

## Resultados clínicos del stent bioactivo (Titan 2) y stent medicado liberador de zotarolimus (Endeavor) para revascularización coronaria en pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2: análisis comparativo

*Clinical results of the bioactive stent (Titan 2) and zotarolimus releasing medicated stent (Endeavor) for coronary revascularization in patients with type 2 diabetes mellitus: a comparative analysis*

Miguel Salinas Aragón,\* Juan Manuel Palacios-Rodríguez,\*\*  
Juan Carlos García-Gutiérrez,\* Carlos Alberto Becerra-Laguna,\* Jorge García-Bonilla,\*  
Dorian Iván Núñez-Blanquet,\* Hugo Alexander López-López\*

### Palabras clave:

Angioplastia coronaria, stent liberador de fármaco, diabetes mellitus, trombosis de stent, stent bioactivo.

### Key words:

Coronary angioplasty, drug eluting stent, diabetes mellitus, stent thrombosis, bioactive stent.

\* Departamento Hemodinámica.  
\*\* Dirección del Departamento Hemodinámica.

Unidad Médica de Alta Especialidad No. 34, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, N.L.

Recibido:  
06/08/2015  
Aceptado:  
08/09/2015

### RESUMEN

**Introducción:** Los stents bioactivos recubiertos de titanio-óxido nítrico (STINO) han mostrado una mejor eficacia en comparación con los stents metálicos desnudos y los stents liberadores de fármacos de primera generación. **Objetivo:** El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad y eficacia del stent bioactivo recubierto de titanio-óxido nítrico (STINO) en comparación con el stent medicado de segunda generación liberador de zotarolimus (SLZ) en resultados clínicos a seis meses en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). **Material y métodos:** Estudio analítico, prospectivo, longitudinal, observacional de enero de 2011 a diciembre de 2012. Se realizó un seguimiento clínico a 30 días y seis meses, donde el punto final primario fue la frecuencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACVM), definidos como la presencia de muerte, infarto no fatal o necesidad de revascularización percutánea de la lesión o vaso tratado. **Resultados:** Se incluyeron 566 casos, de los cuales, a 258 se les colocó STINO y a 308 SLZ. Se encontró que los pacientes en el grupo de STINO eran de mayor edad ( $p = 0.038$ ). El SLZ se utilizó en vasos con un diámetro promedio menor en comparación con el STINO ( $3.101 \pm 0.432$  vs.  $3.199 \pm 0.503$ ,  $p = 0.015$ ). En el punto final primario se observó una incidencia del 3.1% vs. 1.3% ( $p = 0.154$ ) a 30 días y del 12.4% vs. 9.7% ( $p = 0.422$ ) a seis meses en los grupos de STINO vs. SLZ, respectivamente. En el punto secundario de trombosis

### ABSTRACT

**Introduction:** Bioactive stents coated titanium-nitric oxide (BAS) have shown improved efficacy compared to bare metal stents and drug eluting stent first generation. **Objective:** The objective of this study is to evaluate the safety and efficacy of the bioactive stent coated titanium-nitric oxide (BAS) in comparison with the medicated stent of second generation release of zotarolimus (SLZ) in clinical outcomes at 6 months in our unselected population with diabetes mellitus type 2. **Material and methods:** Descriptive, prospective, longitudinal, observational study from January to December of 2012. A clinical follow-up at 30 days and 6 months was carried out. The primary end point of the registration was to know the frequency of major adverse cardiovascular events (MACE) at 30 days and 6 months, defined as the presence of death, non-fatal heart attack or need for percutaneous revascularization of the lesion or of the treated vessel. **Results:** 566 cases, of which in 258 was placed BAS and 308 SLZ were included in total. Within the basal characteristics found in BAS group patients were older ( $p = 0.038$ ). The SLZ was used in vessels with one average diameter lower in comparison with the BAS ( $3.101 \pm 0.432$  vs.  $3.199 \pm 0.503$ ,  $p = 0.015$ ). The primary end point was observed an incidence of 3.1% vs. 1.3% ( $p = 0.154$ ) to 30 days and 12.4% vs. 9.7% ( $p = 0.422$ ) to 6 months in BAS groups vs. SLZ respectively. In the secondary point of late stent thrombosis is found no

tardía del stent no se encontró diferencia significativa entre grupos (0.4% grupo STINO vs. 1.6% grupo SLZ OR = IC 95% 4.24–0.492-36.53– p = 0.153). **Conclusión:** En los pacientes portadores de DM2 sometidos a angioplastia con colocación de stent, los STINO mostraron una eficacia similar a los SLZ en un seguimiento a seis meses en cuanto a incidencia de EACVM.

