

Estudio Onyx ONE: una nueva opción en pacientes con alto riesgo de sangrado



Onyx ONE trial: a new option in patients at high risk of bleeding

Íñigo Lozano* y José Miguel Vegas

Servicio de Cardiología, Hospital de Cabueñes, Gijón, España

INTRODUCCIÓN

A partir de la alarma generada por el incremento del número de casos de trombosis tardía tras el implante de *stents* farmacoactivos en 2005¹, se recomendó 1 año de tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) después de dicho implante. La reducción en la tasa de esta complicación derivada de la mejoría en el diseño de los dispositivos ha permitido un acortamiento del TAPD. Las pautas más cortas de TAPD están siendo objeto de estudio²⁻⁴ (figura 1) y se ha llegado al TAPD de tan solo 1 mes con posterior suspensión de uno de los 2 fármacos. No obstante, la mayoría de los estudios con TAPD de 1 mes se han realizado en pacientes de bajo riesgo^{5,6} o se han centrado en pacientes con cardiopatía isquémica estable⁷.

Con el envejecimiento progresivo de la población, la comorbilidad y el incremento de la incidencia de fibrilación auricular, cada vez es más frecuente encontrar pacientes con alto riesgo de sangrado, cuya frecuencia se estima en un 15%⁸. En el estudio LEADERS FREE⁹, el *stent* BioFreedom con biolimus A9 (Biosensors, Suiza) sin polímero y plataforma de acero inoxidable se mostró superior a su homólogo convencional en pacientes con alto riesgo de sangrado y con TAPD con clopidogrel durante tan solo 1 mes, y desde entonces este dispositivo se situó como la referencia en este tipo de pacientes.

El *stent* Resolute Onyx de cromo-cobalto con zotarolimus y polímero permanente (Medtronic, Estados Unidos) tenía hasta la fecha datos de seguridad con 1 mes de TAPD¹⁰, pero no se disponía de un estudio aleatorizado específicamente con este motivo. Si había datos en este contexto con un modelo previo con zotarolimus, el Endeavor Sprint (Medtronic, Estados Unidos), pero con una cinética de liberación diferente y no disponible en el mercado desde hace varios años¹¹. En el estudio Onyx ONE (NCT03344653), el *stent* Resolute Onyx se comparó con el *stent* BioFreedom en pacientes con alto riesgo de sangrado, y el objetivo de esta revisión es analizar dicho estudio y contextualizarlo con los estudios recientes con regímenes de TAPD de 1 mes.

DISEÑO

El Onyx ONE es un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico para comparar la seguridad y la eficacia del *stent* Resolute Onyx de plataforma de cromo-cobalto, polímero permanente y

zotarolimus, con el *stent* BioFreedom de acero con biolimus A9 y sin polímero, en pacientes con alto riesgo de sangrado y régimen de TAPD de 1 mes.

El objetivo primario fue el compuesto de muerte cardíaca, infarto y trombosis definitiva o probable a 1 año. El objetivo secundario, para el que la potencia del ensayo estaba calculada, era el fallo de la lesión, definido como los anteriores más revascularización de la lesión por causa isquémica. Otros objetivos secundarios fueron el éxito del vaso, del dispositivo y del procedimiento, el sangrado BARC (*Bleeding Academic Research Consortium Definition of Bleeding*) y los componentes del objetivo primario por separado. Los criterios de inclusión se detallan en la tabla 1, son exactamente los mismos que los empleados en el estudio LEADERS FREE⁹ y están centrados en los pacientes con alto riesgo de sangrado.

Un aspecto crucial en este estudio es el régimen antitrombótico. En el primer mes, todos los pacientes debían recibir 75-100 mg/día de ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor de los receptores P2Y₁₂, preferentemente clopidogrel. En aquellos con anticoagulación oral, en este primer mes se permitía terapia simple o TAPD. A partir del primer mes, uno de los 2 antiagregantes se suspendía, sin preferencia por uno u otro.

Su diseño de no inferioridad incluyó a 2.000 pacientes con aleatorización 1:1, con una tasa de eventos calculados en cada rama del 9,4% para el objetivo primario y un margen de no inferioridad del 4,1%. En un tiempo récord, entre noviembre de 2017 y septiembre de 2018, se consiguió completar el estudio con 1.996 pacientes, con un seguimiento al año cercano al 98% en ambos grupos.

