

Artículo original

Estudio aleatorizado para comparar el *stent* bioactivo de titanio con el *stent* de everolimus en pacientes diabéticos (TITANIC XV), resultados a 1 año



José R. López-Mínguez^{a,*}, Juan M. Nogales-Asensio^a, Luis J. Doncel-Vecino^a, Antonio Merchán-Herrera^a, Francisco Pomar-Domingo^b, Pedro Martínez-Romero^c, José A. Fernández-Díaz^d, Raúl Valdesuso-Aguilar^e, José Moreu-Burgos^f y José Díaz-Fernández^g, en representación del Grupo de Trabajo del estudio TITANIC XV[◇]

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario General, Valencia, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Puerto Real, Cádiz, España

^dServicio de Cardiología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

^eServicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^fServicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Historia del artículo:

Recibido el 9 de agosto de 2013

Aceptado el 22 de octubre de 2013

On-line el 3 de abril de 2014

Palabras clave:

Stent de everolimus

Stent bioactivo de titanio

Diabetes mellitus

Reestenosis

RESUMEN

Introducción y objetivos: Hasta un 25% de los pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo presentan alguna limitación para la utilización de los *stents* farmacoactivos. Nuestro objetivo es evaluar si el *stent* bioactivo de titanio y óxido nítrico podía ser una buena alternativa al *stent* de everolimus para pacientes diabéticos.

Métodos: Se aleatorizó a 173 pacientes diabéticos con lesiones de riesgo de reestenosis intermedio (criterios de exclusión: diámetro < 2,5 mm o longitud > 28 mm en vasos < 3 mm, oclusión crónica); 83 pacientes en el grupo con titanio y 90 en el grupo con everolimus.

Resultados: Las variables basales estaban bien equilibradas, el 28,3% eran insulínodos dependientes. Al año, las incidencias de eventos adversos cardíacos mayores (muerte, infarto de miocardio no fatal, ictus o nueva revascularización del vaso tratado) eran significativamente más frecuente en el grupo con titanio que en el grupo con everolimus (total, el 14,5 frente al 4,4%; $p = 0,02$; subgrupo no insulínodos dependiente, el 9,7 frente al 3,2%; $p = 0,14$; insulínodos dependiente, el 28,6 frente al 7,1%; $p = 0,04$) y de muerte, infarto de miocardio no fatal, ictus o cualquier revascularización, del 16,9% en el grupo con titanio y el 7,8% en el grupo con everolimus ($p = 0,06$). La revascularización de la lesión diana se produjo en el 8,4 frente al 3,3% ($p = 0,15$), y la del vaso tratado, el 13,3 frente al 3,3% ($p = 0,01$). El seguimiento angiográfico a 9 meses mostró una pérdida luminal tardía significativamente menor en el grupo con everolimus (en el segmento, $0,52 \pm 0,58$ frente a $-0,05 \pm 0,32$ mm; en el *stent*, $0,76 \pm 0,54$ frente a $0,13 \pm 0,31$ mm; $p < 0,0001$).

Conclusiones: El *stent* de everolimus fue superior al titanio en pacientes diabéticos incluso con lesiones de riesgo de eventos clínicos y angiográficos intermedio.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

A Randomized Study to Compare Bioactive Titanium Stents and Everolimus-eluting Stents in Diabetic Patients (TITANIC XV): 1-year Results

ABSTRACT

Introduction and objectives: Up to 25% of patients who undergo a percutaneous coronary intervention show some limitation in the use of drug-eluting stents. The aim of this study was to evaluate if titanium-nitride-oxide-coated stents could be a good alternative to everolimus-eluting stents in diabetic patients.

Methods: A total of 173 diabetic patients with lesions at moderate risk of restenosis (exclusion criteria: diameter < 2.5 mm or length > 28 mm in vessels < 3 mm, chronic occlusion) were randomized to a titanium group (83 patients) or an everolimus group (90 patients).

Results: Baseline characteristics were well balanced; 28.3% of patients were insulin dependent. At 1 year, the incidence of major adverse cardiac events (death, nonfatal myocardial infarction, stroke, or repeat target vessel revascularization) was significantly higher in the titanium group than in the everolimus group (total, 14.5% vs 4.4%; $P = .02$; noninsulin-dependent subgroup, 9.7% vs 3.2%; $P = .14$; insulin-dependent

Keywords:

Everolimus-eluting stent

Titanium stent

Diabetes mellitus

Restenosis

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.04.003>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:511-3.

* Autor para correspondencia: Adelardo Covarsí 1 - 6.º D, 06005 Badajoz, España.

Correo electrónico: lopez-minguez@hotmail.com (J.R. López-Mínguez).

◇ En el anexo se relaciona a los miembros del grupo de estudio del TITANIC XV.

subgroup, 28.6% vs 7.1%; $P = .04$). The incidence of death, nonfatal myocardial infarction, stroke, or any revascularization was 16.9% in the titanium group and 7.8% in the everolimus group ($P = .06$). Target lesion and vessel revascularizations occurred in 8.4% compared with 3.3% ($P = .15$) and in 13.3% compared with 3.3% ($P = .01$) in the titanium and everolimus groups, respectively. Angiographic follow-up at 9 months showed significantly less late lumen loss in the everolimus group (in-segment, 0.52 [standard deviation, 0.58] mm vs -0.05 [0.32] mm; in-stent, 0.76 [0.54] mm vs 0.13 [0.31] mm; $P < .0001$).

Conclusions: The everolimus-eluting stent is superior to the titanium stent for clinical and angiographic end points in diabetic patients with lesions at moderate risk of restenosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

ICP: intervencionismo coronario percutáneo
PLT: pérdida luminal tardía
RLD: revascularización de la lesión diana
RVT: revascularización del vaso tratado
SBT: *stent* bioactivo de titanio y óxido nítrico
SFA: *stents* farmacoactivos

INTRODUCCIÓN

En aproximadamente un 25% de los pacientes a los que se practica intervencionismo coronario percutáneo (ICP), el implante de *stents* farmacoactivos (SFA) puede no estar recomendado debido a situaciones como anticoagulación crónica, sangrado previo, intervenciones programadas, etc., que contraindicarían la doble antiagregación prolongada^{1,2}. Esto se sigue recomendando en las guías a pesar de los últimos avances en los SFA que podrían limitar la doble antiagregación a 6 meses³.