*significant difference between both groups (0.4% in the group of BAS vs. 1.6% in the SLZ group OR = IC 95% 4.24 [0.492-36.53] p = 0.153). **Conclusion:** In patients with DM2 undergoing angioplasty with stenting in our hospital the BAS showed similar efficacy to the SLZ in follow up to 6 months in terms of incidence of MACE.*

## INTRODUCCIÓN

Desde el advenimiento de las primeras generaciones de stents liberadores de fármaco (SLF) se ha observado una reducción significativa de la reestenosis intra-stent (RIS) en comparación con los stents metálicos no medicados (SNM), lo cual se ha traducido clínicamente en una menor tasa de reintervención de la lesión tratada; sin embargo, el uso de estas primeras generaciones de SLF se ha asociado con una mayor incidencia de trombosis muy tardía del stent.<sup>1-3</sup> Además, la necesidad del tratamiento con doble antiagregación plaquetaria (DAPT) de manera prolongada (entre seis meses y un año) limita el empleo sistemático de los SLF,<sup>4-6</sup> lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas tecnologías de stents como SLF con polímeros más biocompatibles o con polímeros bioabsorbibles, stents bioabsorbibles y stents bioactivos cubiertos de titanio-óxido nítrico. El SLF de nueva generación Endeavor (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) libera zotarolimus, el cual es un análogo de sirolimus que se entrega desde el polímero biocompatible fosforilcolina y tiene como plataforma una aleación de cromo-cobalto.<sup>7</sup> En los estudios aleatorizados Endeavor IV y ZEST, el stent liberador de zotarolimus (SLZ) mostró una eficacia clínica similar al stent liberador de paclitaxel (SLP);<sup>8,9</sup> sin embargo, en los resultados a largo plazo, la incidencia de trombosis muy tardía del stent fue significativamente menor con el SLZ en comparación con el SLP.<sup>10</sup>

El stent bioactivo recubierto de titanio-óxido nítrico -Titan 2- (Hexacath, Rueil-Malmaison, Francia) es un stent recubierto de titanio-óxido nítrico que ha mostrado disminuir la adhesión plaquetaria y unión al fibrinógeno *in vitro* así como la reducción de hiperplasia neointimal en modelos porcinos.<sup>11</sup>

En un estudio aleatorizado, el STINO mostró una reducción significativa de pérdida luminal tardía (PLT), RIS y revascularización de la lesión tratada (RLT) comparado con SNM.<sup>12</sup> En el estudio TITAX-AMI, que aleatorizó pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con o sin elevación del ST a STINO vs. SLP, se encontró que en el grupo tratado con STINO hubo una reducción significativa a dos años de muerte cardiaca, reinfarto y trombosis definitiva del stent.<sup>13</sup> 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 vs. SLF (Everolimus -EES-) en pacientes con síndrome coronario agudo (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 vs. 9.0% brazo EES (IC 95% 0.81-1.32, p = 0.81, p = para no-inferioridad < 0.001). El IM no fatal fue significativamente menor en el brazo BAS vs. EES (2.2% vs. 5.9%, p = 0.007). Sin embargo, la frecuencia de muerte cardiovascular y TLR por isquemia demostrada fue similar en ambos grupos (1.9% vs. 1.0%, p < 0.39, y 6.5% vs. 4.9%, p NS, BAS vs. EES, respectivamente).<sup>14</sup>

Los pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son un subgrupo de alto riesgo para intervención coronaria percutánea (ICP) y representan un porcentaje significativo de la población sometida a ICP. Recientemente, la prevalencia de pacientes con DM2 sometidos a ICP se incrementó de 20 a > 35% en el registro de NCDR Cath PCI (National Cardiovascular Data Registry). Además, los pacientes con DM2 presentan un mayor riesgo de RIS, IAM no fatal, muerte y nefropatía por medio de contraste comparados con los

pacientes no diabéticos.<sup>15</sup> En un metaanálisis que incluyó 3,852 pacientes diabéticos sometidos a ICP se comparó el uso de SLF de primera generación vs. SNM y se encontró que la necesidad de RLT fue significativamente menor con SLF que con SNM.<sup>16</sup> Aunado a esto, un análisis comparativo reciente que incluyó 42 estudios evaluó la eficacia y seguridad de varios SLF de primera y segunda generación vs. SNM en pacientes con DM2, los SLF mostraron una reducción significativa en las tasas de revascularización del vaso tratado (RVT) y no hubo diferencias en las tasas de mortalidad, IAM o trombosis del stent.<sup>17</sup> En el registro prospectivo TIBET (*titanium-nitride-oxide-coated stents multicenter registry in diabetic patients*) que incluyó 156 pacientes diabéticos sometidos a ICP con implante de STINO en 163 lesiones, se encontraron resultados alentadores, observándose una incidencia de 10.3% (16 pacientes) en el punto compuesto de muerte cardíaca/IAM/RLT a seis meses y ningún paciente presentó trombosis del stent durante este seguimiento.<sup>18</sup>

El objetivo del presente estudio es reportar la seguridad y eficacia del STINO (Titan 2) y compararlo con el stent medicado de segunda generación SLZ (Endeavor) en resultados clínicos y angiográficos intrahospitalarios, así como en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACVM) a seis meses en una muestra de población mexicana portadora de DM2.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio analítico, prospectivo, longitudinal, observacional, utilizando como población la base de datos de todos los casos sometidos a ICP con colocación de STINO o SLZ del Departamento de Hemodinámica e Intervención Coronaria, Hospital de Cardiología No. 34, IMSS, Monterrey, N.L., de enero de 2011 a diciembre de 2012. Se incluyeron 566 lesiones, en todos los pacientes se obtuvo el consentimiento informado por escrito previo al procedimiento. Se realizó seguimiento por expediente clínico en la consulta externa y por seguimiento telefónico a los 30 días y seis meses.

