

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

TITULO:

**REGISTRO FIREHAWK INC: EXPERIENCIA CON EL USO DE UN NUEVO STENT
LIBERADOR DE BAJA DOSIS DE SIROLIMUS CON RANURA ABLUMINAL Y
POLIMERO BIODEGRADABLE EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ.**

P R E S E N T A:

DR. GUILLERMO MIGUEL DUEÑAS PÉREZ.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ.

DIRECTOR DE TESIS:

DR. EDUARDO AGUSTIN ARIAS SANCHEZ.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos.

El concluir mi subespecialidad de cardiología clínica en el Instituto es motivo de mucho agradecimiento y alegría, un logro que no lo hubiera logrado con el apoyo de todas las personas que me brindaron su amor y su cariño.

En primer lugar quiero agradecer a mis queridos padres, ambos desde su perspectiva de vida me brindaron la oportunidad de lograr este mi sueño ahora concluido. Gracias Coco por tu amor incondicional e incansable y gracias Padre por tu amistad e impulso en seguir adelante.

A mi esposa Natalie por su amor y apoyo en todos los momentos críticos y de decisión, sin duda mi amor romper nuestra zona de confort ha valido la pena.

A mi hermano Esteban por tu su apoyo y cariño

A mis maestro en el instituto, en especial a mi tutor de tesis el Dr. Arias, mi vocal el Dr. Cosío y a todos los que hicieron esto profesionalmente posible.

Por último y cerrando con fuerza, a Dios nuestro Padre que sin el en cada momento no se hubiera logrado.

Guillermo.

INDICE

I.Abreviaturas.....	5
II.Introducción.....	6
II.Marco teórico.....	7
III. Planteamiento del problema.....	17
IV.Justificación.....	17
V.Objetivos.....	17
VI.Hipótesis.....	18
VII.Material y métodos.....	18
VII.I Diseño de investigación.....	18
VII.II Población y muestra.....	18
VII.III Criterios de inclusión.....	18
VII.IV Procedimientos.....	18
VIII.Variables.....	19
IX.Análisis estadístico.....	21
X.Resultados.....	21
XI.Discusión.....	25
XII.Conclusiones.....	26
XIII.Referencias.....	28

I. ABREVIATURAS

- ICP: Intervención coronaria percutánea.
- ACB: Angioplastia Con balón.
- ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea.
- CRVC: Cirugía de Revascularización Coronaria.
- EAC: Enfermedad Arterial Coronaria.
- IM: Infarto al miocardio.
- SLF: Stent Liberadores de Fármaco.
- SM: Stent Metálicos
- ECLF: Endoprótesis Coronarias Liberadores de Fármaco.
- ECLF-PB: Endoprótesis Coronarias Liberadores de Fármaco con Polímero Biodegradable.
- ECM: Endoprótesis Coronaria Metálica.
- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados.
- RES: Reestenosis de stent.
- TS: Trombosis del stent.
- TLF: Fallo en la lesión objetivo.
- PLLA: Ácido poli-L-láctico.
- SICA: Síndromes isquémicos coronarios agudos.
- DAPT: Doble antiagregación plaquetaria.
- ESC: European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología).
- ACC: American College of Cardiology (Colegio Americano de Cardiología).
- AHA: American Heart Association (Sociedad Americana del Corazón).
- FDA: Federación de Drogas y Alimentos.
- ND: No disponible..
- ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva
- FEVI: Fracción de eyección.

II. Introducción.

La Enfermedad Arterial Coronaria es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, por lo que su tratamiento integral, que incluye como terapia principal a la Intervención Coronaria Percutánea es el tema central de nuestro proyecto de tesis.

La intervención coronaria percutánea (ICP) es el tratamiento de elección en la mayoría de los síndromes coronarios agudos ocasionados por EAC. En Norte América se realizan más de 600 mil ICP anuales siendo el principal método de revascularización, superando a la cirugía de revascularización coronaria (CRVC).(1)

En los años recientes la casuística de a ICP se ha ralentizado, tanto por la el control de factor de riesgo así como la instrucción de nuevos stent liberadores de fármacos (SLF) de mayor calidad que logran disminuir la reestenosisintrastent. (2).

II. Marco teórico.

II.I Antecedentes

La Angioplastia con Balón (AB) o también llamada Angioplastia coronaria trasluminal percutánea (ACTP), fue realizada por primera vez por Andreas Gruentzig en 1977. Con un uso inicial de esta técnica bastante discreto menor al 10% de todos los casos de EAC, sin embargo en las últimas tres décadas el uso de esta técnica ha aumentado espectacularmente. (3). Sin embargo aunque la AB puede alcanzar transitoriamente mayor diámetro luminal mediante la extrusión de la placa, la retracción elástica oblitera rápidamente esta ganancia. Pueden obtenerse cambios plásticos, más duraderos, con la disección de la placa, pero este mecanismo implica posibles riesgos de oclusión aguda del vaso. La denudación de la íntima inducida por el balón y el desgarro de la media exponían la matriz subendotelial al flujo sanguíneo, lo cual fomentaba la agregación plaquetaria y la trombosis en la fase aguda y un remodelado vascular negativo crónico (retracción tardía), así como una hiperplasia de la neointima. La ganancia inicial insuficiente y la reestenosis llevaban a la pérdida casi completa del beneficio clínico en un 30-40% de los pacientes en los primeros 6-9 meses. Estas limitaciones requerían nuevos avances tecnológicos, avances que culminaron con el desarrollo de los stents arteriales coronarios.

Los Stent coronarios se han convertido en la forma predominante de ICP, se colocan en más de 90% de las mismas. Funcionan como andamios para colgajos de disecciones arteriales y reducen de ese modo la incidencia de cierre vascular y la necesidad de CRVC urgente. También reducen la incidencia de estenosis al reducir el retroceso arterial tras la angioplastia con balón. Se introdujeron varias endoprótesis coronarias de segunda generación entre 1997 y 2003, que tiene diferencia respecto a las primeras (stent metálicos) en la composición, ya que los de segunda generación están fabricados con cobalto, cromo o metales laminados en lugar de acero inoxidable,

