

Experiencia con el uso del stent bioactivo cubierto con titanio óxido nítrico comparado con stent liberador de zotarolimus en pacientes no diabéticos portadores de cardiopatía isquémica: análisis comparativo y seguimiento a 12 meses

Experience with the use of bioactive stent coated with titanium-nitric oxide compared with zotarolimus-eluting stent in non diabetic patients with ischemic coronary heart disease: a comparative analysis and monitoring to 12 months

Horacio G Córdova-Correa,* Juan M Palacios-Rodríguez,** Juan C García-Gutiérrez,* Carlos A Becerra-Laguna,* Jorge García-Bonilla,* Miguel Salinas-Aragón,* Hugo A López-López*

Palabras clave:

Angioplastia coronaria, stent liberador de droga, trombosis de stent, stent bioactivo.

Key words:

Coronary angioplasty, drug eluting stent, stent thrombosis, bioactive stenting.

* Departamento Hemodinamia.
** Dirección del Departamento Hemodinamia.

Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 34 Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, N.L.

Recibido:
04/08/2015
Aceptado:
14/09/2015

RESUMEN

Objetivo: Comparar los resultados de Eventos Cardiovasculares Mayores Primarios (ECVM) entre el stent bioactivo (BAS) versus el stent liberador de fármaco (SLF) en pacientes (pts.) no diabéticos portadores de cardiopatía isquémica a 12 meses de seguimiento. **Material y métodos:** Se incluyen 529 pacientes no diabéticos, con diagnóstico de cardiopatía isquémica en quienes se realizó un procedimiento de intervención coronaria percutánea. Para su análisis, se dividieron en dos brazos: 233 pacientes en SLF y 296 en BAS. **Resultados:** El análisis estadístico a 12 meses no informó diferencia estadísticamente significativa en la reintervención de la lesión y/o del vaso tratado entre ambos brazos: 7.0% SLF versus 2.6% BAS y 2.3% SLF y 1.5% BAS, respectivamente. La tasa de infarto de miocardio (IAM) se presentó en 2 pts. (0.9%) del grupo SLF y 5 pts. (1.9%) del grupo BAS; $p = NS$. No se observó ningún caso de trombosis de stent (TS) en el grupo SLF y sólo un evento en el grupo BAS (0.33%), $p = NS$. El tratamiento de la terapia dual de antiagregación plaquetaria (TDAP) a 3, 6 y 12 meses para grupo BAS y SLF fue 37.4 versus 0, 62.6 versus 26.3%, 0 versus 73.7%, respectivamente, pero con periodos más cortos de TDAP para BAS 7.1 ± 4.2 versus SLF 11.1 ± 2.5 meses $p = 0.0001$. **Conclusión:** No se presentaron diferencias en los resultados clínicos a 12 meses en pacientes no diabéticos que recibieron SLF o BAS. El riesgo general de TS fue muy bajo en ambos grupos, lo que demuestra seguridad del stent bioactivo en pts. no diabéticos. Tanto BAS como SLF mostraron misma seguridad en el tratamiento de pacientes no diabéticos.

ABSTRACT

Objective: To compare clinical outcomes in terms of frequency of major adverse cardiovascular events (MACE) between bioactive stent (BAS) and drug eluting stent (DES) in nondiabetic patients (pts.) with ischemic heart disease at 12-months follow-up. **Material and methods:** We included 529 non-diabetic patients, with ischemic cardiopathy diagnosis, who underwent percutaneous coronary interventions. For analysis, they were divided into two arms: 233 patients in the DES groups, whilst 296 in the BAS group. **Results:** Analysis to 12 months reported no statistically significant difference in no intervention of the lesion and / or vessel treated (TLR and TVR) between the two arms: 7.0 versus 2.6% and 2.3 versus 1.5% DES versus BAS respectively. The frequency of myocardial infarction (MI) was lower in DES 0.9 versus 1.9% BAS; $p = NS$. No case of stent thrombosis (ST) was observed in the DES and only 1 event in the BAS (0.33%); $p = NS$. Treatment of dual antiaggregation platelet therapy (DAPT) 3, 6 and 12 months BAS versus DES was 37.4 versus 0%, 62.6 versus 26.3%, 0 versus 73.7% respectively but with shorter periods of DAPT for BAS 7.1 ± 4.2 versus DES 11.1 ± 2.5 months; $p = 0.0001$. **Conclusion:** In this study, no differences were found in clinical outcomes at 12 months in nondiabetic patients who received DES or BAS. The overall risk of ST was very low in both groups demonstrating safety of bioactive stent in nondiabetic patients.

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de los stents medicados en el intervencionismo coronario, se ha observado una notable disminución en la tasa de reestenosis con respecto al stent no medicado (SNM), lo cual se traduce clínicamente en menor reintervención de la lesión tratada, extendiendo sus indicaciones a procedimientos de lesiones complejas. Sin embargo, el uso TDAP de manera prolongada (mínimo un año) impide el empleo sistemático de estos dispositivos, lo que ha impulsado la necesidad de otras estrategias de revascularización coronaria con el uso de stent sin droga, stent liberador de droga sin polímero o con polímero degradable o stent bioactivo cubierto con titanio-óxido nítrico.