**Criterios de inclusión:** pacientes sometidos a ICP mayores de 18 años portadores de DM2

con una estenosis arterial coronaria significativa definida como una estenosis > 70% medida por QCA (*quantitative coronary angiography*) en vasos con un diámetro de referencia (DR) entre 2.25 y 4 mm y con los diagnósticos de SICA con o sin elevación del ST o angina crónica estable (ACE) con estudio no invasivo inductor de isquemia catalogado como positivo.

**Criterios de no inclusión:** pacientes a los que se les colocó stents diferentes a los del grupo de estudio, pacientes con enfermedad de tronco coronario izquierdo, pacientes con dos tipos diferentes de stents en el mismo vaso o uso de dos diferentes tipos de stents en el mismo paciente, pacientes con información incompleta e imposibilidad de seguimiento a seis meses, pacientes quienes tuvieran contraindicación al uso de ácido acetilsalicílico, heparina y clopidogrel o hipersensibilidad a medio de contraste, así como pacientes con cuenta plaquetaria menor a 60,000/ $\mu$ L.

**Procedimiento de implantación de stents:** la angioplastia con balón y colocación de stent fue acorde con procedimiento estándar. Previo al procedimiento, todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico 300 mg VO y una dosis de carga de clopidogrel entre 300 y 600 mg. Durante el procedimiento se utilizó heparina no fraccionada (HNF) a dosis de entre 70-100 UI/kg. El uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, la implantación directa del stent o con predilatación, así como la decisión acerca del tipo de stent a utilizar fue a discreción del operador en turno. El STINO estuvo disponible en diámetros de 2.5 a 4 mm y longitudes de entre 8 a 28 mm y el ZES se encontró disponible en diámetros de 2.25 a 4 mm y longitudes de entre 8 a 38 mm. Posterior al procedimiento se realizó un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones dentro de las primeras 12 horas postintervención y medición de enzimas cardíacas después de seis horas. A todos los pacientes se les prescribió a su egreso hospitalario ácido acetilsalicílico (ASA) 100 mg VO por día indefinidamente y clopidogrel 75 mg, VO por día por 12 meses en caso de ZES y por seis meses en caso de STINO.

**Seguimiento clínico y puntos finales:** el punto final primario del registro fue la frecuencia de EACVM a 30 días y seis meses, definidos como la presencia de muerte, infarto no fatal o

necesidad de revascularización percutánea de la lesión o vaso tratado. Como puntos secundarios se analizaron la frecuencia de trombosis del stent, muerte, infarto al miocardio, RLT y RVT a seis meses.

La trombosis del stent se definió de acuerdo con los criterios del *Academic Research Consortium* (ARC).<sup>19</sup> El infarto de miocardio fue definido como la presencia de dolor precordial típico persistente con elevación de enzimas cardíacas (CPK-MB y troponina) al menos dos veces el límite superior de los valores de referencia del laboratorio y/o criterios electrocardiográficos de presencia de ondas Q patológicas o desviación del segmento ST en al menos 1 mm en dos derivaciones contiguas. TLR se definió como una nueva intervención (quirúrgica o percutánea) para tratar una estenosis luminal > 50% dentro del stent o en el segmento que abarca 5 mm proximal o distal al borde del stent. TVR fue definida como la revascularización (quirúrgica o percutánea) secundaria a isquemia demostrada del vaso tratado.

**Análisis estadístico:** se efectuó un análisis de medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables continuas son presentadas como medias  $\pm$  desviación estándar (DE) o medianas con mínimo y máximo según su distribución. Las variables categóricas son presentadas como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se evaluaron con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para prueba de normalidad y de Levene para homogeneidad de varianzas. Posteriormente, se efectuó un análisis comparativo de cada una de las variables agrupadas según el tipo de stent utilizado y la presencia o ausencia del punto final primario y los puntos secundarios. Se realizó con la prueba de t de Student o prueba U de Mann-Whitney dependiendo de la distribución de los grupos para las variables continuas y las variables categóricas la  $\chi^2$ . Se utilizó el sistema SPSS 20 para el análisis estadístico.

## RESULTADOS

En total se incluyeron 566 casos de ICP en pacientes portadores de DM2 de los cuales a 258 (45.58%) se les colocó un STINO y a 308 (54.42%) se les colocó un SLZ. En el *cuadro I*

se resumen las características basales en ambos grupos; se observó que los pacientes a los que se les colocó un STINO eran de mayor edad con significancia estadística, así como también una tendencia de mayor frecuencia de tabaquismo (41.1% en el grupo de STINO vs. 33.1% en el grupo de SLZ,  $p = 0.050$ ); los pacientes que recibieron un SLZ significativamente recibían con mayor frecuencia un antagonista del receptor de angiotensina previo a la ICP (4.3% para STINO vs. 9.1% para SLZ,  $p = 0.022$ ); en el resto de las características basales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a las características anatómicas basales no se encontraron diferencias significativas entre grupos; sólo una tendencia a tratar RIS con stents medicados (2.3% en el grupo de STINO vs. 5.8% en el grupo de SLZ,  $p = 0.057$ ), en el *cuadro II* se muestran estas características.

