirolimus; $p < 0,01$), así como la tasa de reestenosis binaria (39% vs. 12% respectivamente; $P < 0,01$). Es importante marcar que el stent recubierto con paclitaxel usado en aquel estudio (que es diferente del stent utilizado en el estudio PAINT) presentó una alta tasa de pérdida tardía de lumen, indicando una eficacia peor que la esperada para un stent recubierto

con droga. Infelizmente, la eficacia real del stent recubierto con paclitaxel no puede ser evaluada debido a la falta de un grupo control con stents convencionales. A diferencia de ello, el test PAIN T fue proyectado específicamente como un estudio randomizado de tres brazos, con planeamiento estadístico cuidadoso, que incluyó un análisis de poder para permitir un test de comparación múltiple adecuado entre los tres grupos del estudio.

El test PAIN T tiene algunas limitaciones. Si bien está desarrollado en un ambiente multicéntrico, que permite una evaluación más amplia que los estudios de centro único, el

estudio PAIN T refleja sólo las características de los pacientes y rutinas de tratamiento de grandes instituciones terciarias en Brasil, con alto nivel de especialización. Los resultados de los pacientes, así como la utilización de recursos, son más probablemente influenciados por las características de las instituciones y pueden no ser extrapolados hacia la realidad de otro hospital o poblaciones. Además, el análisis de costo-efectividad puede sufrir un sesgo debido a la realización de la angiografía obligatoria de 9 meses estipulada en el protocolo, la que viene demostrando modificar la tasa de eventos clínicos y que puede influenciar la estimación final de costos²⁷.

Referencias

1. Lemos PA, Mercado N, van Domburg RT, Kuntz RE, O'Neill WW, Serruys PW. Comparison of late luminal loss response pattern after sirolimus-eluting stent implantation or conventional stenting. *Circulation*. 2004; 110: 3199-205.
2. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004; 109: 190-5.
3. 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: 998-1008.
4. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007; 356: 989-97.
5. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1020-9.
6. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2003; 108: 2543-9.
7. Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation*. 2007; 115: 1433-9.
8. Hsu J. Multiple comparisons: theory and methods. London: Chapman & Hall; 1996.
9. Di Mario C, Haase J, den Boer A, Reiber JH, Serruys PW. Edge detection versus densitometry in the quantitative assessment of stenosis phantoms: an in vivo comparison in porcine coronary arteries. *Am Heart J*. 1992; 124: 1181-9.
10. Haase J, Di Mario C, Slager CJ, van der Giessen WJ, den Boer A, de Feyter PJ, et al. In-vivo validation of on-line and off-line geometric coronary measurements using insertion of stenosis phantoms in porcine coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1992; 27: 16-27.
11. Haase J, Slager CJ, Keane D, Foley DP, den Boer A, Doriot PA, et al. Quantification of intracoronary volume by videodensitometry: validation study using fluid filling of human coronary casts. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1994; 33: 89-94.
12. Hausleiter J, Jost S, Nolte CW, Dirschinger J, Kastrati A, Stiel GM, et al. Comparative in-vitro validation of eight first- and second-generation quantitative coronary angiography systems. *Coron Artery Dis*. 1997; 8: 83-90.
13. Brito FS Jr, Rosa WC, Arruda JA, Tedesco H, Pestana JO, Lima VC. Efficacy and safety of oral sirolimus to inhibit in-stent intimal hyperplasia. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005; 64: 413-8.
14. Lemos PA, Serruys PW, Sousa JE. Drug-eluting stents: cost versus clinical benefit. *Circulation*. 2003; 107: 3003-7.
15. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293: 165-71.
16. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 308-11.
17. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005; 353: 653-62.
18. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schuhlen H, von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. 2005; 353: 663-70.
19. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet*. 2005; 366: 921-9.
20. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schomig A. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J*. 2006; 27: 260-6.
21. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295: 895-904.
22. Cervinka P, Costa MA, Angiolillo DJ, Spacek R, Bystron M, Kvasnak M, et al. Head-to-head comparison between sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in patients with complex coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006; 67: 846-51.
23. Kim YH, Park SW, Lee SW, Park DW, Yun SC, Lee CW, et al. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation*. 2006; 114: 2148-53.
24. Pan M, Suarez de Lezo J, Medina A, Romero M, Delgado A, Segura J, et al. Drug-eluting stents for the treatment of bifurcation lesions: a randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents. *Am Heart J*. 2007; 153: 15 e1-7.
25. Petronio AS, De Carlo M, Branchitta G, Papini B, Ciabatti N, Gistri R, et al. Randomized comparison of sirolimus and paclitaxel drug-eluting stents for long lesions in the left anterior descending artery: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 539-46.
26. Wessely R, Kastrati A, Mehilli J, Dibra A, Pache J, Schomig A. Randomized trial of rapamycin- and paclitaxel-eluting stents with identical biodegradable polymeric coating and design. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2720-5.
27. van Hout BA, Serruys PW, Lemos PA, van den Brand MJ, van Es GA, Lindeboom WK, et al. One year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial. *Heart*. 2005; 91: 507-12.
28. Prineas RJ, Crow RS, Blackburn H. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Littleton, MA: John Wright-PSG, Inc.; 1982.
29. Minnesota Uo. Minnesota ECG Coding Center. [Accessed March 7, 2005]. Available from: <http://www.epi.umn.edu/ecg..>