Actualmente, la mayoría de los stents están hechos de aleaciones de acero, los cuales pueden estar contaminados por otros elementos y agentes durante su fabricación. Dichos metales como níquel, molibdeno y cromo estimulan a las células inflamatorias y la inflamación juega un rol fundamental en la reestenosis.¹

El stent bioactivo (BAS -por sus siglas en inglés-) está hecho de acero y cubierto de titanio-óxido nítrico que es más inerte y que previene la interacción de otros elementos metálicos con el organismo, disminuyendo la hiperplasia de la neo íntima y la adhesión de fibrinógeno.² El BAS ha demostrado disminuir la reestenosis, evaluado por angiografía y ultrasonido intracoronario y comparado con stents metálicos desnudos; también ha sido comparado en otros estudios con stents liberadores de fármaco demostrando resultados muy similares respecto a la seguridad y eficacia, incluso ha sido estudiado en contextos de pacientes críticos con infarto agudo de miocardio.³⁻⁵

El objetivo del estudio es reportar la seguridad con el uso del stent bioactivo (BAS) y compararlo con SLF (*Endeavor Resolut con Zotarolimus*) utilizados en la práctica clínica diaria en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional del Norte Núm. 34 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

MATERIAL Y MÉTODOS: PACIENTES Y PROTOCOLO

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, analítico no aleatorizado, de tipo de casos

y controles cuyo propósito es conocer cuál es la seguridad del BAS en nuestra población, y además compararlo con SLF colocados en nuestra unidad en el mismo periodo de tiempo. La información fue obtenida de la base de datos del Departamento de Hemodinámica, se realizó seguimiento por expediente clínico en la consulta externa y por seguimiento telefónico a los 30 días, 6 meses y un año. Se excluyeron pacientes con stent diferentes a los de los grupos en estudio, con dos tipos diferentes de stent en el mismo vaso, o el uso de dos tipos diferentes de stent en el mismo paciente, expedientes incompletos o imposibilidad de tener un seguimiento mayor de seis meses. La decisión acerca de cuál dispositivo utilizar fue del operador solamente, así como la de la farmacoterapia adyuvante. Se tomaron en cuenta todos los pacientes a los cuales les fue colocado un stent liberador de zotarolimus o con aleación de titanio óxido nítrico (BAS), se incluyen 529 pacientes quienes fueron divididos en dos brazos 233 pacientes en SLF y 296 en BAS con evidencia clínica de isquemia o estudio no invasivo inductor de isquemia catalogado como positivo y que fueron llevados a intervención coronaria percutánea (ICP). Los datos obtenidos fueron analizados sistemáticamente utilizando el paquete estadístico SPSS 20.

Criterios clínicos de inclusión: pacientes mayores de 18 años de edad no diabéticos, con el diagnóstico de síndrome coronario agudo (SICA), infarto agudo al miocardio con elevación de ST (IAMEST), infarto agudo al miocardio sin elevación de ST (IAMSEST), angina inestable (AI), angina estable (AE). En quienes se realizó angioplastia coronaria percutánea (ACTP) en el laboratorio de hemodinámica. La carta de consentimiento informado fue obtenida en todos los pacientes.

Criterios angiográficos de inclusión: se incluyeron todas las lesiones según clasificación de AHA/ACC (Tipo A, B1 B2 y C).⁶ Incluyendo vasos ≥ 2.25 mm y ≤ 4.0 mm estimados por angiografía cuantitativa.

Criterios de exclusión: aplicados en referencia a pacientes diabéticos, pacientes quienes tuvieran contraindicación o alergia al uso de aspirina, heparina, clopidogrel e hipersensibilidad a medio de contraste, cuenta plaquetaria menor a 60,000 y mayor a 700,000 cel./mm³.

Sistema de stent utilizados: el sistema de SLF (*Endeavor Resolut con Zotarolimus*) (Medtronic; Indianapolis, Indiana, Estados Unidos) consiste en un stent de aleación cromo-cobalto recubierto con fosforilcolina el cual a su vez transporta la droga zotarolimus a 10 µg de zotarolimus por cada 1 mm de longitud de stent. El polímero fosforilcolina es una copia sintética de fosfolípidos predominantes en la membrana de las células rojas por lo que muestra una alta compatibilidad biovascular.⁷

En el sistema de BAS (Titan-2, Hexacath; Paris, Francia), con dos características importantes: 1. El revestimiento de titanio-óxido nítrico tiene repercusiones importantes en: la reducción de la inflamación, la inhibición de la agregación plaquetaria, la minimización de la trombogenicidad, el fomento al crecimiento de células endoteliales.⁸ 2. Con plataforma Helistent recubierto de TITANOX (aleación de titanio óxido nítrico).⁹

Implantación de stent: la implantación del stent fue acorde a procedimiento estándar. Antes del procedimiento, los pacientes recibieron aspirina 300 mg VO y una dosis de carga de clopidogrel 600 mg. Durante el procedimiento se utilizó heparina no fraccionada a dosis de 70-100 u/kg. El uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa fue a discreción del operador. La implantación directa de stent o con predilatación estuvo a discreción del operador. La longitud de stents estuvo disponible a 9, 12, 13, 16, 18, 19, 22, 24, 28, 30 y 38 mm. Y diámetros de 2.25, 2.5, 3.0, 3.5 y 4.0 mm. En el caso de disección o cobertura incompleta, un stent adicional pudo ser implantado a discreción del operador. Posterior al procedimiento se realizó un electrocardiograma y medición de enzimas cardíacas. Los pacientes tomaron aspirina (75 mg indefinidamente), clopidogrel 75 mg fue prescrito por 12 meses para SLF y 6 meses para BAS. El éxito clínico angiográfico fue definido como la obtención de una estenosis angiografía residual < 20% con flujo TIMI 3 sin evento cardiovascular mayor (ECVM) presente al final de procedimiento (IAM fatal, cirugía urgente, muerte cardiovascular).

Puntos finales y definiciones: el punto final primario fue la aparición de ECVM a los 12 meses definidos como el compuesto de revascularización de la lesión tratada (RLT), re-

vascularización de vaso tratado (RVT), infarto al miocardio (IAM) recurrente o muerte por causa cardíaca. RLT: definida como revascularización repetida por isquemia debida a estenosis (> 50%) del diámetro luminal de stent, dentro del stent o a 5 mm del segmento proximal o distal del mismo valorado por QCA o IVUS o llevado a cirugía de bypass del vaso tratado debido a la reestenosis intrastent.

RVT: definida como revascularización repetida por isquemia debida a lesión con estenosis (> 70%) en un segmento diferente al previamente tratado.

IAM: definido como la presencia electrocardiográfica de ondas Q patológicas en al menos dos derivaciones contiguas con o sin elevación de enzimas cardíacas y síntomas de angina, en la ausencia de ondas Q patológicas, una elevación de los niveles de CPK mayor a dos veces el límite superior de lo normal con la presencia de un nivel elevado de la fracción MB. Muerte cardíaca: se definió como muerte de causa cardiovascular o muerte sin otra causa conocida.