Aunque se suele indicar en estos casos un *stent* convencional, esta decisión sería más compleja para los pacientes con diabetes mellitus (DM). Debido a su mayor riesgo de reestenosis, la DM es una indicación aceptada para el uso de un SFA⁴ basada en estudios que compararon SFA con *stent* convencional de antigua generación⁵⁻⁹. El *stent* bioactivo de titanio y óxido nítrico (SBT) presenta algunas características que podrían resultar beneficiosas, tales como ausencia de liberación de cromo, níquel y molibdeno, lo que se ha relacionado con una reducción de la hiperplasia intimal y menores depósitos de fibrina, agregación plaquetaria e inflamación¹⁰⁻¹³. En este sentido, algunos estudios con el SBT han descrito menores porcentajes de reestenosis y de oclusión que con los *stents* convencionales^{9,10} y menos oclusiones que con el *stent* de paclitaxel en pacientes con infarto agudo de miocardio¹². El SBT también ha sido comparado recientemente con el SFA de everolimus en pacientes con síndrome coronario agudo. A los 12 meses, se obtuvieron resultados clínicos de no inferioridad y ausencia de diferencias significativas en la revascularización de la lesión diana (RLD) (el 6,5 frente al 4,9%; $p = 0,39$)¹³. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados con el SBT y SFA en una situación clínica que predisponga tanto a la reestenosis como la DM.

Tras participar en un estudio previo con el SBT en pacientes diabéticos con resultados favorables¹⁴, nos planteamos realizar un estudio aleatorizado para comparar el SBT con un SFA de última generación, el *stent* de everolimus (Xience V®, Abbott Laboratories; Santa Clara, Illinois, Estados Unidos), para ver si podría ser una alternativa equivalente, al menos en lesiones sin alto riesgo de reestenosis. Secundariamente comparamos de manera indirecta los resultados del SBT con los de los *stents* convencionales utilizados en estudios aleatorizados con los mismos criterios de inclusión que el nuestro.

MÉTODOS

Diseño y selección de pacientes

El TITANIC XV es un estudio multicéntrico, aleatorizado, con 2 grupos de comparación: SBT (Titan-2®, Hexacath; París, Francia) y SFA de everolimus (SLE) (Xience-V®, Abbott Vascular, Santa Clara, Illinois, Estados Unidos) en pacientes diabéticos sometidos a ICP. Los criterios de inclusión fueron: pacientes diabéticos, edad > 18 años y al menos una lesión *de novo* significativa (estenosis $\geq 50\%$ de diámetro) en una arteria coronaria nativa. En cada paciente todas las lesiones tratadas debían serlo con el *stent* que correspondía en la aleatorización. Los criterios de exclusión fueron: embarazo, alergia a ácido acetilsalicílico clopidogrel, heparina o abciximab, sangrado activo o riesgo de sangrado importante, insuficiencia renal significativa (creatinina ≥ 2 mg/dl), disfunción ventricular izquierda grave (fracción de eyección $\leq 35\%$), *shock* cardiogénico, síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST en las primeras 48 h, ictus isquémico en los 6 meses previos, contraindicación para SFA (tratamiento anticoagulante crónico, cirugía programada en los 12 meses siguientes, etc.), incapacidad para dar el consentimiento informado y esperanza de vida < 12 meses. Los criterios de exclusión angiográficos fueron: enfermedad de tronco coronario, lesiones reestenóticas, lesiones que precisaran *stent* con un diámetro < 2,5 mm o > 3,5 mm o una longitud del *stent* > 28 mm en vasos < 3 mm, y oclusiones crónicas. Se aleatorizó a los pacientes elegibles a recibir SBT o SLE en una relación 1:1. La aleatorización a cada grupo era centralizada y la realizaba una persona independiente y según una tabla a la que se accedía cada vez que se recibía una solicitud. Este estudio no fue patrocinado por la industria. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por los comités éticos de todos los centros participantes y todos los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado; el estudio se desarrolló según las normas éticas de la declaración de Helsinki y está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT01510509).

Tratamiento farmacológico adjunto

Los pacientes que ya tomaban ácido acetilsalicílico o clopidogrel no recibieron carga adicional. A los que no lo tomaban, se les dio una dosis de ácido acetilsalicílico de 300 mg oral o 250-500 mg intravenosa durante el ICP, y 100 mg/día después. La dosis de carga de clopidogrel fue de 600 mg y posteriormente 75 mg/día. A los pacientes que recibían SLE, se les recomendó clopidogrel al menos 6 meses y a los del grupo SBT, al menos 1 mes, pudiendo extenderse según criterio de su cardiólogo. Durante el procedimiento, se administró heparina sódica no fraccionada (100 mg/kg; 70 mg/kg si se administraba abciximab). El uso de abciximab se dejó a criterio del investigador, pero en el protocolo se recomendaba para los pacientes con síndrome coronario agudo.

Seguimiento clínico

Se siguió de manera prospectiva a los pacientes tras el alta y 1, 6, 12 y 24 meses tras el procedimiento. Todos los datos se recogieron en una base de datos electrónica común que se revisó al final del periodo de seguimiento de cada paciente. Un comité de acontecimientos clínicos asignó todos los acontecimientos clínicos a ciegas e independientemente.

Seguimiento angiográfico

El seguimiento angiográfico se realizó a los 9 meses solo a los pacientes reclutados en el centro coordinador. Analizaron la angiografía basal, tras el ICP y a los 9 meses de seguimiento, con enmascaramiento respecto al tratamiento asignado y mediante angiografía cuantitativa (Xcelera®, Philips Healthcare; Best, Países Bajos) 2 personas experimentadas e independientes. Las medidas de angiografía cuantitativa de la lesión diana se obtenían tanto en la zona en el *stent* como en la zona en el segmento (incluidos los márgenes 5 mm proximal y distal al *stent*).

Definiciones y variables del estudio

El éxito del procedimiento se definió como implante exitoso del *stent* en la lesión diana con estenosis residual < 20% y flujo TIMI 3, sin disección ni trombosis. La variable clínica principal fue el evento adverso cardíaco mayor (MACE) definido como muerte, infarto agudo de miocardio no fatal, ictus o nueva revascularización del vaso tratado (RVT; MACE-1) a los 12 meses de seguimiento. Las variables secundarias incluían muerte, RLD, RVT, nueva revascularización aparte de la RLD, evento combinado de muerte, infarto agudo de miocardio no fatal, ictus, nueva revascularización de cualquier territorio (MACE-2), trombosis del *stent* y reestenosis clínica. La muerte cardíaca se definió como muerte de causa cardiovascular o muerte sin otra causa conocida. El infarto de miocardio se diagnosticaba por dolor torácico típico persistente con elevación de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica (isoenzima MB de la creatincinasa y tropoina) al menos 2 veces el límite superior de los valores de referencia del laboratorio y/o los criterios electrocardiográficos de aparición de ondas Q patológicas o desviaciones del segmento ST en al menos 2 derivaciones contiguas. La RLD se definió como nueva intervención (quirúrgica o percutánea) para tratar una estenosis luminal > 50% dentro del *stent* o de los 5 mm adyacentes del segmento proximales y distales tras documentarse isquemia. La RVT se definió como la debida a isquemia secundaria a afeción del vaso tratado. La revascularización total incluía la debida a reestenosis o a progresión por arteriosclerosis. En el subgrupo de pacientes con seguimiento angiográfico, la pérdida luminal tardía (PLT) se definió como la diferencia entre el diámetro luminal mínimo (DLM) al finalizar el procedimiento de implante de *stent* y el medido en el seguimiento. La variable primaria principal en este subanálisis de ese grupo era la PLT en el segmento a los 9 meses. La reestenosis binaria se definió como una estenosis $\geq$ 50% del diámetro en la lesión diana. La trombosis del *stent* se definió según los criterios del *Academic Research Consortium*.