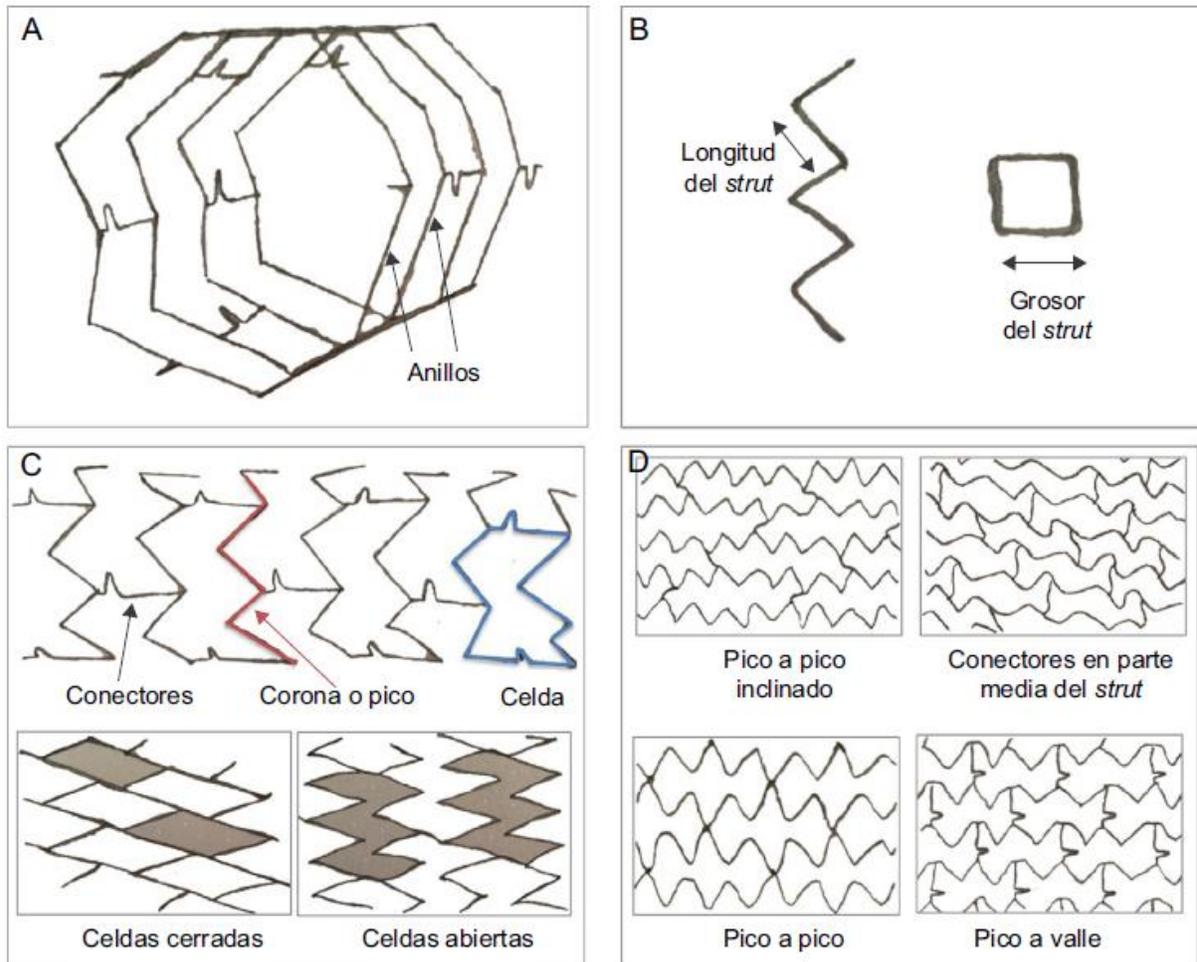
así mismo su diseño de los puntuales, la longitud, el sistema de colocación, despliegue y cobertura, mejoraron su efectividad. (3) (4)

Diseño y estructura de las endoprótesis coronarias.

Los stents coronarios se desarrollaron para evitar la retracción arterial y la reestenosis después de una dilatación con balón. Como ya lo comentamos se clasifican en 3 grandes familias: stents metálicos (SM), stents farmacoactivos (SFA) y armazones vasculares bioabsorbibles (AB).

El SM ideal debería tener buenas flexibilidad y aplicabilidad, baja trombogenicidad, una fuerza radial intensa, buena radiopacidad en la fluoroscopia y buena biocompatibilidad, con objeto de asegurar unas tasas bajas de hiperplasia de la neointima y de trombosis del stent durante el seguimiento a largo plazo (figura 1). Las aleaciones de platino-cobalto, cobalto-cromo y otras han reemplazado en gran parte al acero inoxidable, pues ofrecen resistencia y visibilidad suficientes con struts más finos.

Un SLF tiene una estructura más compleja, en general con una cubierta de polímero que contiene un fármaco antiproliferativo alrededor de los struts del stent. El polímero puede ser duradero o bioabsorbible, y algunos stents recientes liberan el fármaco directamente. Un AB es una plataforma hecha de material bioabsorbible, magnesio o ácido poli-L-láctico (PLLA), recubierto de un polímero y un fármaco antiproliferativo.



Endoprótesis coronarias metálicas.

Es importante resaltar que aunque los Stents Metálicos (SM) reducen la incidencia e reestenosis angiográfica y clínica comparada con únicamente la angioplastia con balón, la reestenosis se produce hasta en un 30% (por angiografía) y reestenosis clínica manifestado como angina hasta un 15%, todo esto en el primer año. (5)

Los Stents liberadores de fármacos se diseñaron a principios de siglo XXI con la finalidad de liberar un fármaco de forma sostenida en la zona vascular de lesión. Los tres componentes de los SLF son; endoprótesis con balón expandible, revestimiento de polímero duradero o reabsorbible, y el producto farmacológico empleado para disminuir la hiperplasia de la íntima. Los SLF han demostrado su utilidad en lesiones con

diámetro 2.5 a 2.5 mm y longitudes de 15 a 30 mm, incluso en lesiones mayores de 30 mm. (6)

Por otro lado el riesgo de trombosis tardía o muy tardía del stent, tiene relación con la disfunción endotelial y con la respuesta a cicatrización anormal de la pared vascular, atribuible al polímero resistente utilizado en los stents. Algunos estudios con nuevo polímeros muestran reducción del riesgo de trombosis del stent comparados con los Stents metálicos (3) (6-7)

Las Endoprótesis Coronarias Liberadores de Fármaco (ECLF) con liberación controlada de agentes antiproliferativos reducen de forma consistente la necesidad de nueva revascularización, comparado con endoprótesis coronarias metálicas (ECM). Sin embargo, los primeros estudios con ECLF (Paclitaxel y sirolimus) comparados con ECM demostraron riesgo similar en muerte por cualquier causa e infarto agudo al miocardio y los ECLF con mayor tasa de trombosis del stent al primer año. La nueva generación de ECLF de Polímero Biodegradable (ECLF-PB) fueron diseñados para eliminar el potencial de efectos adversos largo plazo de las endoprótesis coronarias con polímero permanente, incluidos las trombosis del stent.