Puntos finales secundarios: los puntos finales secundarios del estudio incluyeron la mortalidad por cualquier causa incluida la mortalidad por causa cardíaca y trombosis de stent (TS) definida ésta como un síndrome coronario agudo con documentación angiográfica de oclusión de vaso con presencia de trombo dentro o adyacente a segmento de stent previo. En la ausencia de angiografía, la trombosis de stent pudo ser definida por la presencia de infarto agudo al miocardio (IAM) en el territorio de vaso tratado o muerte de causa cardíaca dentro de 30 días posterior al procedimiento. La TS fue categorizada como agudo (< 24 horas después la implantación de un stent), subaguda (1-30 días después de la colocación de stent) o tardía (> 30 días después de la colocación de stent). Además agregamos la definición de TS de acuerdo con el Consorcio de Investigación Académica (ARC) por sus siglas en inglés clasificándola como probable, posible y definitiva.¹⁰

Análisis estadístico: las variables descriptivas se expresan de acuerdo con medidas de tendencia central y dispersión (media $\pm$ desviación estándar, mediana y percentiles) según corresponda. Para las diferencias de porcentajes se utilizará chi cuadrada (χ^2), o prueba exacta de

Fisher de acuerdo con la cantidad de pacientes. La frecuencia de eventos cardiovasculares mayores, revascularización de lesión tratada (RLT) o revascularización del vaso tratado (RVT), reestenosis binaria se presentarán en porcentaje. Un valor de $p < 0.05$ se considerará significativo con intervalos de confianza del 95%. La interacción entre dos variables categóricas (diámetro de vaso y longitud de la lesión) y tratamiento asignado fue valorado con una prueba de análisis de regresión logística. Utilizamos el sistema SPSS 20 para el análisis estadístico.

RESULTADOS

Características de base y resultados de procedimiento. Las características de base de los dos grupos se muestran en el *cuadro I*. La edad promedio para el SLF fue de 60.8 ± 10 y para el BAS fue de 59.1 ± 10 $p = \text{NS}$; el género masculino predominó en ambos grupos siendo del 84% en SLF y del 83% en BAS $p = \text{NS}$. El infarto al miocardio previo fue mayor para el SLF con 229 pacientes (98%) versus BAS 268 (90%) ($p = 0.01$) y la realización de prueba no invasiva inductora de isquemia fue menor para SLF 95 pacientes (40.7%) versus 127 (42.9%) para BAS ($p = 0.04$). En cuanto a la indicación de procedimiento fueron similares para ambos brazos siendo el diagnóstico más común el de angina estable 162 pacientes (69%) para SLF versus 172 pacientes (58%) en BAS $p = \text{NS}$.

Variables angiográficas (*Cuadro II*). El vaso más frecuentemente tratado durante el procedimiento fue la descendente anterior, 180 (77.2%) para (SLF) versus 189 pacientes (63%) para (BAS) ($p = 0.04$). En el tratamiento de tronco coronario izquierdo (TCI) fue más frecuente en el brazo de SLF 18 (7.7%) versus 7 (2.3%) en BAS ($p = \text{NS}$). En el resto de las arterias coronarias tratadas entre ambos grupos fueron similares.

Características y resultados del procedimiento (*Cuadro III*). Con una longitud promedio de lesión de 22.2 ± 11.9 mm para SLF versus 23.1 ± 11.1 mm para BAS $p = \text{NS}$. El diámetro de vaso de referencia y porcentaje de estenosis fue muy similar para ambos brazos. El uso de Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa para el grupo SLF versus BAS fue 8.1 versus 8.7% ($p =$

NS). La dosis de carga de clopidogrel de 600 mg 79.8 versus 65.8% SLF versus BAS ($p = \text{NS}$) y carga de 300 de clopidogrel 20.1 versus 34.1%, respectivamente $p = \text{NS}$. Es importante señalar que los pacientes en quienes se administró dosis de 300 mg, habían recibido una dosis previa de 300 mg. Durante el procedimiento se presentó una muerte en cada brazo 0.4 y 0.3% $p = \text{NS}$. Y un caso de perforación coronaria en cada brazo 0.4 versus 0.3% SLF versus BAS, respectivamente. La tasa de éxito fue de 94.7% para SLF y de 95.2% para BAS $p = \text{NS}$.

Observamos un leve aumento del diámetro del lumen postprocedimiento en el BAS mayor versus SLF 2.8 versus 2.6 mm con una $p = \text{NS}$. El porcentaje de estenosis residual final fue similar en ambos brazos $5.6 \pm 21.9\%$ y $5.8 \pm 19.8\%$ SLF versus BAS $p = \text{NS}$. El flujo TIMI 3 postprocedimiento similar 94.1 versus 95.2% SLF versus BAS $p = \text{NS}$. Se presentó mayor incidencia de falta de restablecimiento del flujo miocárdico (fenómeno de no-reflujo) en el brazo de SLF versus BAS 4.2 versus 2.3% $p < .05$.

El despliegue directo de stent para el brazo SLF fue realizado en 37 pts. (15.8%) versus 49 pts. (16.5%) brazo BAS $p = .05$.

Resultados clínicos. Realizamos un seguimiento clínico por expediente en la consulta externa y por seguimiento telefónico a los 30 días, 6 meses y 1 año. Un seguimiento clínico a 12 meses fue llevado en 475 pacientes (89.7%) 213 pacientes en SLF y 262 pacientes en BAS. Los puntos finales primarios se muestran en el *cuadro IV* la presencia de ECVM para el brazo SLF fue en 28 eventos 13.1% versus 26 eventos 9.9% brazo BAS $p = \text{NS}$. La incidencia de RLT y RVT fue menor en BAS en comparación con SLF entre el sitio adjudicado a isquemia y sitio revascularizado; 2.6 versus 7% $p = \text{NS}$ (*Figura 1*) y 1.5 versus 2.3% $p = \text{NS}$, respectivamente (*Figura 2*). Durante el seguimiento 6 pacientes murieron en el brazo SLF (2.8%) y 10 pts. (3.8%) para grupo BAS $p = \text{NS}$ (*Figura 3*). La tasa de IAM durante el seguimiento fue muy baja en ambos brazos, para SLF 2 pacientes (0.9%) y 5 pacientes BAS (1.9%) $p = \text{NS}$. Los pacientes que durante el seguimiento requirieron cirugía de revascularización coronaria (CABG, por sus siglas en inglés) fueron sólo 2 pacientes para SLF (0.9%) y 1 paciente para BAS (0.33%) con una $p = \text{NS}$. observándose que la tasa de CABG

Cuadro I. Características demográficas de pacientes.