En relación con las características angiográficas pre- y postangioplastia se observó que más frecuentemente se utilizaron SLZ en vasos con menor diámetro de referencia (DR) previo a la ICP con significancia estadística ( $3.199 \pm .503$  mm para el grupo de STINO vs.  $3.101 \pm .432$  mm para el grupo de SLZ,  $p = 0.015$ ), en el resto de las características previo a ICP no se observaron diferencias significativas. En cuanto a los resultados angiográficos postangioplastia no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. En el *cuadro III* se resumen estos hallazgos.

El análisis comparativo de los puntos primarios y secundarios se analiza en el *cuadro IV*. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en relación con las tasas de muerte, infarto, RLT y/o RVT a 30 días y seis meses. En el punto final EACVM se observó una tasa del 3.1% vs. 1.3% ( $p = 0.154$ ) a 30 días y del 12.4% vs. 9.7% ( $p = 0.422$ ) a seis meses en los grupos de STINO vs. SLZ, respectivamente. En el punto secundario de trombosis tardía del stent no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos, aunque sí una ligera tendencia en el grupo de SLZ (0.4% en el grupo de STINO vs. 1.6% en el grupo de SLZ,  $p = 0.153$ ). En la *figura 1* mostramos mediante la curva de Kaplan-Meier (KM) con la prueba de Mantel-Cox la libertad de eventos cardiovasculares adversos

**Cuadro I. Características basales de los pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 sometidos a angioplastia coronaria de acuerdo con el tipo de stent utilizado (n = 566).**

|                                   | STINO + (n = 258)    | SLZ (n = 308)        | OR (IC 95%)            | p = * |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------|-------|
| Edad                              | 62.84 ( $\pm$ 9.303) | 61.18 ( $\pm$ 9.62)  |                        | 0.038 |
| Género masculino                  | 177 (68.6%)          | 191 (62%)            | 0.747<br>(0.527-1.059) | 0.101 |
| Factores de riesgo cardiovascular |                      |                      |                        |       |
| Tabaquismo                        | 106 (41.1%)          | 102 (33.1%)          | 0.710<br>(0.504-1.001) | 0.050 |
| Hipertensión                      | 212 (82.2%)          | 259 (84.1%)          | 1.14<br>(0.738-1.78)   | 0.543 |
| Dislipidemia                      | 186 (72.1%)          | 225 (73.1%)          | 1.049<br>(0.724-1.52)  | 0.799 |
| Historia cardiovascular previa    |                      |                      |                        |       |
| IAM ° previo                      | 113 (43.8%)          | 119 (38.6%)          | 0.806<br>(0.576-1.128) | 0.209 |
| ICP ++ previa                     | 18 (7%)              | 21 (6.8%)            | 1.386<br>(0.751-2.55)  | 0.295 |
| CRVC +++ previa                   | 4 (1.6%)             | 6 (2%)               | 1.266<br>(0.353-4.53)  | 0.717 |
| <i>Características clínicas</i>   |                      |                      |                        |       |
| Angina crónica estable            | 99 (38.4%)           | 132 (42.9%)          | 0.848<br>(0.602-1.194) | 0.344 |
| SICASEST **                       | 126 (48.8%)          | 141 (45.7%)          | 0.773<br>(0.457-1.30)  | 0.337 |
| SICACEST ***                      | 33 (12.8%)           | 35 (11.4%)           | 0.874<br>(0.526-1.45)  | 0.603 |
| FEVI #                            | 46.83 ( $\pm$ 10.85) | 48.05 ( $\pm$ 10.35) |                        | 0.191 |
| <i>Medicación previa</i>          |                      |                      |                        |       |
| Ácido acetilsalicílico            | 258 (100%)           | 304 (98.7%)          | 0.541<br>(0.501-0.584) | 0.066 |
| Clopidogrel                       | 118 (45.7%)          | 124 (40.3%)          | 1.25<br>(0.895-1.74)   | 0.190 |
| IECA                              | 197 (76.4%)          | 214 (69.5%)          | 1.14<br>(0.974-2.06)   | 0.068 |
| Estatinas                         | 244 (94.6%)          | 288 (93.5%)          | 1.21<br>(0.599-2.44)   | 0.595 |
| Nitratos                          | 194 (75.2%)          | 234 (76%)            | 0.959<br>(0.652-1.40)  | 0.830 |
| Beta bloqueador                   | 144 (55.8%)          | 189 (61.4%)          | 1.29<br>(0.920-1.81)   | 0.140 |
| ARA                               | 11 (4.3%)            | 28 (9.2%)            | 2.26<br>(1.10-4.65)    | 0.022 |
| Calcioantagonistas                | 5 (1.9%)             | 11 (3.6%)            | 1.89<br>(0.64-5.52)    | 0.236 |

\* = t Student para muestras independientes o U de Mann Whitney según distribución en variables continuas y  $\chi^2$  de Pearson para variables categóricas; + STINO = stent bioactivo recubierto de titanio-óxido-nítrico. SLZ = stent liberador de zotarolimus; ° IAM = infarto agudo al miocardio; ++ ICP = intervención coronaria percutánea; +++ CRVC = cirugía de revascularización coronaria; \*\* SICASEST = síndrome coronario agudo sin elevación del ST; \*\*\* SICACEST = síndrome coronario agudo con elevación del ST; # FEVI = fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; & IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ^ ARA = antagonista del receptor de angiotensina.