Análisis estadístico

El tamaño muestral de nuestro estudio tendría suficiente potencia estadística (riesgo beta, 20%) para detectar una reducción de riesgo absoluto del 15% en el acontecimiento principal (asumiendo una incidencia de MACE en el grupo con SLE del 8%), presumida la superioridad. El cálculo del tamaño muestral requerido para el análisis de la variable primaria en el subgrupo

angiográfico (PLT a los 9 meses) se realizó según hipótesis de no inferioridad, considerando una diferencia en la PLT > 0,4 mm para ser clínicamente relevante. Este umbral de no inferioridad se determinó a partir de estudios previos que demostraron que la PLT no tendría impacto clínico siendo < 0,5-0,6 mm¹⁵, con una PLT esperada del SLE de aproximadamente 0,15 mm. Dado que la desviación estándar de la PLT es aproximadamente 0,6 mm según estudios previos, se exigía al menos 50 lesiones en cada grupo de tratamiento (n = 100) para un riesgo alfa del 2,5% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]) y un poder del 85%.

El análisis de las variables se realizó según el principio de intención de tratar incluyendo a todos los pacientes sometidos al procedimiento índice. Las variables continuas se presentan como media $\pm$ desviación estándar, y las categóricas se describen como frecuencias absolutas y relativas. Las comparaciones entre ambos grupos se realizaron usando la prueba de la t de Student para variables continuas y la de χ^2 de Pearson o la exacta de Fisher para las variables categóricas. Las curvas de supervivencia se obtuvieron utilizando el método de Kaplan-Meier, y se compararon con el *log rank* test. Para identificar los predictores independientes de MACE, se utilizó regresión logística binaria y regresión de Cox, y de estos modelos se obtuvieron las *odds ratio* (OR) y razón de tasas (RT) con sus IC95%. Para el análisis multivariable, se seleccionó para evaluarlas en el modelo como covariables todas las variables independientes que se asociaron con la respuesta estudiada (variable dependiente) con $p < 0,2$. Todos los tests fueron de 2 colas y se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0,05$. Todos los datos se analizaron con el programa SPSS versión 16.

RESULTADOS

Entre enero de 2009 y octubre de 2011, se incluyó a un total de 173 pacientes en 8 centros (7 centros de España y 1 centro de Finlandia). En la [tabla 1](#) se muestran las principales características basales del grupo con SBT (83 pacientes, 124 lesiones) y el grupo con SLE (90 pacientes, 134 lesiones). La media de edad era $64,9 \pm 11,8$ años; el 74% eran varones y el 28,3% eran insulino-dependientes. Ambos grupos estaban bien equilibrados (excepto en cuanto a la variable dislipemia), incluso en fracción de eyección del ventrículo izquierdo y número de vasos enfermos. Había un alto porcentaje de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (64,7%). En la [tabla 2](#) se presentan las variables relacionadas con el procedimiento. Más de la mitad de los procedimientos se realizaron por vía radial, y el uso de abximab fue del 54,2% en el grupo de SBT y el 62,22% en el de SLE. No había diferencias significativas en cuanto al número de lesiones tratadas ($1,6 \pm 0,8$) y el número de *stents* por lesión ($1,1 \pm 0,3$) o por paciente ($1,7 \pm 1,0$).

Resultados clínicos

Los resultados clínicos del seguimiento a los 12 meses se presentan en la [tabla 3](#). La incidencia de MACE-1 (muerte, infarto agudo de miocardio no fatal, ictus o nueva RVT) fue significativamente más frecuente en el grupo de SBT que en el de SLE (el 14,5 frente al 4,4%; $p = 0,02$; OR = 3,6; IC95%, 1,1-11,7); HR = 3,4 (IC95%, 1,1-10,6). La incidencia de MACE-2 (muerte, infarto agudo de miocardio no fatal, ictus o cualquier revascularización) fue del 16,9 en el grupo de SBT y el 7,8% en el de SLE (SBT: OR = 2,4; IC95%, 0,9-6,3; HR = 2,3; IC95%, 0,92-5,7; $p = 0,06$). Observamos que, aunque la RLD era mayor en el grupo de SBT (el 8,4 frente al 3,3%), la diferencia no alcanzaba significación. Sin embargo, sí había diferencia significativa en RVT (el 13,3 frente al 3,3%; $p = 0,01$) y nueva revascularización (el 16,9 frente al 6,7%; $p = 0,036$) ([tabla 3](#)). Las curvas de supervivencia de los distintos acontecimientos se muestran en la [figura](#).

Tabla 1

Características basales del grupo total y por grupo de aleatorización

Variable	Total (n = 173)	SBT (n = 83)	SLE (n = 90)	p
Edad (años)	64,9 ± 11,8	66,5 ± 8,8	64,5 ± 10,1	0,17
Varones	128 (74,0)	60 (72,3)	68 (75,6)	0,63
Hipertensión arterial	129 (74,6)	64 (77,1)	65 (72,2)	0,46
Tabaquismo	65 (37,6)	27 (32,5)	38 (42,2)	0,19
Hipercolesterolemia	109 (63,0)	46 (55,4)	63 (70,0)	0,047
Historia familiar	30 (17,3)	14 (16,9)	16 (17,8)	0,87
Perímetro abdominal (cm)	108,9 ± 11,3	106,7 ± 9,3	110,9 ± 12,7	0,13
IMC (kg/m ²)	30,5 ± 5,7	30,3 ± 6,2	30,6 ± 5,2	0,73
IAM previo	23 (13,3)	9 (10,8)	14 (15,6)	0,36
ICP previa	17 (9,8)	7 (8,4)	10 (11,1)	0,56
Bypass coronario previo	4 (2,3)	2 (2,4)	2 (2,2)	0,94
Ictus previo	7 (4,0)	1 (1,2)	6 (6,7)	0,07
Colesterol total (mg/dl)	175,8 ± 44,2	175,8 ± 49,1	175,4 ± 39,7	0,68
cLDL (mg/dl)	104,5 ± 33,9	106,8 ± 39,0	101 ± 27,7	0,41
cHDL (mg/dl)	39,8 ± 14,0	38,5 ± 9,0	39,7 ± 8,6	0,23
Triglicéridos (mg/dl)	159,1 ± 45,6	166,4 ± 43,2	152,9 ± 46,6	0,54
Evolución de la DM (años)	9,7 ± 3,3	9,9 ± 3,9	10,7 ± 2,9	0,73
Glucemia (mg/dl)	162,1 ± 55,8	155,3 ± 41,1	173,3 ± 67,6	0,12
Tratamiento insulínico	49 (28,3)	21 (25,3)	28 (31,1)	0,40
Tiempo de tratamiento insulínico (años)	5,6 ± 2,3	6 ± 2,6	6 ± 2,1	0,79
FEVI (%)	62,2 ± 11,0	61,6 ± 10,1	62,9 ± 11,9	0,47
SCASEST	112 (64,7)	58 (69,9)	54 (60,0)	0,50