Características	Stent liberador fármaco Endeavor (n = 233) Pacientes (n/%)	Stent bioactivo Titan (BAS) (n = 296) Pacientes (n/%)	Valor = p
Edad (años)	60.8 (± 10)	59.1 (± 10)	0.87
Género: %			
Mujer	39/16	39/19	0.65
Hombre	248/84	194/83	0.82
Diabetes mellitus %	0	0	-
Hipertensión %	181 (77.5)	187 (63)	0.76
Tabaquismo %	123 (52)	128 (43)	0.8
Creatinina (mg/dL)	1.3	1.2	0.83
Glucosa (mg/dL)	109 ± 34	106 ± 34	0.77
Fracción de eyección de VI (%)	49 ± 10	47 ± 10	0.87
Historia clínica			
BPACo n/%	5 (2.1)	7 (2.3)	0.68
PCI previa n/%	16 (6.8)	21 (7.0)	0.54
Infarto a miocardio previo n/%	229 (98)	268 (90)	0.01
Estudio de isquemia n/%	95 (40.7)	127 (42.9)	0.04
Indicaciones de ICP n/%			
IAMCEST (n/%)	49 (21)	40 (13)	0.86
IAMSEST (n/%)	18 (7)	22 (7.5)	0.65
Angina inestable (n/%)	33 (14)	27 (9.1)	0.78
Angina estable (n/%)	162 (69)	172 (58)	0.67
Choque cardiogénico (n/%)	2 (0.8)	4 (1.3)	0.87
Medicación previa (n/%)			
Inhibidores ECA	143 (61)	150 (55)	0.65
Betabloqueadores	158 (67)	161 (59)	0.85
Estatinas	228 (97.8)	292 (98.6)	0.86

BPACo = By Pass Aorto coronario. ICP = Intervención coronaria percutánea. IAMCEST = Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST. IAMSEST = Infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST. Inhibidores ECA = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

durante el seguimiento fue muy baja y similar en ambos brazos. En cuanto a los objetivos finales secundarios no se observó ningún caso de TS en SLF y sólo un evento de TS (0.33%) en BAS $p = \text{NS}$ el cual se presentó en los primeros 30 días posterior a la implantación de stent sin ser éste estadísticamente significativo. Durante el seguimiento no se observó la presencia de ningún accidente vascular cerebral (ACV) tanto en el grupo de SLF como en el grupo BAS (Figura 4).

En los 475 pacientes que completaron el seguimiento a 12 meses se valoró sistemática-

mente el apego a la TDAP como se muestra en el *cuadro V* a los 30 días, 3, 6 y 12 meses. En la *figura 5* mostramos mediante la curva de Kaplan-Meier (KM) la libertad de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECVM) a 12 meses para BAS 90.1 versus SLF 87% $p = \text{NS}$.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se comparan los resultados clínicos a 12 meses posterior a ICP en una población de pacientes no diabéticos

Cuadro II. Variables angiográficas.

Características	Stent liberador fármaco Endeavor (n = 233)	Stent bioactivo Titan (BAS) (n = 296)	Valor = p
Lesión y arteria coronaria tratada	n (%)	n (%)	
Tronco coronario izquierdo	18 (7.7)	7 (2.3)	0.07
Descendente anterior	180 (77.2)	189 (63)	0.04
Ramo intermedio	3 (1.2)	5 (1.6)	0.04
Circunfleja izquierda	10 (0.4)	35 (11.8)	0.03
Coronaria derecha	135 (57.9)	139 (46.9)	0.08
Descendente posterior	22 (9.4)	16 (5.4)	0.07
Ramo posterolateral	3 (1.2)	8 (2.7)	0.06
Hemoducto	8 (3.4)	6 (2.0)	0.8
Tipo lesión (AHA/ACC) n (%)			
Tipo A	7 (3.0)	8 (2.7)	0.67
Tipo B1	40 (17.1)	43 (14.5)	0.64
Tipo B2	98 (42.0)	94 (31.7)	0.07
Tipo C	125 (53.6)	114 (38.5)	0.05
Presencia de trombo n (%)	20 (8)	24 (8.1)	0.8
Despliegue directo	37 (15.8)	49 (16.5)	0.05
Despliegue con predilatación	196 (84.1)	247 (83.6)	0.89

entre BAS versus SLF (*Endeavor Resolut con Zotarolimus*). El principal hallazgo de este estudio prueba que ambos tipos de stent resultaron en una incidencia comparable de ECVm primarios y secundarios durante los 12 meses de seguimiento estos resultados favorables a largo plazo son logrados con un menor tiempo de TDAP en el caso de BAS 7.1 ± 4.2 versus SLF 11.1 ± 2.5 meses $p = .0001$. Un total de seis estudios comparativos controlados, y seis registros han sido publicados sobre la implantación de stent bioactivo (BAS). Dos de los estudios comparativos, el TiNOX trial a cinco años de seguimiento y estudio RIO han comparado el BAS versus SNM (Control). El TiNOX trial a cinco años demostró que la diferencia de ECVm fue amplia debido a la alta necesidad de revascularización (RLT) 23% brazo control versus 7% BAS y una incidencia de ECVm 39 versus 17%, respectivamente con una $p < 0.05$ a favor de BAS.¹¹