Las ECLF tiene tres componentes: Plataforma metálica, recubrimiento de polímero y agente farmacológico antiproliferativo. (3)

Plataforma Metálica del Stent.

La plataformas disponibles están fabricadas de acero inoxidable, cromo – cobalto o cromo platino. Como cobalto permite mejorar la resistencia radial y mayor radiopacidad en comparación con el acero inoxidable, permite la ingeniería de puntas más delgadas mejorando la capacidad de entrega. Las plataformas hechas con puntales más delgados pueden resultar en menos lesiones arteriales y reducir porcentaje de reestenosis con menor trombogenicidad. Las aleaciones de platino – cromo son usadas en con la intención mejorar resistencia radial y confortabilidad.(3)

Recubrimiento de Polímero.

Los recubrimientos de polímero se aplican en la superficie del stent y sirven como portadores de medicamentos permitiendo la liberación controlada de fármacos anti proliferativos. El progreso en la tecnología de polímeros se ha dirigido a disminuir las reacciones inflamatorias locales y la trombosis al mejorar la biocompatibilidad del polímero. Las ECLF con revestimiento de polímero duradero fueron aprobadas por la FDA y utilizadas durante largo tiempo, sin embargo las nuevas plataformas de para los stents liberadores de fármaco tienen polímeros que se biodegradan después de la elución del fármaco, lo cual resulta en una superficie similar a la del stent de metal desnudo. (3)

Agentes antiproliferativos.

Agentes antiproliferativos que se utilizan para las plataformas de stents liberadores de fármacos son moléculas altamente lipofílicas que se distribuyen en la pared arterial y ejerce un efecto inmunosupresor (inhibidores de rapamicina) o efectos antiproliferativos (paclitaxel) sobre células del músculo liso vascular. (3)

Endoprótesis Coronarias Liberador de Fármaco aprobados por la FDA.

Stents de primera generación liberados sirolimus o paclitaxel tienen plataformas de acero inoxidable, mientras que stents de nueva generación de plataformas con cromo-cobalto o platino-cromo, liberan everolimus o zotarolimus, con grosor de punta más fino y revestimiento de polímero mayor biocompatibilidad y de mayor duración (10)

Tras la identificación de que la hiperplasia de la neointima era el principal factor determinante de la RES, la respuesta lógica fue la aplicación de fármacos antiproliferativos. Posteriormente, además de actuar como un armazón vascular permanente, los stents evolucionaron rápidamente para pasar a ser plataformas eficientes de liberación local de fármacos. En 1999, Sousa implantó en Brasil el primer

SFA, lo que inició un gran cambio de paradigma revolucionario en la historia de la cardiología intervencionista. (11)

Endoprótesis coronarias liberadores de fármaco de Primera generación.

El sirolimus y el paclitaxel fueron los 2 fármacos antiproliferativos utilizados inicialmente en los SLF de primera generación: respectivamente, CYPHER (Cordis, Milpitas, California, Estados Unidos) y TAXUS (Boston Scientific; Marlborough, Massachusetts, Estados Unidos). Ambos eran de acero inoxidable, tenían un grosor de los struts > 130 mm y se han evaluado en numerosos ensayos controlados y aleatorizados (ECA), que han mostrado una reducción significativa de la RES, la pérdida de luz tardía y la tasa de revascularización de la lesión/vaso diana en comparación con los SM (12, 13, 14). El entusiasmo inicial se vio alterado en 2006 cuando Camenzind publicó un metaanálisis que indicaba un aumento del riesgo de muerte e infarto de miocardio (IM) relacionado con la trombosis del stent (TS) tardía y muy tardía, (15) relacionada posiblemente con un retraso de la endotelización secundario a la liberación del fármaco antiproliferativo y una reacción de hipersensibilidad contra el recubrimiento de polímero. La TS muy tardía, aunque actualmente se acepta que es una posible complicación de los SLF de primera generación, es una entidad muy poco frecuente, y numerosos metaanálisis y registros han aportado datos tranquilizadores respecto al uso de estos dispositivos (16).

Endoprótesis coronarias liberadores de fármaco de segunda generación.

En los ECLF de segunda generación, la plataforma se sustituyó por aleaciones metálicas (es decir, cobalto-cromo o platino cromo), lo que permitió una reducción del grosor de los struts y una mayor flexibilidad (tabla 2). Los polímeros se hicieron de nuevas moléculas más biocompatibles, como zotarolimus, everolimus y novolimus (los fármacos de la familia limus), con una liberación del fármaco más rápida y, por lo tanto, una cobertura endotelial más temprana.

La seguridad y la eficacia de los SLF de segunda generación se han evaluado en numerosos ECA, que han mostrado reducciones significativas de las tasas de IM, revascularización de la lesión diana y TS en comparación con los SLF de primera generación (17–19). Como consecuencia de estos avances clínicos, los SLF de segunda generación han pasado a ser los más ampliamente utilizados en todo el mundo, y actualmente se acepta su uso como tratamiento percutáneo de elección para la EAC, tras haber sustituido por completo a los SM y los SLF de primera generación (tabla 1) (20). Sin embargo, a pesar de los importantes perfeccionamientos técnicos, sigue habiendo motivos de preocupación respecto a su seguridad a largo plazo. La TS tardía y muy tardía se redujo, con una incidencia inferior al 1% a 5 años, lo cual es inferior a la que se producía con los SM, pero continúa siendo motivo de preocupación, dado que conlleva la necesidad de DAPT durante 1 año e incluso más (21,22). La persistencia de eventos tardíos y el intento de reducir al mínimo la duración y la intensidad del DAPT han impulsado el desarrollo de los dispositivos de tercera generación.

Endoprótesis coronarias liberadores de fármaco sin polímero.

La cubierta de polímero interviene en la patogenia del fallo del stent a largo plazo, al desencadenar un posible estímulo inflamatorio crónico causante de un retraso en el recubrimiento endotelial y TS. Así pues, se ha desarrollado una nueva estrategia para eliminar las complicaciones que se producen como consecuencia del polímero que ha conducido a los SLF sin polímero, que teóricamente pueden evitar estos efectos negativos a largo plazo, con lo que se reduce la tasa de TS y permite un DAPT más breve.