**Cuadro II. Características anatómicas de los pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 sometidos a angioplastia coronaria de acuerdo con el tipo de stent utilizado (n = 566).**

|                                  | STINO +<br>(n = 258) | SLZ<br>(n = 308) | p*    |
|----------------------------------|----------------------|------------------|-------|
| Número de vasos enfermos         |                      |                  |       |
| 1                                | 120 (46.5%)          | 152 (49.4%)      | 0.554 |
| 2                                | 86 (33.3%)           | 110 (35.7%)      | 0.657 |
| 3                                | 52 (20.2%)           | 46 (14.9%)       | 0.118 |
| Número de vasos tratados         |                      |                  |       |
| 1                                | 172 (66.7%)          | 205 (66.6%)      | 0.978 |
| 2                                | 75 (29%)             | 91 (29.5%)       | 0.926 |
| 3                                | 11 (4.3%)            | 12 (3.9%)        | 0.834 |
| Vaso tratado                     |                      |                  |       |
| Descendente anterior             | 133 (51.6%)          | 170 (55.2%)      | 0.399 |
| Coronaria derecha                | 85 (32.9%)           | 87 (28.2%)       | 0.234 |
| Circunfleja                      | 34 (13.2%)           | 41 (13.3%)       | 0.963 |
| Tronco de la coronaria izquierda | 2 (0.8%)             | 6 (1.9%)         | 0.301 |
| Arteria mamaria izquierda        | 1 (0.4%)             | 2 (0.6%)         | 0.669 |
| Hemoducto venoso de safena       | 3 (1.2%)             | 2 (0.6%)         | 0.664 |
| Tipo de lesión (AHA)             |                      |                  |       |
| A                                | 10 (3.9%)            | 5 (1.6%)         | 0.118 |
| B                                | 130 (50.4%)          | 161 (52.3%)      | 0.673 |
| C                                | 118 (45.7%)          | 142 (46.1%)      | 0.933 |
| ICP ++ en reestenosis            | 6 (2.3%)             | 18 (5.8%)        | 0.057 |

\* =  $\chi^2$  de Pearson para variables categóricas; + STINO = stent bioactivo recubierto de titanio-óxido-nítrico; SLZ = stent liberador de zotarolimus; AHA = clasificación según la American Heart Association; ++ ICP = intervención coronaria percutánea.

mayores (EACVM) a 12 meses para SLZ 90.3% vs. STINO 87.6%  $p = 0.287$ .

## DISCUSIÓN

Hasta donde se tiene conocimiento, éste es el único estudio realizado en población mexicana en donde se compara el uso de STINO y SLF en el subgrupo de pacientes con DM2, de hecho, existen pocos datos que comparen la eficacia clínica de los STINO vs. SLF en este subgrupo. En un estudio observacional pequeño, realizado en Taiwán, que incluyó a 114 pacientes de los cuales 51 (44.7%) tenían el antecedente de DM2, se comparó la efectividad de los STINO vs. SLP; cuando se compararon los subgrupos

de pacientes portadores de DM2 vs. no DM2 se encontró que el punto final compuesto de muerte, IAM y TVR se presentó en 5.9% en los pacientes con DM2 y en 11.1% en los pacientes sin DM2  $p = .26$ , sin embargo, no se comparó el subgrupo de pacientes con DM2 de acuerdo con el tipo de stent utilizado.<sup>20</sup>

Recientemente se han publicado estudios comparativos aleatorizados acerca de la eficacia de los STINO vs. SLF de segunda generación.<sup>14,21,22</sup> En el estudio BASE-ACS se comparó la eficacia del STINO vs. SLE en el contexto de SICA, sin embargo, no se analizó el subgrupo de pacientes con DM2, el cual representó sólo el 15.6% de los pacientes asignados a STINO y el 18.3% de los pacientes asignados a SLE.<sup>14</sup>

López-Minguez et al.<sup>22</sup> publicaron los resultados del estudio TITANIC XV, el cual aleatorizó 173 pacientes portadores de DM2 a ICP con STINO vs. ICP con SLE, en este estudio se excluyeron lesiones con diámetro < 2.5 mm, longitud > 28 mm en vasos < 3 mm y oclusiones crónicas. Se asignaron 83 pacientes en el grupo de STINO y 90 en el grupo de SLE. Se encontró que a un año la incidencia de EACVM (muerte, IAM no fatal, EVC y/o reintervención) fue significativamente mayor en el grupo de STINO en comparación con el grupo asignado a SLE (14.5% vs. 4.4%;  $p = 0.02$ ); sin embargo, en el subgrupo de diabéticos no insulino-dependientes no hubo una significancia estadística (9.7% vs. 3.2%;  $p = 0.14$ ), no así en el subgrupo de diabéticos insulino-dependientes (28.6% vs. 7.1%;  $p = 0.04$ ); la mayor parte de la significancia estadística estuvo dada por la tasa de RVT, la cual fue del 13.3% para STINO y del 3.3% para el SLE ( $p = 0.01$ ), ya que en los puntos de muerte, IAM no fatal y EVC no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. El seguimiento angiográfico en este estudio se realizó en el 44.5% de los pacientes encontrándose una pérdida luminal tardía significativamente menor en el grupo de SLE vs. STINO (in-stent  $0.13 \pm 0.31$  vs.  $0.76 \pm 0.54$  mm,  $p < 0.0001$ ).