En el estudio RIO la supervivencia a dos años libre de ECVm fue significativamente mejor en el grupo Titan que en el grupo de

stent convencional así como la supervivencia libre de angina de pecho con lo que queda demostrado mejor resultado clínico de stent bioactivo sobre el stent convencional (SNM).¹² TITAX AMI trial (*Titanium-nitride-oxide coated stents versus paclitaxel eluting stents in acute myocardial infarction*) comparó el BAS contra un SLF liberador de Paclitaxel (PES) a un seguimiento a 12 meses informándose una incidencia de ECVm del 10.3% en BAS y el 12.8% en PES demostrando que pacientes con IAM tanto del grupo de BAS versus PES tuvieron resultados clínicos similares a 12 meses; sin embargo, en el seguimiento clínico completo de TITAX AMI a 24 meses mostró diferencias significativas en la incidencia de ECVm siendo del 11.2% en el grupo BAS versus del 21.8% en el grupo del PES $p = .004$. Con lo que queda demostrado que los resultados clínicos entre BAS y el SLF con paclitaxel son similares a 12 meses de seguimiento pero con diferencia significativa a los 24 meses en favor de stent bioactivo en cuanto a ECVm.^{13,14}

Cuadro III. Resultados de procedimiento.

Características	Stent liberador fármaco Endeavor n = 233	Stent bioactivo Titan (BAS) n = 296	Valor = p
Éxito de procedimiento %	94.7	95.2	0.867
Características preangioplastia			
Diámetro vaso referencia (mm)	3.2 ± 0.4	3.1 ± 0.5	0.8
Longitud de la lesión (mm)	22.2 ± 11.9	23.1 ± 11.1	0.06
Diámetro de lumen mínimo	0.5 ± 0.34	0.4 ± 0.35	0.5
Estenosis %	87.3 ± 10.9	86.3 ± 10.8	0.60
Flujo TIMI			
TIMI 0-2	106 (45.4)	102 (34.4)	0.9
TIMI 3	127 (54.5)	194 (65.5)	0.8
Medicación			
Uso de inhibidores de GP IIb/IIIa n (%)	19 (8.1)	26 (8.7)	0.8
Características postangioplastia			
Diámetro luminal mínimo final (mm) en stent	3.1 ± 1.6	3.2 ± 1.7	0.50
Estenosis final en stent %	5.56 ± 21.9	5.8 ± 19.8	0.38
Ganancia final (mm) stent	2.6	2.8	0.07
Flujo TIMI final n (%)			
TIMI 0-2	15 (6.0)	14 (5.0)	0.8
TIMI 3	218 (94.1)	282 (95.2)	0.80
Fenómeno de no reflujo n (%)	10 (4.2)	7 (2.3)	0.05
Muerte en laboratorio n (%)	1 (0.4)	1 (0.3)	0.90
Perforación coronaria n (%)	1 (0.4)	1 (0.3)	0.80

Recientemente dos registros se han publicado, el registro PORI (*Titanium-nitride-oxide-coated bioactive. Stent implantation in a real-world population: a comparison with paclitaxel-eluting stents*) cuyo objetivo principal fue evaluar la eficacia y seguridad de BAS versus PES demostrando la incidencia de ECVm a cinco años de seguimiento fue 16.9% BAS, y 26% PES $p \leq .03$. Del mismo modo, la incidencia de IAM recurrente fue significativamente menor en el BAS, en comparación con PES 9.5 versus 20.6%, respectivamente $p \leq .002$. Concluyendo que la implantación BAS en la población de pacientes en el mundo real logra un excelente resultado clínico durante cinco años de seguimiento, con una incidencia significativamente menor de ECVm y TS en comparación con PES.¹⁵

El registro EXTREME (no Comparativo) (*Titanium-Nitride-Oxide Coated Stents in Small Coronary Arteries*) extendió el uso clínico de BAS a lesiones coronarias de vasos pequeños demostrando tasas bajas de TLR de 4.2% y TVR 5.5% a 12 meses de seguimiento. La incidencia acumulada de ECVm al final del seguimiento se produjo en 6.9%. Concluyendo que la implantación de BAS en arterias coronarias pequeñas tuvo una baja incidencia de ECVm a corto plazo.¹⁶ Recientemente El BASE-ACS trial (*A prospective randomized comparison of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents with everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome*) estudio aleatorizado de no inferioridad comparó la seguridad y eficacia de BAS versus SLF (Everolimus-EES-) en pacientes con síndrome coronario agudo

Cuadro IV. Resultados clínicos a 360 días.

Resultados	Stent liberador fármaco Endeavor n = 213	Stent bioactivo Titan (BAS) n = 262	Riesgo relativo IC 95%	Valor = p
ECVM n (%)	28 (13.1)	26 (9.9)	0.43 (0.32-0.56)	0.08
RE ICP n (%)				
TLR n (%)	15 (7.0)	7 (2.6)	0.39 (0.25-0.59)	0.07
TVR n (%)	5 (2.3)	4 (1.5)	0.69 (0.30-0.56)	0.08
Muerte n (%)	6 (2.8)	10 (3.8)	1.7 (0.6-4.8)	0.08
IAM n (%)	2 (0.9)	5 (1.9)	2.2 (0.4-11.4)	0.3
BPACo n (%)	2 (0.9)	1 (0.33)	0.67 (0.11-3.97)	0.862
Trombosis stent n (%)				
Intrahospitalario n (%)	0	0	0.5 (0.49-0.57)	0.08
30 días después de alta n (%)	0 (0)	1 (0.33)		
Más 30 a 360 días n (%)	0 (0)	0 (0)	-	-
Accidente vascular cerebral	0	0	-	-

ECVM = Eventos cardiovasculares mayores. Re ICP = Re Intervención coronaria percutánea. RVT = Reintervención vaso tratado. RLT = Reintervención lesión tratada. BPACo = By Pass Aorto Coronario.