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IMC: índice de masa corporal; SBT: *stent* bioactivo de titanio; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; SLE: *stent* liberador de everolimus.

Los datos expresan n (% del total) o media ± desviación estándar.

Tabla 2Variables relacionadas con el procedimiento de implante del *stent* en ambos grupos de aleatorización

	Total (n = 173)	SBT (n = 83)	SLE (n = 90)	p
Acceso radial	94 (54,3)	46 (55,4)	48 (53,3)	0,71
Uso de abciximab	101 (58,4)	45 (54,2)	56 (62,2)	0,29
Número de vasos enfermos	1,6 ± 0,7	1,6 ± 0,7	1,6 ± 0,7	0,80
Enfermedad multivaso	83 (48,0)	42 (50,6)	41 (45,6)	0,50
Número de vasos tratados	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6	0,68
ICP multivaso	57 (32,9)	29 (34,9)	28 (31,1)	0,55
Número de lesiones tratadas	1,6 ± 0,8	1,6 ± 0,8	1,6 ± 0,9	0,96
Stents/lesión	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,76
Stents/paciente	1,7 ± 1,0	1,7 ± 0,9	1,7 ± 1,0	0,96
Stent directo	121 (69,9)	55 (66,2)	66 (73,3)	0,49

ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SBT: *stent* bioactivo de titanio; SLE: *stent* liberador de everolimus.

Los datos expresan n (% del total) o media ± desviación estándar.

Los resultados fueron menos eficaces para el subgrupo de pacientes insulínodpendientes y las diferencias fueron mayores en este grupo cuando se comparaban el SBT y el SLE. La incidencia de MACE-1 fue mayor entre los pacientes diabéticos tratados con SBT (diabéticos no insulínodpendientes, el 9,7 frente al 3,2%; $p = 0,14$; diabéticos insulínodpendientes, el 28,6 frente al 7,1%; $p = 0,04$), como la de MACE-2 (diabéticos no insulínodpendientes, el 12,9 frente al 9,7%; $p = 0,57$; diabéticos insulínodpendientes, el 28,6 frente al 7,1%; $p = 0,045$). De hecho, la DM insulínodpendiente resultó predecir de manera independiente una nueva ICP (OR = 2,9; $p = 0,03$) en el análisis multivariable, junto con el uso de SLE (OR = 0,25; $p = 0,02$) y la edad (OR = 6,09; $p = 0,01$). Los

resultados para nueva ICP fueron el triple en los pacientes con DM insulínodpendiente con el uso del SBT (el 33,3 frente al 10,3%; $p = 0,04$).

Seguimiento angiográfico

Se realizó seguimiento angiográfico de 77 de los 80 pacientes (96,3%) incluidos en el centro coordinador (el 44,5% del grupo total). No había diferencias basales entre los pacientes a los que se realizó seguimiento angiográfico y los que no (tabla 4). Se analizaron un total de 131 lesiones (65 en el grupo de SBT y 66 en el de SLE).

Tabla 3Eventos tras 1 año de seguimiento, dicotomizados por tipo de *stent*

Eventos durante el seguimiento	SBT (n=83)	SLE (n=90)	p	HR (IC95%)
Tratamiento clopidogrel (meses)	6,8 ± 3,6	12,0 ± 0	< 0,001	
Muerte	0	0		
IAM no fatal	1 (1,2)	2 (2,2)	0,61	0,5 (0,1-5,9)
IAMr	0	1 (1,1)	0,34	
Ictus	0	0		
Reestenosis del <i>stent</i>	9 (10,8)	3 (3,3)	0,05	3,5 (0,9-13,1)
Trombosis del <i>stent</i>	0	0		
RLD	7 (8,4)	3 (3,3)	0,15	2,5 (0,7-9,8)
RVT	11 (13,3)	3 (3,3)	0,01	4,1 (1,1-14,7)
Nuevo ICP en otro vaso	2 (2,4)	3 (3,3)	0,72	0,7 (0,1-4,3)
Nuevo ICP	13 (15,7)	6 (6,7)	0,059	2,4 (0,9-6,4)
Nueva revascularización (ICP/BC)	14 (16,9)	6 (6,7)	0,036	2,6 (1,0-6,9)
MACE-1	12 (14,5)	4 (4,4)	0,02	3,4 (1,1-10,5)
MACE-2	14 (16,9)	7 (7,8)	0,06	2,3 (0,9-5,7)

BC: *bypass* coronario; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMr: IAM relacionado con el vaso tratado; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; MACE: eventos adversos cardíacos mayores; MACE-1: muerte, IAM no fatal, ictus o nueva revascularización del vaso tratado; MACE-2: muerte, IAM no fatal, ictus o cualquier revascularización; RLD: revascularización de lesión diana; RVT: revascularización de vaso tratado; SBT: *stent* bioactivo de titanio; SLE: *stent* liberador de everolimus.

Los datos expresan n (% del total) o media ± desviación estándar.