Sin embargo, dado que el polímero no solo actúa como portador del fármaco, sino que también modula su liberación, el desarrollo de los SLF sin polímero requería una nueva tecnología para mantener sin un vehículo de polímero la suficiente concentración del fármaco antiproliferativo con el paso del tiempo (tabla 2). Por consiguiente, se modificó la superficie metálica del stent para que fuera porosa (poros de 5-15 nm) y se cargó el fármaco antiproliferativo directamente en esos poros durante el proceso de fabricación

del SLF. Sin embargo, la liberación del fármaco era difícil de controlar y en algunos ECA pequeños, aunque se demostró la no inferioridad, no se documentó una mejora de los resultados clínicos en comparación con los SLFA de segunda generación (23). Otros stents de tercera generación parecen alcanzar el mismo objetivo con pequeñas manchas de polímero biodegradable en la superficie abluminal del stent (SYNERGY).

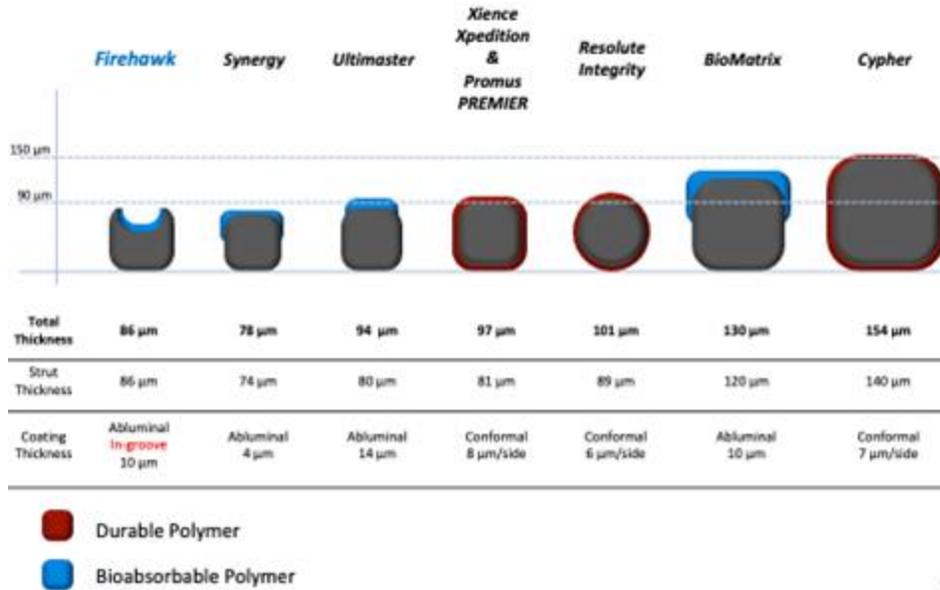
Endoprótesis coronarias liberadores de fármaco con polímeros biodegradables.

Los ECLF- PB recubiertos de polímeros biodegradables pueden aportar las ventajas de un SLF convencional en la fase inicial y comportarse como un SM en fases posteriores. La degradación del polímero bioabsorbible se produce simultáneamente a la liberación controlada del fármaco antiproliferativo en la fase inicial tras el implante. Tras la liberación completa del fármaco y la degradación del polímero, en la arteria coronaria solo queda la plataforma metálica (tabla 2). Actualmente se usan varios polímeros bioabsorbibles que difieren en su biocompatibilidad, el tiempo de degradación y su distinta repercusión en la función endotelial, el crecimiento de las células de músculo liso y la trombogenicidad. (24,25)

A pesar de las ventajas teóricas y de los resultados iniciales alentadores, que muestran menores tasas de TS muy tardía que los SLF de primera generación y no inferioridad en eficacia y seguridad en comparación con los SLF de segunda generación, son necesarios resultados a largo plazo.

(26,27)

Stent Strut & Coating Thickness

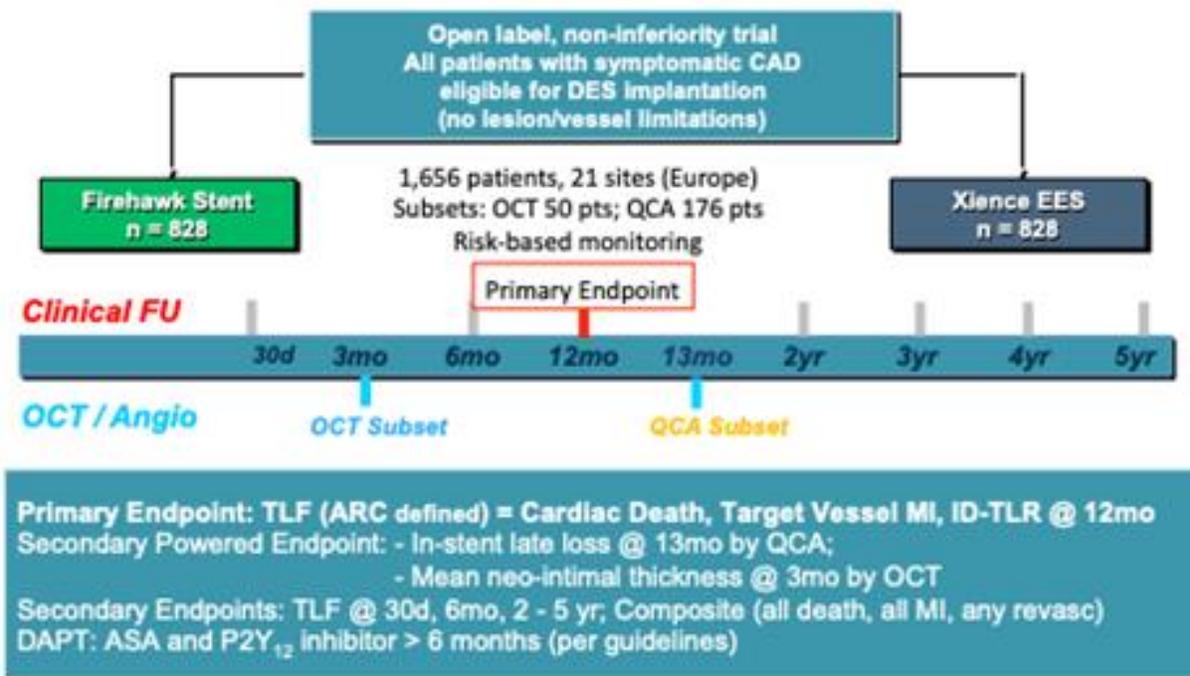


El FIREHAWK es un stent liberador de fármacos con un revestimiento de polímero que contiene sirolimus totalmente biodegradable, localizados en ranuras abluminales empotradas en la superficie del stent. En el Estudio clínico aleatorizado TARGET ALL Comers se investigó los resultados clínicos con el objetivo de comparar el comportamiento de la endoprótesis Firehawk liberadores de sirolimus con polímero biodegradable de baja dosis versus la endoprótesis de polímero duradero XIENCE en una población de todos los interesados.