(SCA) 827 pts. con SCA (1:1) BAS (417) o EES (410). Los ECVM a 12 meses se presentaron en 9.6% del brazo BAS versus 9.0% brazo EES (IC 95% 0.81-1.32, $p = 0.81$, $p =$ para no -inferioridad $< .001$). El IM no fatal fue significativamente menor en el brazo BAS versus EES (2.2 versus 5.9%, $p = .007$). Sin embargo, la frecuencia de muerte cardiovascular y TLR por isquemia demostrada fue similar en ambos grupos (1.9 versus 1.0%, $p < 0.39$, y 6.5 versus 4.9%, p NS, BAS versus EES, respectivamente).¹⁷

En nuestro estudio, la seguridad de BAS quedó demostrada por la presencia de menos ECVM 9.9% BAS versus 13.1% SLF pero sin alcanzar significancia estadística. Demostrando que el BAS comparado con SLF (Zotarolimus) a 12 meses de seguimiento tiene resultados clínicos similares en pacientes no diabéticos.

La seguridad del BAS. En la actualidad, el uso del BAS en el tratamiento de las lesiones coronarias es una forma eficaz para reducir la tasa de ECVM, con una tasa baja de trombosis de stent, utilizando un esquema corto de TDAP como lo demuestran tres estudios prospectivos controlados en grupos de pacientes no

seleccionados como son el TiNOX trial¹¹ que utilizó la TDAP por un mes como mínimo, el TITAX AMI trial¹³ comparó el resultado de una TDAP a 7.6 meses BAS versus 10.1 meses PES $p = .001$ con una tasa de trombosis de stent BAS versus PES de 0.5 versus 6.6% $p = .001$. El BASE ACS¹⁷ comparó el BAS versus EES en SCA (1:1) a 8.7 versus 10.8 meses de clopidogrel con seguimiento a 18 meses con una TS definida de 0.7 versus 2.4% $p = .047$, respectivamente y dos registros, el primero de ellos el Registro PORI¹⁵ que evaluó específicamente la eficacia y seguridad de BAS con una TDAP durante tres meses sin ningún caso de trombosis durante el seguimiento a cinco años y el segundo de ellos el Registro EXTREME¹⁶ que fue realizado en vasos pequeños con una TDAP como mínimo un mes con 0% de TS a 12 meses. Ha habido algunas preocupaciones de que algunos pacientes desarrollan TS, una complicación potencialmente mortal, inusualmente tardía después de la implantación de SLF. Se ha sugerido que la trombosis del stent (TS) ha surgido como una entidad clínica asociada con SLF secundario a una mayor demora en la cicatrización arterial según lo manifestado por la mala endotelización y deposición de fibrina.

Figura 1.

Revascularización de lesión tratada a 360 días.

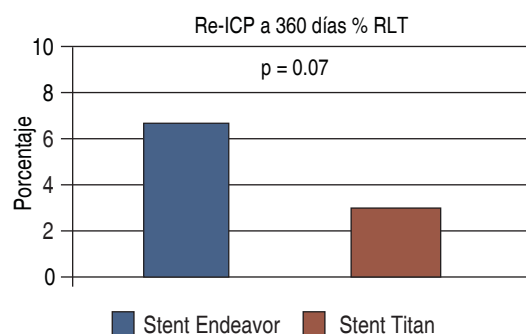


Figura 2.

Revascularización de vaso tratado a 360 días.

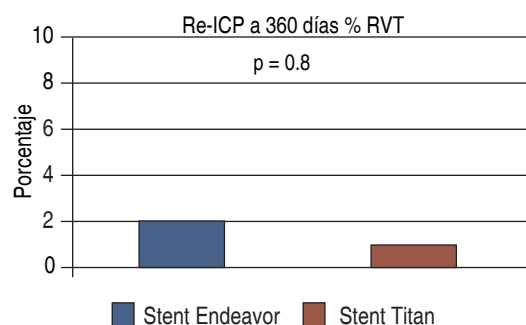


Figura 3.

Mortalidad a 360 días.

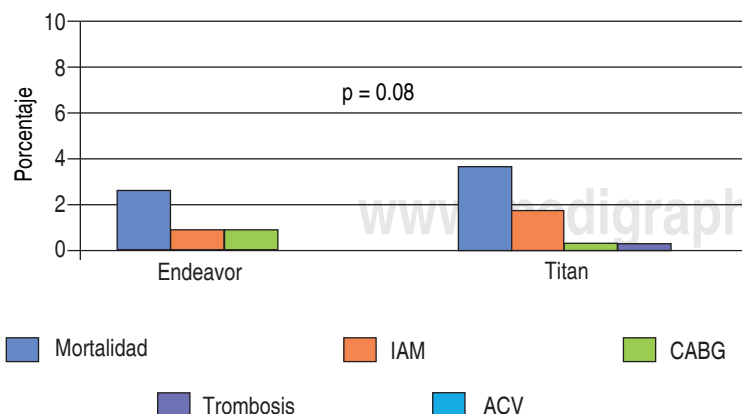
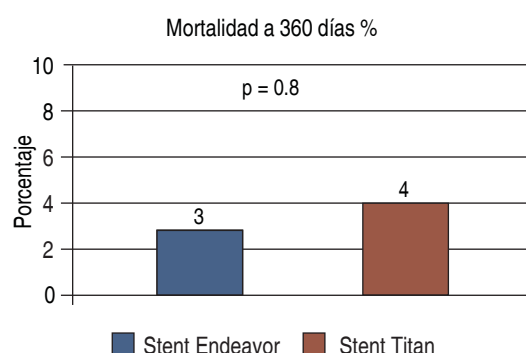


Figura 4. Seguimiento evento cardiovascular mayor.

La trombosis tardía de stent es potencialmente debida a un desajuste entre el stent y el vaso y puede estar relacionada con mala aposición del stent e interrupción prematura del tratamiento antiplaquetario, el cual es reconocido recientemente como el factor más importante predisponente.¹⁸ En el presente estudio, sólo un paciente (0.3%) del brazo BAS presentó un episodio de trombosis de stent a los 30 días después de procedimiento no asociado al uso de clopidogrel y durante el seguimiento no se presentaron casos adicionales de trombosis.