Tabla 4

Comparación de características basales y eventos entre los subgrupos de pacientes con y sin revisión angiográfica

Variable	Sin revisión (n=96)	Con revisión (n=77)	p
Edad (años)	64,6 ± 13,2	64,8 ± 9,9	0,89
Varones	70 (72,9)	58 (75,3)	0,72
Hipertensión arterial	65 (67,7)	64 (83,1)	0,02
Tabaquismo	37 (38,5)	28 (36,4)	0,77
Hipercolesterolemia	60 (62,5)	49 (63,6)	0,88
Historia familiar	8 (8,3)	22 (28,6)	< 0,001
Perímetro abdominal (cm)	108,0 ± 11,2	111,6 ± 11,4	0,27
IMC (kg/m ²)	30,2 ± 6,4	30,8 ± 4,7	0,55
IAM previo	12 (12,5)	11 (14,3)	0,73
ICP previa	8 (8,3)	9 (11,7)	0,46
<i>Bypass</i> coronario previo	2 (2,1)	2 (2,6)	0,82
Ictus previo	3 (3,1)	4 (5,2)	0,49
Evolución de la DM (años)	9,4 ± 9,7	10,2 ± 10,0	0,68
Tratamiento insulínico	22 (22,9)	27 (35,1)	0,078
Tiempo de tratamiento insulínico (años)	5,6 ± 5,8	5,7 ± 6,8	0,95
FEVI (%)	61,2 ± 11,9	63,5 ± 9,8	0,21
SCA-SEST	59 (61,5)	49 (63,6)	0,77
Uso de abciximab	52 (54,2)	49 (63,6)	0,21
Número de vasos enfermos	1,6 ± 0,7	1,7 ± 0,7	0,26
Número de vasos tratados	1,3 ± 0,5	1,5 ± 0,6	0,02
Número de lesiones tratadas	1,4 ± 0,7	1,8 ± 0,9	0,008
<i>Stents</i> /lesión	1,5 ± 0,8	1,9 ± 1,1	0,016
<i>Stent</i> directo	85 (88,5)	36 (46,7)	< 0,001
SLE	50 (52,1)	40 (51,9)	0,99
Abciximab	52 (54,2)	49 (63,6)	0,21
Reestenosis	7 (7,3)	5 (6,5)	0,84
RLD	6 (6,3)	4 (5,2)	0,77
RVT	7 (7,3)	7 (9,1)	0,67
MACE-1	8 (8,3)	8 (10,4)	0,64
MACE-2	11 (11,5)	10 (13,0)	0,76

DM: diabetes mellitus; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IMC: índice de masa corporal; MACE: eventos adversos cardíacos mayores; MACE-1: muerte, IAM no fatal, ictus o nueva revascularización del vaso tratado; MACE-2: muerte, IAM no fatal, ictus o cualquier revascularización; RLD: revascularización de lesión diana; RVT: revascularización de vaso tratado; SCA-SEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; SLE: *stent* liberador de everolimus.

Los datos expresan n (% del total) o media ± desviación estándar.

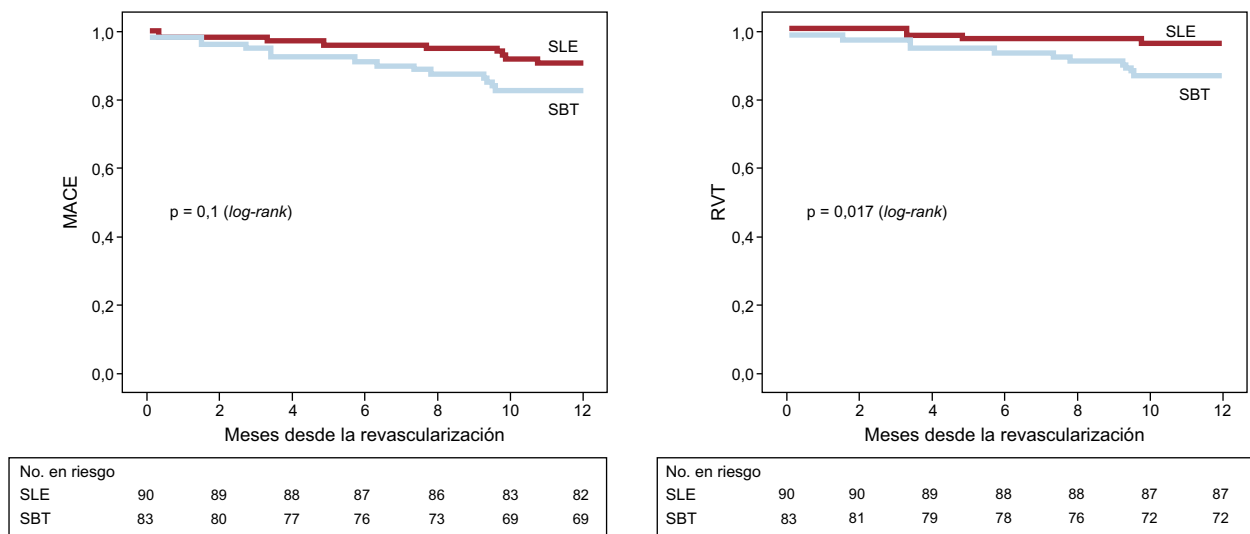


Figura. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia libre de MACE (izquierda) y RVT (derecha) durante los 12 meses de seguimiento según el grupo de tratamiento. MACE: eventos adversos cardiacos mayores; RVT: revascularización del vaso tratado; SBT: stent bioactivo de titanio; SLE: stent liberador de everolimus.

La **tabla 5** resume los datos basales y las medidas tras el procedimiento y a los 9 meses de los pacientes con seguimiento angiográfico. No había diferencias significativas entre los grupos en longitud de la lesión, diámetro de referencia, DLM, estenosis basal y diámetro del stent y longitud. Del mismo modo, las medidas tras el

procedimiento no mostraron diferencias en el DLM entre los grupos en el segmento del stent ni en los márgenes. El DLM en el segmento a los 9 meses de seguimiento era significativamente mayor en el grupo de SLE ($1,65 \pm 0,60$ frente a $2,24 \pm 0,47$ mm; $p < 0,0001$), y la PLT era significativamente menor en el grupo de SLE (PLT en el stent,

Tabla 5
Datos de las lesiones y los stents: basales, tras el implante y a los 9 meses