Otro estudio aleatorizado reciente que comparó la eficacia de los STINO vs. los SLZ incluyó 302 pacientes de los cuales en 150 fueron asignados a STINO y 152 a SLZ,<sup>21</sup> se encontró que en el punto primario de pérdida luminal tardía in-stent el SLZ fue superior al

**Cuadro III. Resultados angiográficos pre- y postangioplastia coronaria de los pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con el tipo de stent utilizado (n = 566).**

|                                 | STINO +<br>(n = 258) | SLZ<br>(n = 308) | p*    |
|---------------------------------|----------------------|------------------|-------|
| <i>Preangioplastia</i>          |                      |                  |       |
| Longitud de la lesión, mm       | 23.2 (± 12.42)       | 23.6 (± 12.46)   | 0.655 |
| Dm. ° de referencia, mm (DR)    | 3.199 (± 0.503)      | 3.101 (± 0.432)  | 0.015 |
| DLM, ++ mm                      | 0.424 (± 0.335)      | 0.388 (± 0.338)  | 0.206 |
| % Estenosis                     | 86.31 (±10.8)        | 87.27 (± 10.6)   | 0.289 |
| Flujo TIMI 3                    | 172 (66.7%)          | 208 (67.5%)      | 0.858 |
| Flujo TIMI 0-2                  | 86 (33.3%)           | 100 (32.5%)      | 0.858 |
| <i>Postangioplastia</i>         |                      |                  |       |
| Promedio de stents utilizados   | 1.47 (± 0.717)       | 1.41 (± 0.686)   | 0.344 |
| Dm. máximo del stent por lesión | 3.256 (± 1.469)      | 3.154 (± 1.875)  | 0.478 |
| Colocación de stent directo     | 37 (14.3%)           | 48 (15.6%)       | 0.724 |
| Flujo TIMI 3                    | 250 (96.9%)          | 297 (96.4%)      | 0.818 |
| Flujo TIMI 0-2                  | 8 (3.1%)             | 11 (3.6%)        | 0.818 |
| Éxito angiográfico              | 249 (96.5%)          | 296 (96.1%)      | 0.828 |

\* = t Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney según distribución en variables continuas y  $\chi^2$  de Pearson para variables categóricas; + STINO = stent bioactivo recubierto de titanio-óxido-nítrico; SLZ = stent liberador de zotarolimus; ° Dm. = diámetro; ++ DLM = diámetro luminal mínimo.

STINO ( $0.47 \pm 0.48$  vs.  $0.64 \pm 0.61$  mm, p de superioridad = 0.02), así como también en la reestenosis binaria la cual fue de 11.1% para el SLZ y de 20.5% para el STINO (p de superioridad = 0.04); cabe señalar que en los resultados clínicos de muerte, IAM, trombosis del stent definitiva o probable y EACVM a un año no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En el análisis de subgrupos se encontró la mayor diferencia significativa en cuanto a la pérdida luminal tardía in-stent en el subgrupo de pacientes con DM2.

En el presente estudio encontramos que en la población con DM2 los pacientes más añosos y con tabaquismo previo son más susceptibles a recibir un STINO, es sabido que los pacientes de mayor edad están en un riesgo mayor de sangrado<sup>23</sup> y la DAPT podría incrementar aún más el mismo, es posible que este hecho haya influenciado en la decisión de colocar STINO

en población más añosa. Se observó además que los SLZ fueron colocados con mayor frecuencia en pacientes que se presentaron con RIS previo a la ICP (p = 0.057) y en vasos con menor diámetro (p = 0.015) en comparación con los pacientes que recibieron STINO, en estos subgrupos los SLZ han demostrado ser mejores que los SNM,<sup>6</sup> sin embargo, esta diferencia podría causar un sesgo en los resultados obtenidos entre ambos grupos.

En cuanto a los puntos finales del estudio, en esta población estudiada no se encontraron diferencias significativas en el desenlace clínico de muerte, infarto, RVT, RLT o el conjunto de los mismos entre los pacientes a los que se les colocó STINO vs. SLZ a 30 días ni a seis meses, tomando en cuenta que se incluyeron lesiones complejas, algunas con longitud de más de 30 mm y oclusiones crónicas, estos hallazgos son diferentes a los encontrados en los dos estudios aleatorizados antes descritos<sup>21,22</sup> en cuanto a la necesidad de revascularización, sin embargo, son similares en los puntos clínicos de muerte, IAM y trombosis del stent. Es posible que esta diferencia se deba al hecho de que en nuestra población no existió un seguimiento angiográfico, únicamente clínico la guía angiográfica se basó en estudios no invasivos para comprobar isquemia miocárdica aunado a esto, el sesgo en la selección de pacientes con vasos de menor diámetro en el grupo de SLZ y el seguimiento a sólo seis meses; de la misma manera lo anterior explicaría la baja incidencia de RVT del 2.7% para el grupo de STINO en nuestra población que es menor a la encontrada en el estudio de López-Mínguez et al. en donde la incidencia de RVT a 12 meses fue del 13.3% para el grupo de STINO. En este mismo estudio se analizó el posible efecto de realizar la angiografía de seguimiento sólo en el centro coordinador (el 44% de todos los pacientes y el 50% de todas las lesiones). No hubo diferencia significativa en la reestenosis clínica ni en la RLT entre pacientes con y sin angiografía de seguimiento 6.55% frente al 6.3%, respectivamente p = NS.<sup>22</sup>