En este estudio es importante destacar el apego al clopidogrel: a 30 días 6.7% del brazo BAS suspende el clopidogrel, 30.9% a tres meses y el resto 62.6% concluye el tratamiento a seis meses, en el brazo SLF a seis meses lo suspende el 26.6% y a 12 meses el 73.7% p = .003. Por lo tanto, los resultados del presente estudio destacan la necesidad de una doble antiagregación plaquetaria por periodos prolongados de 12 meses en caso de SLF pero también pone de relieve que la duración de TDAP, cuando se trata de un BAS, puede ser de seis meses e incluso periodos más cortos sin incremento en la tasa de trombosis del stent.

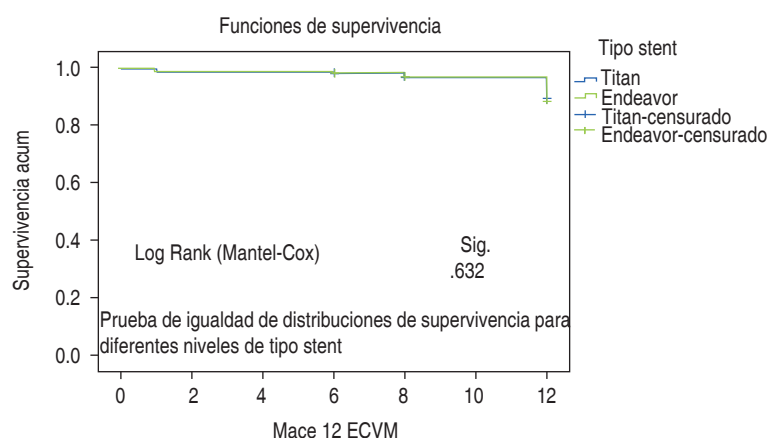
Otro hallazgo importante en este estudio son los resultados inmediatos postprocedimiento en donde independiente de las características de la lesión la tasa de éxito entre ambos grupos fue similar 95.2% para BAS y 94.7 para SLF p = NS. En cuanto al grado de incremento del diámetro del lumen postprocedimiento se observó un mayor incremento del lumen en BAS de 2.8 y 2.6 mm en SLF p = NS. Si bien estos resultados han sido similares en ambos brazos se observó una mayor capacidad de lograr un despliegue directo de BAS durante el procedimiento del 16.5 versus 15.8% SLF p = .05, así también en el brazo BAS presentó una menor frecuencia de falta de restablecimiento del flujo miocárdico (fenómeno de no-reflujo) 2.3 versus 4.2% en SLF p = .05 esto probablemente debido a su excelente flexibilidad y estructura helicoidal.¹⁹

Terapia de antiagregación plaquetaria.

Hay cuestiones fundamentales que rodean el uso óptimo de la terapia TDAP en pacientes en quienes se realiza un procedimiento de intervención coronaria percutánea (ICP) cuestiones fundamentales tales como sincronización,

Cuadro V. Seguimiento de terapia dual de antiagregación plaquetaria (TDAP).

Tiempo terapia dual antiplaquetaria	Stent liberador fármaco Endeavor (n = 213 (%))	Stent bioactivo Titan (BAS) n = 262 (%)
TDAP		
1 a 3 meses	---	17 (6.5)
3 a 6 meses	---	81 (30.9)
6 meses	56 (26.3)	164 (62.6)
12 meses	157 (73.7)	0 (0)

**Figura 5.** Curva de Kaplan-Meier: libertad de eventos adversos mayores (ECVM) a 12 meses.

dosis y duración de la terapia antiplaquetaria. El primer estudio aleatorizado, para evaluar el inicio y la duración de la terapia antiplaquetaria dual óptima con un antagonista del receptor ADP y aspirina en una población sometidos a revascularización electiva fue el estudio CREDO²⁰ (clopidogrel para la reducción de eventos durante la observación) el cual fue diseñado para evaluar el beneficio a largo plazo (12 meses) de tratamiento con clopidogrel tras la ICP y para determinar el beneficio de iniciar clopidogrel con una dosis de carga previa al procedimiento en adición a la terapia con aspirina. En el estudio CREDO los pacientes fueron asignados al azar para recibir una dosis de 300 mg de carga de clopidogrel (n = 1.053) o placebo (n = 1.063) de 3 a 24 horas antes

de la ICP. Demostrando que posterior a ICP y en el seguimiento (un año) el tratamiento con clopidogrel reduce significativamente el riesgo de eventos isquémicos adversos y que una dosis de carga de clopidogrel dado al menos tres horas antes de la intervención no reduce los eventos a los 28 días, El estudio CURRENT OASIS 7 comparó pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) llevados a ICP temprana, los pacientes fueron asignados al azar a doble dosis de clopidogrel (600 mg el día 1, 150 mg el día 2-7, y luego 75 mg diarios) versus con la dosis estándar (300 mg en el día 1 y luego 75 mg al día) y dosis altas de aspirina (300-325 mg al día) contra dosis baja de aspirina (75-100 mg al día). Los puntos primarios fueron muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a los 30 días.

Fueron asignados a dosis doble 8,560 pacientes y 8,703 para la dosis estándar de clopidogrel en comparación con la dosis estándar, la doble dosis de clopidogrel redujo la tasa de puntos primarios (330 eventos [3.9%] frente a 392 eventos [4.5%]; p = 0.039) y TS (58 eventos [0.7%] frente a 111 [1.3%]; p = 0.0001). La aspirina en dosis altas y bajas no tuvo diferencias significativas para los resultados primarios, (356 eventos [4.1%] frente a 366 [4.2%] p = 0.76). Demostrando que los pacientes sometidos a ICP en SCA, un régimen a doble dosis de clopidogrel los primeros siete días posterior a procedimiento se asoció con una reducción de los eventos cardiovasculares y trombosis del stent en comparación con la dosis estándar. La eficacia y seguridad no difieren entre las dosis altas y dosis bajas de aspirina, concluyendo que un régimen de clopidogrel a doble dosis puede ser considerado en todos los pacientes con síndromes coronarios agudos tratados con una ICP temprana.²¹

Las guías de práctica clínica²² apoyan el uso de clopidogrel a una de dosis carga de 600 mg y en cuanto a la duración del tratamiento en el contexto de la ICP, el clopidogrel a una dosis de 75 mg diarios se debe dar por lo menos 12 meses después de la implantación de un SLF y con el uso de SNM se le debe dar un mínimo de 1 mes y lo ideal hasta 12 meses. Las directrices recomiendan la continuidad del tratamiento más allá de 12 meses en pacientes tratados con SLF en función del riesgo del paciente, y

se deben considerar de forma individualizada. Por ejemplo, duraciones más cortas pueden ser consideradas si los pacientes tienen un mayor riesgo de sangrado.