Los metodología del estudio fue diseñada como un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad realizado en 21 centros en diez países europeos. Con pacientes que presentaba enfermedad coronaria sintomática o asintomática y pruebas de isquemia miocárdica que indicaban la intervención coronaria percutánea. Fueron aleatorizadas 1: 1 para someterse a

Implantación de un FIREHAWK o XIENCE. El punto final primario fue el fracaso de la lesión objetivo (TLF) a los 12 meses, un compuesto de muerte, infarto de miocardio del vaso diana o revascularización de la lesión diana inducida por isquemia. La tasa de evento de control para se asumió que XIENCE era de 7%, el margen de no inferioridad era de 3.5% y el análisis primario estaba en la intención de tratar población.

Clinical Trial Design: TARGET ALL COMERS



Los resultados del estudio fueron los siguientes: de el 17 de diciembre de 2015 hasta el 14 de octubre de 2016, se reclutaron 1653 pacientes los cuales fueron asignados aleatoriamente a la implantación del FIREHAWK (n = 823) o XIENCE (n = 830). 65 pacientes en el grupo FIREHAWK y 66 en el grupo XIENCE tuvieron inconsistencia de datos o seguimiento y fueron excluidos de los análisis. A los 12 meses, se produjo un fallo en la lesión diana en 46 (6,1%) de 758 pacientes en el grupo FIREHAWK y en 45 (5 · 9%) de 764 pacientes en el grupo XIENCE (diferencia 0 · 2%, 90% IC -1·9 a 2 ·2, con un P de on inferioridad = 0.004, IC 95% -2.2 a 2.6, con una P de superioridad = 0.88). No hubo diferencias en la isquemia revascularización o tasas de trombosis del stent a los 12 meses. 176 pacientes fueron incluidos en el subestudioangiográfico, en la que la pérdida tardía fue de no inferioridad = 0 · 024).

Primary Endpoint Analysis: Target Lesion Failure (TLF) - ITT

Primary Endpoint	Firehawk (N = 823 Patients)	Xience (N = 830 Patients)	Difference (90% CI)	One Sided 95% Upper Confidence Boundary	Non- inferiority Margin	P-value for Non- inferiority
TLF at 365 days	6.1% (46/758)	5.9% (45/764)	0.2% (-1.9%,2.2%)	2.2%	3.5%	0.004



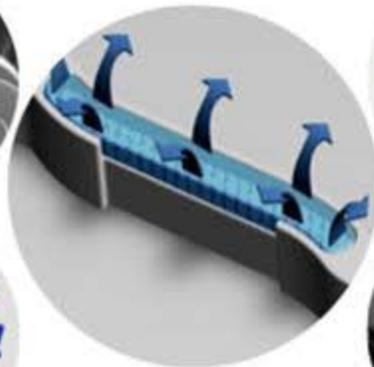
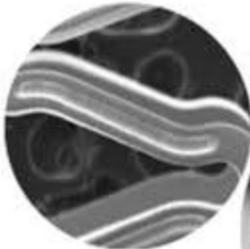
Primary non-inferiority endpoint met

Por lo que a manera de conclusión y en términos generales una amplia población de pacientes que requieren implante de stent para la isquemia miocárdica, el FIREHAWK no fue inferior al XIENCE según se evaluó con el punto final primario del fracaso de la lesión en el objetivo en 12 meses y pérdida de lumen tardía en el stent a los 13 meses. El FIREHAWK es un stent alternativo seguro y efectivo para tratar Pacientes con enfermedad coronaria isquémica en la práctica clínica.

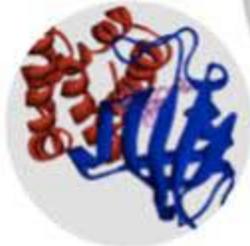
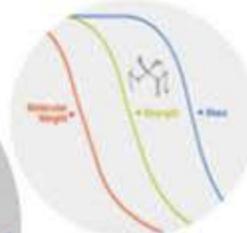
Firehawk Key Components



Co-Cr strut with abluminal grooves



Fully bioresorbable D,L-PLA polymer



Lowest drug dosage
(Sirolimus)

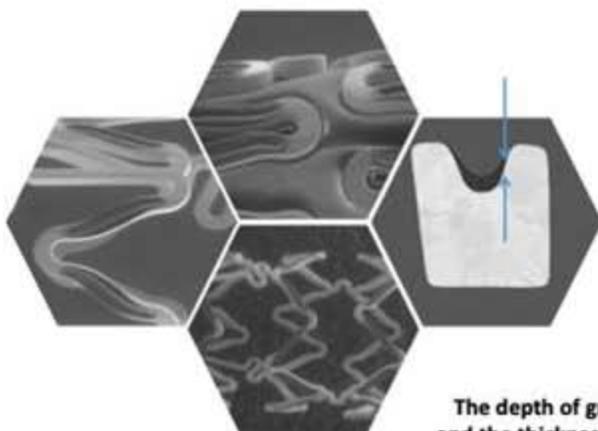


Patented in-groove
coating technology

Target Eluting Technology



The grooves designed on the outer surface of the stent allows targeting release of the drug to coronary vessel wall



The depth of groove is about 1/3 of the strut, and the thickness of coating stored in the groove is about 10 microns

III Planteamiento del problema

Ante la necesidad de ofrecer mejores opciones en ECLF con PB, el registro y experiencia en la colocación de stent que cumplan estas características como el stentFirehawk, nos dan la pauta para tomar decisión basa en la evidencia de nuestra población Mexican.Hasta el momento, ningún trabajo ha estudiado el uso y resultados de stentFirehawk, que es ECLF- PB recubiertos de polímeros biodegradable, que pueden aportar las ventajas de un SLF convencional en la fase inicial y comportarse como un SM en fases posteriores. Por lo que conocer el resultado de la estenosis residual de la lesión diana intervenida a los doce meses, así como los objetivos secundarios será determinante en la descripción y análisis de nuestro registro.

IV. Justificación

Hasta la fecha, existen un número limitado de ensayos clínicos y estudios en nuestro país acerca de la experiencia de uso con nuevos stent de polímero biodegradable, de forma paralela también hay información limitada sobre el uso de StentFirehawk fuera de los estudio originales.