	SBT (65 lesiones)	SLE (66 lesiones)	p
Basales			
Longitud de la lesión (mm)	15,01 $\pm$ 5,47	17,19 $\pm$ 7,95	0,07
Diámetro de referencia (mm)	2,56 $\pm$ 0,44	2,67 $\pm$ 0,57	0,21
DLM (mm)	0,84 $\pm$ 0,31	0,79 $\pm$ 0,28	0,30
Estenosis basal (%)	71,81 $\pm$ 9,54	73,76 $\pm$ 9,58	0,25
Diámetro del stent (mm)	3,03 $\pm$ 0,38	2,99 $\pm$ 0,39	0,53
Longitud del stent (mm)	18,72 $\pm$ 8,20	21,63 $\pm$ 9,65	0,037
Tras ICP			
DLM en stent (mm)	2,44 $\pm$ 0,37	2,55 $\pm$ 0,43	0,11
DLM en segmento (mm)	2,14 $\pm$ 0,45	2,17 $\pm$ 0,49	0,75
DLM margen proximal (mm)	2,56 $\pm$ 0,44	2,67 $\pm$ 0,57	0,21
DLM margen distal (mm)	2,24 $\pm$ 0,53	2,28 $\pm$ 0,55	0,66
Estenosis tras ICP (%)	18,69 $\pm$ 8,06	16,15 $\pm$ 10,09	0,12
9 meses tras ICP			
DLM en stent (mm)	1,70 $\pm$ 0,62	2,45 $\pm$ 0,48	<0,0001
DLM en segmento (mm)	1,65 $\pm$ 0,60	2,24 $\pm$ 0,47	<0,0001
DLM margen proximal (mm)	2,36 $\pm$ 0,67	2,71 $\pm$ 0,56	<0,005
DLM margen distal (mm)	2,16 $\pm$ 0,60	2,39 $\pm$ 0,56	<0,05
PLT en stent (mm)	0,76 $\pm$ 0,54	0,13 $\pm$ 0,31	<0,0001
PLT en segmento (mm)	0,52 $\pm$ 0,58	-0,05 $\pm$ 0,32	<0,0001
PLT margen proximal (mm)	0,23 $\pm$ 0,65	-0,02 $\pm$ 0,36	<0,01
PLT margen distal (mm)	0,10 $\pm$ 0,53	-0,09 $\pm$ 0,34	<0,03
Estenosis en stent (%)	44,47 $\pm$ 18,05	19,41 $\pm$ 9,89	<0,0001
Estenosis en segmento (%)	46,12 $\pm$ 17,39	26,60 $\pm$ 10,00	<0,0001
Reestenosis binaria en stent (%)	20 (30,8)	0	<0,0001
Reestenosis binaria en segmento (%)	22 (33,8)	1 (1,5)	<0,0001

DLM: diámetro luminal mínimo; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; PLT: pérdida luminal tardía; SBT: stent bioactivo de titanio; SLE: stent liberador de everolimus. Los datos expresan n (% del total) o media $\pm$ desviación estándar.

0,76 $\pm$ 0,54 frente a 0,13 $\pm$ 0,31 mm; $p < 0,0001$; PLT en el segmento, 0,52 $\pm$ 0,58 frente a -0,05 $\pm$ 0,32 mm; $p < 0,0001$). La diferencia observada en la media de PLT en el segmento, por lo tanto, fue 0,57 $\pm$ 0,08 (IC95% de la diferencia, 0,41-0,73) mm. Dado que ambos límites del IC95% de la diferencia en las medias de PLT en el segmento son mayores que el umbral establecido de no inferioridad (0,4 mm) en esta diferencia, rechazamos la hipótesis de no inferioridad.

Se observó un remodelado positivo en los bordes tanto proximal como distal del grupo de SLE. La reestenosis binaria del *stent*, tanto en el *stent* como en el segmento, fue significativamente mayor en el grupo SBT que en el de SLE ($p < 0,0001$).

Finalmente, se analizó el posible efecto de realizar la angiografía de seguimiento solo 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 RLD entre pacientes con y sin angiografía de seguimiento (el 6,55 frente al 6,3%) (tabla 4).

DISCUSIÓN

Importancia del estudio

El principal hallazgo de nuestro estudio es que el SLE ofrece mejores resultados que el SBT en pacientes diabéticos, incluso cuando se seleccionan lesiones de riesgo de reestenosis intermedio. Así, para la variable principal del estudio, MACE-1, alcanzaba significación estadística (el 14,5 frente al 4,4%; $p = 0,02$). Y la variable compuesta MACE-2 mostraba una incidencia en el grupo de SBT casi el doble que en el grupo de SLE (el 16,9 frente al 7,8%; $p = 0,06$) y rozaba la significación estadística sin alcanzarla debido al escaso número de pacientes. No hubo ninguna trombosis del *stent* en ningún grupo (aunque hubo un infarto agudo de miocardio en vaso tratado en el grupo de SLE).

Más de un 25% de los pacientes a los que se realiza ICP actualmente tienen DM¹⁶; este porcentaje puede llegar a ser mayor a medio plazo porque la prevalencia de la DM está aumentando, y se estima que en los próximos años pueden llegar a ser un 10% de la población adulta de Estados Unidos¹⁷. Metanálisis recientes han mostrado que el uso de nuevos SFA ha reducido los porcentajes de reestenosis tanto en la población general como en la de diabéticos, sin comprometer la seguridad, y el SLE ha mostrado mejores resultados que los SFA de primera generación^{18,19}.

El *stent* de titanio se presenta como un *stent* bioactivo con propiedades específicas, que podrían tener ciertas ventajas adicionales sobre las del *stent* convencional. De hecho, ha recibido considerable atención recientemente, ya que algunos estudios han mostrado que se comporta de manera superior que otros *stents* convencionales, mientras que otros lo han descrito como equivalente a los SFA en algunas poblaciones de pacientes. El estudio aleatorizado de Moschovitis et al sobre lesiones *de novo* en población general mostraba un 9% de necesidad de revascularización a los 5 años en el grupo de pacientes con SBT, comparado con un 25% en el grupo control con *stent* convencional. Sin embargo, solo un 15% de los pacientes de ese estudio eran diabéticos¹⁰. Más recientemente, el estudio en pacientes con síndrome coronario agudo BASE ACS aleatorizó a 827 pacientes a recibir un SBT o un SLE. A los 12 meses, no había diferencias significativas en los MACE entre ambos grupos (SBT frente a SLE, el 9,6 frente al 9%; $p = 0,89$). El porcentaje de pacientes diabéticos también era bajo (17%) en ese estudio¹³. Así, una comparación directa entre SBT y un SFA de última generación como el SLE en un estudio aleatorizado específicamente en pacientes diabéticos es de gran interés. En nuestro conocimiento, de hecho, este sería el primer estudio aleatorizado con una comparación directa en este sentido.

Nuestro estudio mostró que el SLE es superior al SBT en pacientes diabéticos, incluso cuando se seleccionan lesiones de riesgo de reestenosis intermedio. A pesar de realizar angiografía solo en el hospital coordinador, no hubo diferencias significativas en la reestenosis clínica ni en la RLD de los pacientes con y sin angiografía de seguimiento (el 6,55 frente al 6,3%), lo que refleja la disciplina de nuestro protocolo de tratar solo cuando hay isquemia, pero al mismo tiempo demuestra la correlación de reestenosis con isquemia, al menos en este estudio.

Es bien conocido que los pacientes insulino dependientes tienen DM de más larga duración y, por ello, aterosclerosis coronaria de mayor gravedad⁷. Como era de esperar, pues, los pacientes con DM insulino dependientes tenían 2-3 veces más necesidad de nuevo ICP y mayor probabilidad de MACE, tal y como se comentó en el análisis multivariable, en el apartado «Resultados», en el que resultó que la DM insulino dependiente es predictor independiente de nueva ICP (OR = 2,9; $p = 0,03$), aspecto que por otro lado coincide con otros estudios sobre el tema²⁰. Los resultados para nueva ICP fueron el triple entre los pacientes con DM insulino dependientes con el uso de SBT (el 33,3 frente al 10,3%; $p = 0,04$), a pesar de que nuestro estudio incluía un alto porcentaje de pacientes tratados con abiximab, particularmente diabéticos insulino dependientes (el 72 frente al 52,8%). Precisamente, estos pacientes insulino dependientes son los que resultaron más beneficiados con este tratamiento, según los resultados de nuestro grupo²⁰. Así pues, la implantación de SFA en este subgrupo de pacientes con DM insulino dependiente debe ser la elección siempre que sea posible.