## CONCLUSIONES

En los pacientes portadores de DM2 sometidos a ICP en nuestro centro hospitalario, los STINO mostraron una eficacia similar a los SLZ en un

**Cuadro IV. Terapia adjunta-complicaciones periprocedimiento y eventos adversos cardiovasculares mayores a 30 días y seis meses en los pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo con el tipo de stent utilizado (n = 566).**

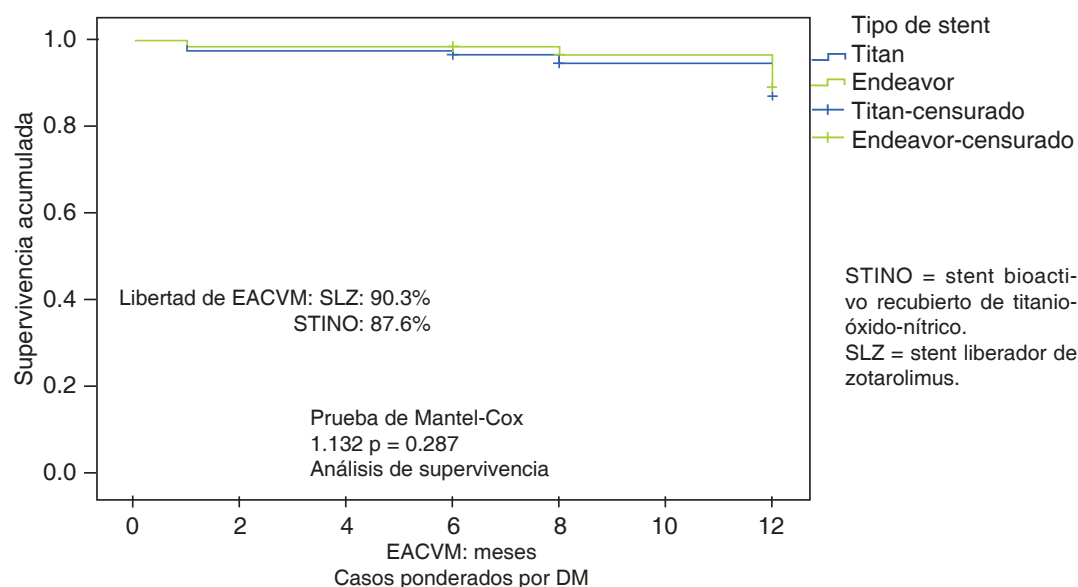
|                                     | STINO +<br>(n = 258) | SLZ<br>(n = 308) | OR<br>(IC 95%)         | p = * |
|-------------------------------------|----------------------|------------------|------------------------|-------|
| <i>Terapia adjunta</i>              |                      |                  |                        |       |
| Uso de inhibidores de GP ° IIb/IIIa | 21 (8.2%)            | 15 (5.0%)        | 0.594<br>(0.299-1.17)  | 0.132 |
| Uso de BIAC ++                      | 11 (4.3%)            | 13 (4.2%)        | 1.01<br>(0.445-2.29)   | 0.980 |
| Uso de IVUS +++                     | 2 (0.8%)             | 3 (1%)           | 1.25<br>(0.209-7.59)   | 0.801 |
| <i>Seguimiento a 30 días</i>        |                      |                  |                        |       |
| IAM no fatal                        | 1 (0.4%)             | 0 (0%)           | 0.455<br>(0.416-0.498) | 0.274 |
| IAM fatal                           | 7 (2.7%)             | 3 (1.0%)         | 0.353<br>(0.090-1.38)  | 0.118 |
| RVT **                              | 0 (0%)               | 0 (0%)           |                        | 1.000 |
| EACVM ***                           | 8 (3.1%)             | 4 (1.3%)         |                        | 0.154 |
| <i>Seguimiento a 6 meses</i>        |                      |                  |                        |       |
| IAM no fatal                        | 7 (2.7%)             | 5 (1.6%)         | 0.592<br>(0.196-1.88)  | 0.370 |
| IAM fatal                           | 10 (3.9%)            | 9 (2.9%)         | 0.746<br>(0.299-1.86)  | 0.530 |
| TLR &                               | 8 (3.1%)             | 12 (3.9%)        | 1.44<br>(0.651-3.22)   | 0.361 |
| RVT                                 | 7 (2.7%)             | 4 (1.3%)         | 0.472<br>(0.137-1.63)  | 0.225 |
| EACVM                               | 32 (12.4%)           | 30 (9.7%)        |                        | 0.422 |
| Trombosis tardía                    | 1 (0.4%)             | 5 (1.6%)         | 4.24<br>(0.492-36.53)  | 0.153 |

\* =  $\chi^2$  de Pearson para variables categóricas; + STINO = stent bioactivo recubierto de titanio-óxido nítrico; SLZ = stent liberador de zotarolimus; ° GP = glucoproteína; ++ BIAC = balón intra-aórtico de contrapulsación; +++ IVUS = ultrasonido intravascular; \*\* RVT = revascularización del vaso tratado; \*\*\* EACVM = evento adverso cardiovascular mayor; & RLT = revascularización de la lesión tratada.

seguimiento clínico a seis meses en cuanto a incidencia de muerte, infarto y/o RVT a pesar de su uso en lesiones complejas en su mayoría. Estos resultados respaldarían el uso de STINO como una alternativa en los pacientes que requieran una DAPT más corta como aquéllos que tienen programada una cirugía no cardíaca y los que presentan un mayor riesgo de hemorragia, así como también en los pacientes con resistencia al clopidogrel.