Es necesario definir cuál es la magnitud del uso de endoprótesis coronarias para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, y cuáles son los resultados en nuestra población de pacientes para que puedan plantearse científicamente la recomendación basa en la evidencia del uso de esta endoprótesis con polímero biodegradable.

V. Objetivos

Objetivo general:

Describir la experiencia con el StentFirehawk liberador de fármaco con polímero biodegradable en pacientes del el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” que se les realizó intervención coronaria percutánea.

Objetivos específicos:

- Determinar el éxito del StentFirehawk definido como, logro de <30% de estenosis residual de la lesión diana (TLF) en pacientes del el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” que se les realizó intervención coronaria percutánea.
- Determinar la Incidencia de eventos adversos (muerte, muerte cardiovascular, trombosis del stent y TLR) en pacientes del el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” que se les realizó intervención coronaria percutánea.

V. Hipótesis

H1: El análisis de nuestro registro del uso de ECLF con PB Firehawk tendrá un comportamiento en los desenlaces primarios de estenosis lesión diana similares a los registros internacionales originales. Alto éxito del dispositivo y baja incidencia de eventos adversos.

H0: No conocemos el comportamiento de los StentFirehawk en nuestra población respecto a la TLF así como el desenlace primario compuesto cardiovascular. La posibilidad de fracaso en la estenosis de lesiones diana intervenidas así como complicaciones cardiovasculares compuesta e incidencia de eventos adversos es alta en las nuevas endoprótesis coronarias.

VI. Material y métodos.

VI.I Diseño de investigación

Se trata de un estudio unicéntrico, retrospectivo, retrolectivo de pacientes con enfermedad arterial coronaria aguda o crónica que guiados por isquemia o indicación clínica de revascularización fueron intervenidos con el StentFirehawk en el laboratorio de Hemodinámica del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

VI.II Población y muestra

La endoprótesis coronaria Firehawk se encuentra disponible en México desde 2017. Se analizó a la población del el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, que se les colocó stent de junio 2017 a octubre del 2018 en total fueron 1050 stents de todas las marcas y 197 pacientes del total, fueron intervenidos con stentFirehawk. Las intervenciones coronarias percutáneas se realizaron por residentes de

cardiologías intervencionista así como por 6 médicos adjuntos al departamento los cuales seleccionaron las diferentes endoprótesis coronarias utilizadas.

VI.III Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad que fueron programados por indicación clínica justificada (enfermedad coronaria con indicación de revascularización) del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” entre junio del 2017 y octubre del 2018. Se excluyeron los pacientes que no fueron intervenidos con stent Firehawk.

VI.IV Procedimientos

El Stent Firehawk es una endoprotesis expandible, que cuenta con plataforma de de cromo cobalto L605 con un grosor de puntal de 86 μm y un área de celdas de 4.73 mm^2 para el stent de 3.5 mm. Empotrado en surcos abluminales contienen un ácido D, L-poliláctico biodegradable con un grosor de 10 μm de espesor, que proporciona liberación controlada del fármaco antiproliferativo sirolimus. La densidad del fármaco sirolimus es 0.3 $\mu\text{g} / \text{mm}^2$, con liberación del 90% en 90 días. El polímero se biodegrada dentro de de 6 a 9 meses, dejando solo el stent metálico como permanente. El stent se monta en un intercambio rápido.

VII. Variables

NOMBRE	TIPO DE ESCALA VARIABLE	DE ESCALA	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICION
---------------	--------------------------------	------------------	-------------------------------	---------------------------

Género	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino o femenino	MEDICION
Edad	Cuantitativa	Continua intervalo	Edad cumplida momento de selección muestra	al de la la

DM2	Cualitativa	Nominal	Diagnostico comentado en expediente clínico	mg/dl el
HAS	Cualitativa	Nominal	Diagnostico comentado en expediente clínico	mmHg el
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico comentado en expediente clínico	mg/dl el
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal	Antecedente comentado en expediente clínico	Índice el tabáquico
FEVI	Cuantitativa	Continua intervalo	Antecedente comentado en expediente clínico	% FEVI. el
IAM Previo	Cualitativa	Nominal	Antecedente comentado en expediente clínico	Criterio el diagnostico.
Cardiopatía isquémica revascularizable	Cuantitativa	Nominal	Antecedente comentado en expediente clínico	Criterio el diagnostico.

VIII. Análisis estadístico.

Se realizó análisis estadístico descriptivo de las características basales de los pacientes y para el cálculo de las medianas de los rangos de tiempo. Las diferencias en tasa de mortalidad, como variables con distribución no normal, fueron analizadas con la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis. Un valor de p menor de 0.05 se consideró significativo. Los datos se analizaron utilizando SPSS 21.

IX. Resultados.

Se analizaron un total 197 paciente los cuales tenían una edad media de 61 años, el 78% eran hombres, el 27.9% tenían hábito tabáquico. Las principales enfermedades crónico degenerativas concomitantes consignadas como factores de riesgo cardiovascular fueron las siguientes, diabetes mellitus el 41%, hipertensión arterial 61%, hipercolesterolemia 53%, antecedente de IM 35%, enfermedad renal previa el 5.5% y pacientes con disfunción miocárdica del ventrículo izquierdo con una FEVI menor 30% fueron el 12.6%.

Tabla 1: Características basales consignadas previamente:

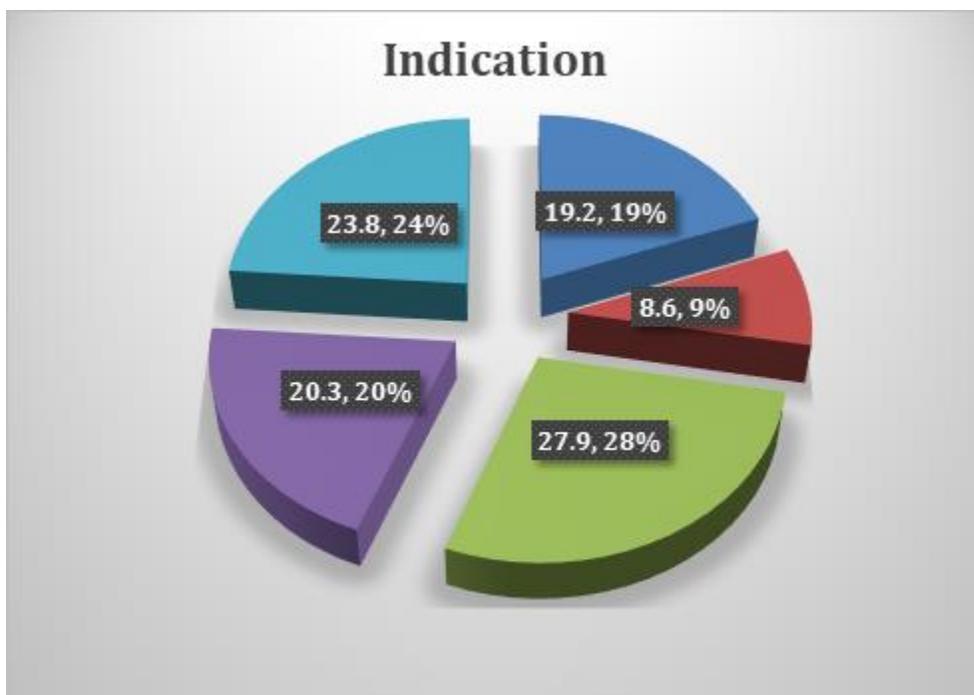
Edad (años)	61.8±10.3
Mujeres	78.6% (155)
Fumadores	27.9 %(55)
Diabetes mellitus	41.6% (82)
Hipertensión arterial.	61.4% (120)
Hipercolesterolemia	53.0% (104)
IM previo.	34.5% (68)
ICP Previa.	35.5 % (70)
ERC	5.5% (11)