El efecto de remodelado positivo en el grupo de pacientes con SLE (PLT negativa en los bordes proximal y distal) podría explicar que hubiera más RVT en el grupo con SBT (el 13,3 frente al 3,3%; $p = 0,01$). La PLT en el segmento con SLE fue -0,05 mm debido a un remodelado positivo de los márgenes proximal y distal. Este hallazgo es interesante y confirma los de estudios previos como el DIABETES²¹, en el que los bordes del *stent* de sirolimus mostraban aumento intraluminal, con un incremento del volumen del vaso, mientras que en el grupo del *stent* convencional había un efecto de remodelado negativo y de reducción de luz. Es decir, en el grupo de sirolimus, el efecto antirreestenótico se extendía a los bordes.

Este efecto de remodelado positivo en los bordes con el *stent* de sirolimus en pacientes diabéticos no ocurre, sin embargo, en los SFA de paclitaxel²². Nuestro estudio indica, pues, el mismo tipo de efecto positivo con el everolimus.

Comparaciones indirectas del *stent* de titanio con otros estudios de similar diseño

Existen algunas evidencias indirectas de que el SBT podría funcionar mejor que otros *stents* convencionales también en poblaciones de pacientes diabéticos. Entre 2005 y 2008, se publicaron 4 estudios aleatorizados específicos que compararon el SFA de sirolimus Cypher y el *stent* convencional Bx Velocity (ambos de Johnson & Johnson) en diabéticos^{5,6,8,9}. Estos estudios tenían gran similitud entre sí y con nuestro estudio en el número de pacientes y los criterios de inclusión y exclusión (tabla 6). La PLT en el segmento del *stent* convencional en estos cuatro estudios oscilaba entre 0,47 y 1,02 mm, con una media de 0,76, frente a 0,52 mm en el grupo de SBT de nuestro estudio, lo que se compara favorablemente. Asimismo, la reestenosis clínica media del *stent* convencional de estos estudios era del 31,4 frente al 8,4% en nuestro estudio.

Si comparamos estudios con los mismos criterios de inclusión pero ya de SFA de primera generación (y por ello con mayor PLT que los SFA actuales), como fueron los *stents* de zotarolimus Endeavor® (Medtronic; Indianapolis, Indiana, Estados Unidos) frente al de paclitaxel Taxus® (Boston Scientific, Indianapolis, Indiana, Estados

Tabla 6

Comparación con otros estudios aleatorizados y específicos en pacientes diabéticos

Estudios/variables	DIABETES ⁸	SCORPIUS ⁵	DECODE ⁹	DESSERT ⁶	TITANIC XV
Grupo stent convencional^a	80 (BX-V), 110 lesiones	102 (BX-V)	29 (BX-V), 47 lesiones	75 (BX-V), 109 lesiones	83 (Titan2), 65 lesiones
Grupo SFA^a	80 (SES), 111 lesiones	98 (SES)	54 (SES), 81 lesiones	75 (SES), 109 lesiones	90 (Xience-V), 66 lesiones
Diabetes insulín dependiente	33	42	19,3	25,5	28,3
Uso abciximab	59	ND	30	100	63,1
Criterios de inclusión (D y L, mm)	D: 2,25-3,5; OTC: 13	D: 2,5-3,5; L < 42	D: 2,25-3; L < 23	D: 2,5-3,5; L ≤ 28	D: 2,5-3,5; L ≤ 28 si Ø < 3
Diámetro del vaso (mm)	2,34 ± 0,6	2,60 ± 0,48	2,51 ± 0,35	2,66 ± 0,42	2,62 ± 0,50
Longitud de la lesión (mm)	15,0 ± 8	11,35 ± 11,4	15,06 ± 6,34	14,9 ± 7,1	18,0 ± 5,53
Diámetro del stent (mm)	ND	ND	ND	3 ± 0,4	3,04 ± 0,45
Longitud del stent (mm)	23 ± 12	ND	20,9 ± 8,45	19,9 ± 4,7	19 ± 7,2
Lesiones/paciente	1,4 ± 0,6	ND	1,5 ± 0,67	ND	1,6 ± 0,9
Stents/paciente	1,6 ± 0,9	1,2 ± 0,47	2 ± 0,9	ND	1,71 ± 0,86
Variable angiográfica	9 meses, PLT en segmento	8 meses, PLT en segmento	6 meses, PLT en stent	8 meses, PLT en stent	9 meses, PLT en segmento
Datos angiográficos					
<i>PLT en segmento</i>					
SC	0,47 ± 0,5	0,75 ± 0,59	1,09 ± 0,57	0,75 ± 0,66	0,52 ± 0,58
SFA	0,06 ± 0,4 ^b	0,18 ± 0,45 ^b	0,45 ± 0,65 ^b	0,05 ± 0,36 ^b	-0,05 ± 0,32 ^b
<i>Reestenosis binaria en segmento</i>					
SC	33,7	42,1	57,1	ND	33,8
SFA	7,8 ^b	8,8 ^b	12,8 ^b	ND	1,5 ^b
<i>Reestenosis binaria en stent</i>					
SC	31,7	ND	52,4	38,8	30,8
DES	3,9	ND	9 ^b	3,6 ^b	0 ^b
Eventos cardíacos					
<i>IAM</i>					
SC	1,25	5	6,9	4,3	1,2
SFA	0	4	1,9	1,5	2,2
<i>Muerte</i>					
SC	1,25	4	6,9	4,4	0
SFA	1,25	5	0	2,9	0
<i>RLD</i>					
SC	31,3	30	34,5	30	8,4
SFA	7,3 ^b	6 ^b	13 ^b	5,9 ^b	3,3
<i>RVT</i>					
SC	ND	ND	41,4	34,3	13,3
SFA	ND	ND	14,8 ^b	14,7 ^b	3,3 ^b
<i>MACE</i>					
SC	36,3	35,8	41,4	40	8,4
SFA	11,3 ^b	14,7	14,8 ^b	22,1	3,3

BX-V: stent convencional Bx Velocity; D: diámetro; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; IGP: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; MACE: eventos adversos cardíacos mayores; ND: no disponible; OTC: oclusión total crónica; PLT: pérdida luminal tardía; RLD: revascularización de la lesión diana; SBT: stent bioactivo de titanio; SC: stent convencional; SES: stent liberador de sirolimus; SFA: stent farmacológico.