CONCLUSIÓN

En conclusión, en pacientes no diabéticos con cardiopatía isquémica la implantación del BAS (TITAN) y el SLF (zotarolimus) tuvieron resultados clínicos similares a 12 meses con periodos más cortos de TDAP para BAS ($p = .0001$), con una mayor capacidad de implantación directa. Los resultados de este registro muestran entonces al BAS como una opción a considerar en circunstancias clínicas especiales como pacientes que tienen programada una cirugía no cardíaca, resistencia a clopidogrel, infarto agudo de miocardio, choque cardiogénico, e incluso situaciones extra clínicas como el apego a la terapia dual por tiempo prolongado. El riesgo general de trombosis del stent fue muy bajo en ambos grupos aun con el uso de una TDAP por un periodo corto en grupo BAS. Lo que demuestra seguridad del stent bioactivo en pacientes no diabéticos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principales limitaciones de nuestro estudio son: el número de pacientes de nuestro estudio es relativamente pequeño, especialmente para eventos clínicos como trombosis de stent, etc., pero a pesar de ello refleja claramente los principales objetivos, fue un estudio no aleatorizado que durante el seguimiento no incluyó el seguimiento angiográfico de rutina apoyándonos en prueba no invasiva para isquemia y por lo tanto, es probable que subestimamos la incidencia de reestenosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koster R, Vieluf D, Kiehn M et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in stent restenosis. *Lancet*. 2000; 356: 1895-1897.
2. Windecker S, Mayer I, De Pasquale G et al. Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation*. 2001; 104: 928-933.
3. Windecker S, Simon R, Lins M et al. Randomized comparison of a titanium-nitride-oxide coated stent with stainless steel stent for coronary revascularization. The TINOX trial. *Circulation*. 2005; 111: 1-6.
4. Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemela M et al. Two year followup after percutaneous coronary intervention with titaniumnitride-oxide-coated stent versus paclitaxel eluting stents in acute myocardial infarction. *Ann Med*. 2009; 41: 599-607.
5. Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemela M et al. Titanium-nitride-oxide coated stents versus paclitaxel eluting stents in acute myocardial infarction a 12 months follow up report from TITAX AMI trial. *Eurointerv*. 2008; 4: 234-241.
6. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*. 2008; 117 (2): 261-95.
7. Fajadet J, Wijns W, Laarmann GJ, Kuck KH, Ormiston J, Münzel T et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary lesion: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation*. 2006; 114 (8): 798-806.
8. Windecker S, Mayer I, De Pasquale G et al. Stent coating with titanium-nitride oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation*. 2001; 104: 928-933.
9. Giraud-Sauveur Y on Behalf of Hexacath research and development team. *EuroIntervention Publ*. 2008; 526-528.
10. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A, Steg PG et al. Clinical end points in coronary stent trials. A case for standardized definitions. *Circulation*. 2007; 115: 2344-2351.
11. Moschovitis A, Simon R, Seidenstücker A, Klauss V, Baylacher M, Lüscher TF et al. Randomized comparison of titanium-nitride-oxide coated stents with bare metal stents: five-year follow-up of the TiNOX trial. *EuroIntervention*. 2010; 6 (1): 63-68.
12. Mendes F, Alves L, Bastos M et al. Estudo randomizado e comparativo da intervenção coronária percutânea com stents recobertos por titânio-óxido nítrico ou de aço inoxidável em pacientes com doença arterial coronariana: estudo RIO. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2009; 17 (1): 1-7.
13. Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemelä M et al. Titanium-nitride-oxide coated stents versus paclitaxel eluting stents in acute myocardial infarction a 12 months follow up report from TITAX AMI trial. *EuroIntervention*. 2008; 4 (2): 234-241.
14. Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemela M et al. Two year follow-up after percutaneous coronary intervention with titanium-nitride-oxide-coated stent versus paclitaxel eluting stents in acute myocardial infarction. *Ann Med*. 2009; 41 (8): 599-607.
15. Karjalainen PP, Ylitalo A, Airaksinen JK et al. Five-year clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated bioactive. Stent implantation in a real-world population: a comparison with paclitaxel-eluting stents: the PORI registry. *J Interv Cardiol*. 2011; 24 (1): 1-8.

16. Valdesuso R, Karjalainen P, García J et al. The EXTREME registry: titanium-nitride-oxide coated stents in small coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; 76 (2): 281-287.
17. Karjalainen PP, Niemelä M, Airaksinen JK, Rivero-Crespo F; BACE-ACS study investigators. A prospective randomized comparison of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents with everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: the BASE-ACS trial. *EuroIntervention.* 2012; 8 (3): 306-315.
18. Stone GW, Moses JW, Ellis SG et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2007; 356: 998-1008.
19. Limacher A, Räber L, Laube E, Lauterburg A, Lötscher S, Hess N et al. Clinical long term - term outcome after implantation of titanium nitride - oxide coated stent compared with paclitaxel - or sirolimus - eluting stents: propensity - score matchet analysis. *EuroIntervention.* 2012; 1043-1050.
20. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288 (19): 2411-2420.
21. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomized factorial trial. *Lancet.* 2010; 376 (9748): 1233-1243.
22. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011; 124: 2574-2609.

Dirección para correspondencia:

Juan M Palacios-Rodríguez

Minnesota Núm. 300,
Rincón de las Puentes San Nicolás de los
Garza, 66460, Mty. N.L. México.
Tels. 80574286 y 87
E-mail: palaciosrj@prodigy.net.mx

www.medigraphic.org.mx