FEVI < 30%	12.6 % (25)
------------	-------------

Indicaciones de Angioplastia coronaria percutánea.

Respecto a la intervención coronaria percutánea realizada en nuestra población de registro, la principal causa de angioplastia coronaria fueron en conjunto los infartos agudos al miocardio con elevación del ST en un 27.9%, los Infartos agudos al miocardio sin elevación del ST representaron el 20.3%, por otro las angioplastias electivas fueron el 23.8% al igual que la cardiopatía isquémica estable que representó el 23.8% y por último el 8.9% la Angina Inestable.

Tabla 2: Indicación de Angioplastia Coronaria Percutánea.

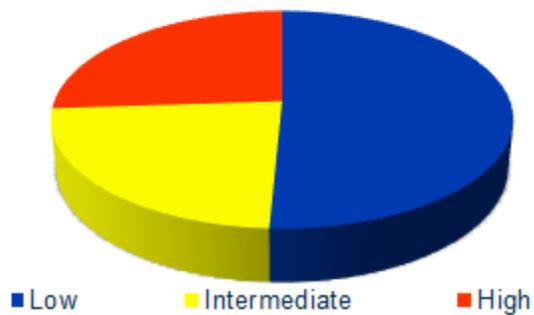


El total de las lesiones dianas intervenidas, fueron como comentamos previamente 197, de las cuales la intervención de a la descendente anterior fue 110 caso lo que representó el 55.8%, a la Coronaria derecha 43 casos sumando el 21.8%, a la circunfleja 34 intervenciones con un 17.2%, intervenciones a el tronco de la coronaria izquierda 8 caso que representó el 8% y dos casos a la svg que fue el 1%.

Tabla 3: Lesiones de las Arterias coronarias diana y complejidad.

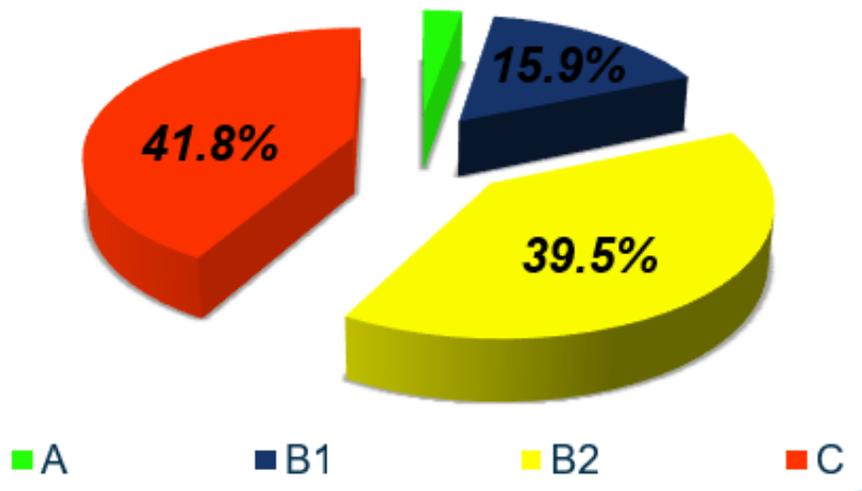
Total de lesiones diana Intervenidas.	197
DA	55.8% (110)
CD	21.8% (43)
Cx	17.2% (34)
TCI	4% (8)
SVG	1% (2)
Stent / patient ratio	1.21.

Respecto a los resultados del análisis de la escala de Syntax para consignar la complejidad de las lesiones lo resultados obtenidos fueron lo siguientes, 28.8 % Syntax alto, 24.8% SYNTAX intermedio y 54.3% syntax bajo.



Por otro lado y analizando a la lesiones coronaria diana intervenida en la clasificación de AHA ACC los resultados obtenidos fueron lo que describimos a continuación.

Clasificación de ACC/AHA.



Características del procedimiento.

Respecto a la implantación del stent se realizó según las instrucciones del fabricante y la práctica intervencionista habitual de nuestro centro.

La proporción stent paciente fue de 1.21, abordaje radial la mayoría de los casos en total el 81.2%, con técnica de predilatación en la mayoría 81.6%, el diámetro promedio del stent Firehawk fue de 3.17 mientras que la longitud promedio fue de 24.8, por otro lado se realizó post dilatación del stent en el 61.6% y ultrasonido intravascular en el 24.3% porcentaje discreto comparado con los estudios internacionales, el factor determinante fueron los recursos tomando en cuenta nuestro escenario institucional.

Tabla 4: Características de implantación del stent.

Características.	n = 197
-------------------------	----------------

Proporción de stent / paciente	1.21
Enfoque radial	81.2%
Predilatacion	81.6%
Diámetro del stent	3.17 ± 0.46
Longitud del stent	24.8 ± 8.01
Postdilatación	61.6 %
IVUS	24.3 %

XI. DISCUSIÓN.

Los resultados finales incluyeron el individuo componentes del punto final primario que fue el éxito del dispositivo implantado en la lesión diana, así como todas las causas de muerte, muerte cardiovascular, choque cardiogenico, revascularización del vaso diana, lesión diana. revascularización, infarto de miocardio periprocedimiento definido por la OMS, infarto de miocardio según lo definido por el tercer universal definición y tasas de trombosis del stent definidas por la Consorcio de Investigación Académica. Los resultados finales de nuestro registro, reportaron las siguiente evidencia:

Tabla 5: Resultados Finales.