Los datos expresan % o media ± desviación estándar.

^a Pacientes (stent) y lesiones analizadas.

^b p < 0,05.

Unidos), en pacientes diabéticos²³, los porcentajes de reestenosis fueron del 6,9 y el 5,8% respectivamente, con lo que el 8,4% del SBT no es una comparación muy desfavorable. Aunque estos datos son interesantes, se derivan de comparaciones indirectas y, por ello, hay que interpretarlos con esa limitación.

Limitaciones del estudio

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. Las lesiones eran de riesgo de reestenosis intermedio,

con lo que seguramente las diferencias habrían sido mayores de haber incluido lesiones con mayor riesgo de reestenosis. Los resultados con el SBT en nuestro trabajo se comparan favorablemente con otros stents convencionales de otros estudios de similar diseño para pacientes con DM. Aunque estas comparaciones indirectas hay que tomarlas con la debida cautela, la PLT del SBT medida en nuestro estudio es muy similar a la medida en otro estudio de SBT en DM. Los resultados en el subanálisis del grupo insulín dependiente deben ser vistos como orientativos, ya que tienen las limitaciones de los análisis *post-hoc*.

Otra limitación es la posible diferencia en el tiempo de doble antiagregación, pero esto no afecta a la RLD y seguramente queda

diluida en los pacientes con síndrome coronario agudo, en quienes los cardiólogos generales suelen mantenerla 6 meses. Además, no había diferencias en otras lesiones aparte de las del vaso tratado.

CONCLUSIONES

El SLE se mostró superior al SBT en pacientes diabéticos incluso con lesiones de riesgo intermedio, con menos PLT, menor RVT y menos MACE, diferencia particularmente marcada en pacientes con DM insulino dependiente. Los resultados favorables del SBT en las comparaciones con otros *stents* convencionales o con el SLE en síndrome coronario agudo no son extrapolables a la población diabética, para la que es recomendable siempre que sea posible el implante de SFA de nueva generación.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha recibido una beca de la Asociación Sociedad Extremeña de Cardiología.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

ANEXO. MIEMBROS DEL GRUPO DE ESTUDIO TITANIC XV

Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz	Reyes González-Fernandez, Ginés Martínez-Cáceres, José R. López-Mínguez, Juan M. Nogales-Asensio, Luis J. Doncel-Vecino, Antonio Merchán-Herrera
Hospital Universitario General. Valencia	Francisco Pomar-Domingo
Hospital Puerto Real. Cádiz	Pedro Martínez-Romero
Hospital Puerta de Hierro. Madrid	José A. Fernández-Díaz
Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia	Raúl Valdesuso-Aguilar
Hospital Virgen de la Salud. Toledo	José Moreu-Burgos
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva	José Díaz-Fernández
Heart Center, Satakunta. Pori, Finlandia	Pasi Karjalainen

BIBLIOGRAFÍA

- Holmes Jr DR, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Moliterno DJ, Patti G, Grines CL. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:95-109.
- Sambola A, Ferreira-Gonzalez I, Angel J, Alfonso F, Maristany J, Rodriguez O, et al. Therapeutic strategies after coronary stenting in chronically anticoagulated patients: the MUSICA study. *Heart*. 2009;95:1483-8.
- Ferreiro JL, Roura G, Gómez-Hospital JA, Cequier A. Antiagregación oral en el intervencionismo coronario percutáneo: fármacos disponibles y duración de la terapia oral. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13B:16-23.
- Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1331.
- Baumgart D, Klauss V, Baer F, Hartmann F, Drexler H, Motz W, et al. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the

- effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1627-34.
- Maresta A, Varani E, Balducci M, Varbella F, Lettieri C, Uguccioni L, et al. Comparison of effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with diabetes mellitus (from the Italian Multicenter Randomized DESSERT Study). *Am J Cardiol*. 2008;101:1560-6.
- Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (Sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation*. 2004;109:2273-8.
- Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112:2175-83.
- Chan C, Zambahari R, Kaul U, Lau CP, Whitworth H, Cohen S, et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting versus bare metal stents in the treatment of diabetic patients with native coronary artery lesions: the DECODE study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:591-600.
- Moschovitis A, Simon R, Seidenstucker A, Klauss V, Baylacher M, Luscher TF, et al. Randomised comparison of titanium-nitride-oxide coated stents with bare metal stents: five year follow-up of the TiNOX trial. *EuroIntervention*. 2010;6:63-8.
- Windecker S, Simon R, Lins M, Klauss V, Eberli FR, Roffi 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;111:2617-22.
- Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemela M, Kervinen K, Makikallio T, Pietila 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. *Ann Med*. 2009;41:599-607.
- Karjalainen PP, Niemela M, Airaksinen JK, Nammas W. 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;8:306-15.
- Valdes Chavarri MV, Bethencourt A, Pinar E, Gomez A, Portales JF, Pomar F, et al. Titanium-nitride-oxide-coated stents multicenter registry in diabetic patients: the TIBET registry. *Heart Vessels*. 2012;27:151-8.
- Ellis SG, Popma JJ, Lasala JM, Koglin JJ, Cox DA, Hermiller J, et al. Relationship between angiographic late loss and target lesion revascularization after coronary stent implantation: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1193-200.
- Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Lavasani F, Allen Maycock CA, Bair TL, et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2003;146:351-8.
- Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA*. 2001;286:1195-200.
- Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873-91.
- Bangalore S, Kumar S, Fusano M, Amoroso N, Kirtane A, Byrne RA, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 227,844 patient years of follow-up from randomized trials. *BMJ*. 2012;345:e5170.
- Lopez-Minguez JR, Nogales JM, Gonzalez R, Palanco C, Doncel J, Vaello A, et al. Abciximab offers greater benefits to insulin-dependent diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Cardiovasc Revasc Med*. 2007;8:175-82.
- Jimenez-Quevedo P, Sabate M, Angiolillo DJ, Costa MA, Alfonso F, Gomez-Hospital JA, et al. Vascular effects of sirolimus-eluting versus bare-metal stents in diabetic patients: three-dimensional ultrasound results of the Diabetes and Sirolimus-Eluting Stent (DIABETES) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2172-9.
- Jensen LO, Maeng M, Mintz GS, Christiansen EH, Hansen KN, Galloe A, et al. Serial intravascular ultrasound analysis of peri-stent remodeling and proximal and distal edge effects after sirolimus-eluting or paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;103:1083-8.
- Kirtane AJ, Patel R, O'Shaughnessy C, Overlie P, McLaurin B, Solomon S, et al. Clinical and angiographic outcomes in diabetics from the ENDEAVOR IV trial: randomized comparison of zotarolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:967-76.