#### Limitaciones del estudio

Las limitaciones de este estudio incluyen su naturaleza retrospectiva, los resultados obtenidos son de un solo centro y pueden no ser reproducibles a la población general, el seguimiento es a sólo seis meses y no existió seguimiento angiográfico. Además, en la mayoría de los pacientes del grupo de SLZ el vehículo utilizado fue el polímero fosforilcolina, el cual ha sido



**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia libre de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACVM).

sustituido en los últimos años por el tripolímero BioLinX, el cual ha mostrado mejores propiedades.<sup>24,25</sup> A pesar de estas limitaciones el presente estudio nos brinda un panorama general de nuestra población diabética sometida a ICP que recibe un STINO en comparación con SLZ.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2006; 354: 483-495.
2. Stettler C, Wandel S, Allemann S et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network metaanalysis. *Lancet*. 2007; 370: 937-948.
3. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice: 4 year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1134-1140.
4. Eisenstein E, Anstrom K, Kong D et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007; 297: 159-168.
5. Pfisterer M, Brunner-La Rocca H, Buser P et al; BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardio*. 2006; 48: 2584-2591.
6. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre revascularización miocárdica, 2014. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68 (2): 144.e1-e95.
7. Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R et al. First-in-human study of the Endeavor ABT 578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I trial. *EuroIntervention*. 2005; 1: 157-164.
8. Leon MB, Mauri L, Popma JJ et al; for the ENDEAVOR IV Investigators. A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel eluting stent in de novo native coronary lesions 12-months outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 543-554.
9. Park DW, Kim YH, Yun SC et al. Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization: the ZEST (Comparison of the Efficacy and Safety of Zotarolimus-Eluting Stent With Sirolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Stent for Coronary Lesions) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1187-1195.
10. Leon MB, Nikolsky E, Cutlip DE et al; for the ENDEAVOR IV Investigators. Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2010; 3: 1043-1050.
11. Windecker S, Mayer I, De Pasquale G et al; for the Working Group on Novel Surface Coating of Biomedical Devices (SCOL). Stent coating with titanium-nitride-oxide for reduction of neointimal hyperplasia. *Circulation*. 2001; 104: 928-933.
12. Windecker S, Simon R, Lins M et al. Randomized comparison of a titanium-nitride oxide-coated stent with a stainless steel stent for coronary revascularization: the TiNOX trial. *Circulation*. 2005; 111: 2617-2622.
13. Karjalainen P, Ylitalo A, Niemelä M et al. Two-year follow-up after percutaneous coronary intervention with titanium-nitride-oxide-coated stents versus

- paclitaxel-eluting stents in acute myocardial infarction. *Annals of Medicine*. 2009; 1: 1-9.
14. Karjalainen PP, Niemelä M, Airaksinen JK et al. 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: 306-315.
  15. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: e44-122.
  16. Stettler C, Allemann S, Wandel S et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008; 337: a1331.
  17. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomized trials. *BMJ*. 2012; 345: e5170.
  18. Valdés-Chavarri M, Bethencourt A, Pinar E et al. Titanium-nitride-oxide-coated stents multicenter registry in diabetic patients: the TIBET registry. *Heart Vessels*. 2012; 27 (2): 151-158.
  19. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al, for the Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007; 115: 2344-2351.
  20. Chuan-Chieh L, Jen-Yu W, I-Ping Y, Chi-Jan L. One-year follow-up after percutaneous coronary intervention with titanium-nitride-oxide-coated stents versus paclitaxel-eluting stents in patients from real-world clinical practice. *Acta Cardiol Sin*. 2011; 27: 94-100.
  21. Pilgrim T, Räber L, Limacher A et al. Comparison of titanium-nitride-oxide-coated stents with zotarolimus-eluting stents for coronary revascularization, a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2011; 4: 672-682.
  22. López-Minguez JR, Nogales-Asensio JM, Doncel-Vecino LJ et al. Estudio aleatorizado para comparar el stent bioactivo de titanio con el stent de everolimus en pacientes diabéticos (TITANIC XV), resultados a 1 año. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67: 522-530.
  23. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2556-2566.
  24. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R et al. Clinical and angiographic results with the next-generation resolute stent system: a prospective, multicenter, first-in-human trial. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2009; 2: 977-985.
  25. Hezi-Yamit A, Sullivan C, Wong J et al. Impact of polymer hydrophilicity on biocompatibility: implication for DES polymer design. *J Biomed Mater Res A*. 2009; 90 (1): 133-141.

*Dirección para correspondencia:*

**Juan Manuel Palacios-Rodríguez**  
 Minnesota Núm. 300,  
 Col. Rincón de las Puente,  
 San Nicolás de los Garza, 66460,  
 Monterrey, Nuevo León, México.  
 Tel: 80574286 y 87  
 E-mail: palaciosrj@prodigy.net.mx