Éxito del dispositivo (lesión diana)	97.5% (234/240)
(/ 24 Non - muerte cardiaca	0
Muerte cardiovascular	2.5% (5)

- Choque cardiogénico	100% (5)
Infarto de miocardio	1%(2)
ID - TLR	0
ST definido / probable	1% (2)

XII.CONCLUSIONES.

El Registro en México del uso del stent FIREHAWK representa el primer Experiencia en pacientes en nuestro país. Nuestros hallazgos confirman las evaluaciones clínicas realizadas en China, y representar una vía de aprobación global exitosa para una Stent liberador de drogas chino en México.

Los resultados retrospectivos son consistentes con informes anteriores, con alto éxito del dispositivo y baja incidencia de eventos adversos. Comparado con los ensayos clínicos aleatorizados el Firehawk en el que el Infarto al miocardio con elevación del ST en el ensayo TARGET fue de 1: 0% y en el TARGET AC: 1.2%, nuestra población presentó una mayor incidencia (1%) de IAMCEST que TARGET 1. Por otro lado los casos de nuestro registro fueron catalogados de alta complejidad un número considerable 28-41%.

Sin embargo el éxito inicial de la técnico en la lesión diana intervenida fue bastante satisfactorio 95% sobretodo tomando lo previamente mencionado, los casos complejos como las Oclusiones totales crónicas, lesiones de tronco de la coronaria izquierda así como el uso de aterectomía rotacional. Respecto a la trombosis del stent la cifra de nuestro registro son similares a las de otros DES. Por lo que podemos concluir que

nuestra endoprótesis coronaria utilizada de PB es amigable al momento de su implantación seguro y efectivo, sin embargo tendremos que esperar la experiencia a un año y 5 años para corroborar su efectividad a largo plazo de nuestra población descrita así como será necesario la realización de ensayos clínicos aleatorizados prospectivos comparen la efectividad con otras endoprótesis coronarias.

Bibliografía.

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:447.
2. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961.
3. Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2013;368:254-265.
4. New York University School of Medicine. *International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA)*. [Available from] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522> [NLM Identifier: NCT01471522].
5. Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, et al. Two-year clinical outcomes after paclitaxel-eluting stent or brachytherapy treatment for bare metal stent restenosis: the TAXUS V ISR trial. *Eur Heart J*. 2009;29:1625.
6. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2015;373:2038.
7. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360:1946.
8. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1482.
9. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;33:1214-1222.

10. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: Evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am CollCardiol.* 2014;63:299-307.
11. Historia. A Brief History of Coronary Artery Stents, Carlo di Mario, *Rev EspCardiol.* 2018;71(5):312–319.
12. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stent in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003;349: 1315–1323.
13. Briguori C, Airolidi F, Visconti G, et al. Novel Approaches for Preventing or Limiting Events in diabetic patients (Naples- Diabetes) trial: a randomized comparison of 3 drug-eluting stents in diabetic patients. *CircCardiovascInterv.* 2011;4:121–129.
14. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350:221–231.
15. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation.* 2007;115:1440–1455
16. Douglas PS, Brennan JM, Anstrom KJ, et al. Clinical Effectiveness of Coronary Stent in the Elderly: Results from 262,700 Medicare Patients in ACC-NCDRW. *J Am CollCardiol.* 2009;53:1629–1641.
17. Kirtane AJ, Leon MB, Ball MW, et al. The “final” 5-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial comparing a zotarolimus-eluting stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC CardiovascInterv.* 2013;6:325–333.
18. Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2010;363:136–146.
19. Von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting resolute stents versus everolimus-eluting.
20. Di Mario C, Serruys PW, Silber S, et al. Long-term outcome after Resolute zotarolimus- eluting stent implantation in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: insights from the RESOLUTE All Comers Trial and the RESOLUTE Global Clinical Trial Program. *EuroIntervention.* 2016;12:1207–1214.

21. Raber L, Magro M, Stefanini GG, et al. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation*. 2012;125:1110–1121.
22. Palmerini T, Benedetto U, Biondi G, et al. Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents Evidence From a comprehensive Network Meta-Analysis. *J Am CollCardiol*. 2015;65:2496–2507.
23. Kufner S, Sorges J, Mehilli J, et al. Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and ProbucoI-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents: 5- Year Results of the ISAR-TEST-5 Trial. *JACC CardiovascInterv*. 2016;9:784–792.
24. Barlis P, Regar E, Serruys PW, et al. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *EurHeart J*. 2010;31:165–176.
25. Gutierrez-Chico JL, Juni P, Garcia-Garcia HM, et al. Long-term tissue coverage of a biodegradable polylactide polymer-coated biolimus-eluting stent: comparative sequential assessment with optical coherence tomography until complete resorption of the polymer. *Am Heart J*. 2011;162:922–931.
26. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008;372: 1163–1173.
27. Kereiakes DJ, Meredith IT, Windecker S, et al. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial. *CircCardiovascInterv*. 2015;8:e002372.
28. Qian J, Xu B, Lansky AJ, et al. **First** report of a novel abluminal groove filled biodegradable polymer rapamycin- eluting stent in de novo coronary artery disease: Results of the first in man FIREHAWK trial. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125:970-976.
29. Gao RL, Xu B, Lansky AJ, et al. A randomised comparison of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: Clinical and angiographic follow-up of the **TARGET I trial**. *EuroIntervention*. 2013;9: 75-83.
30. Li CJ, Xu B, Guan CD, Gao RL, TARGET I Trial Investigators. **Long term** safety and efficacy of novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of coronary de novo lesions. *ZhonghuaXinXueGuan Bing ZaZhi*. 2017;45(11):940-947.

31. Xu B, Gao RL, Zhang RY, et al. Efficacy and safety of FIREHAWK abluminal groove filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stents for the treatment of long coronary lesions: Nine-month angiographic and one-year clinical results from TARGET I trial **long cohort**. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126:1026-1032.
32. Xu B, Zhao Y, Yang Y, et al. Safety and efficacy of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions: **12-Month results from the TARGET II** trial. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127:1027-1032.
33. Xu LJ, Gao Z, Song Y, et al. Safety and efficacy of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions: 5-Year results of the TARGET II trial. *ZhonghuaXinXueGuan Bing ZaZhi*. 2018;46(7): 523-528.
34. Gao Z, Zhang R, Xu B, et al. Safety and efficacy of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions: Two-year results from a prospective patient-level pooled analysis of TARGET trials. *Catheter CardiovascInterv*. 2015;85:734-743.