RESULTADOS

La edad media en ambos grupos superaba los 74 años, con un porcentaje de diabéticos superior al 38%. Cerca de la tercera parte presentaban fibrilación auricular y la indicación se repartió a partes iguales entre el grupo de estables y los de síndrome coronario agudo (SCA), aunque solo el 5% tenía elevación del ST. Los 4 criterios de inclusión más frecuentes fueron la edad ≥ 75 años (61% de los pacientes), la anticoagulación oral (38%), la anemia o la transfusión en el último año (15%), y el aclaramiento de creatinina < 40 ml/min (15%).

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital de Cabueñes, Avda. Los Prados 395, Gijón 33203, España. Correo electrónico: inigo.lozano@gmail.com (Í. Lozano).

Online: 10-01-2020.

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

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M19000082>

2604-7306/ © 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
1 mes de TAPD	SENIOR NCT02099617 Synergy	GLOBAL-LEADERS NCT01813435 BioMatrix LEADERS-FREE II NCT02843633 BioFreedom	POEM NCT03112707 Synergy COBRA-REDUCE NCT02594501 Cobra, EES, ZES YONSEI DAPT NCT02513810 BioFreedom XIENCE 28 GLOBAL NCT03355742 Xience MASTER DAPT NCT03023020 Ultimaster Onyx ONE NCT03344653 ZES-BioFreedom			STOPDAPT-2 NCT02619760 Xience
3 meses de TAPD	REDUCE NCT02118870 Combo	SMART-CHOICE NCT02079194 Sin restricción de tipo de <i>stent</i> farmacológico	MODEL U-SES NCT02837003 Ultimaster EVOLVE Short DAPT NCT02605447 Synergy TWLIGHT NCT02270242 Sin restricción de tipo de <i>stent</i> farmacológico	XIENCE 90 NCT03218787 Xience		HOST-IDEA NCT02601157 Orsiro, Coroflex ISAR
6 meses de TAPD	DAPT-STEMI NCT01459627 RI-ZES	ISAR-DAPT NCT02609698 Coroflex SMART-DATE NCT01701453 RI-ZES, EES, BioMatrix Flex				

Figura 1. Estudios con pautas cortas de doble antiagregación. TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Las lesiones fueron de tipo B2 o C en el 80% de los casos, con una longitud de vaso cubierta por el *stent* de 37 mm. No hubo diferencias en el éxito de la lesión y del procedimiento, pero el grupo del *stent* Resolute Onyx obtuvo mejor resultado en el éxito del dispositivo, con un cruce desde su grupo al de BioFreedom en 2 casos, pero con 40 en la dirección contraria. Por otra parte, el *stent* de zotarolimus también mostró diferencias significativas, con menor estenosis residual y mayor ganancia angiográfica inicial.

Al cabo de 2 meses del procedimiento, el 92% de los pacientes recibían antiagregación simple, un 56% de ellos con ácido AAS y un 44% con clopidogrel. Estos mismos porcentajes se mantenían al año, momento en que el 88% seguían recibiendo monoterapia.

El objetivo primario de no inferioridad se cumplió, con una tasa de eventos del 17,1% en el grupo de Resolute Onyx y del 16,9% en el de BioFreedom (diferencia del 0,2%, límite superior del intervalo de confianza = 3,0%; p de no inferioridad = 0,011). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de eventos de cada componente del objetivo primario por separado ni en el objetivo secundario de fallo de la lesión. Finalmente, tampoco hubo diferencias en las tasas de sangrado BARC (tabla 2).

DISCUSIÓN

¿Quién es el ganador en este estudio?

En resumen, se puede considerar que los resultados obtenidos han sido similares con ambos *stents*, exceptuando un mayor éxito del dispositivo con el Resolute Onyx, por menor tasa de cruce. Este hecho no es algo inesperado, dadas las diferencias en el diseño de las plataformas, pues el Resolute Onyx es un monofilamento sinusoidal compuesto por una carcasa externa de aleación de cobalto y un núcleo interno de un 90% de platino y un 10% de aleación de iridio, con un grosor de malla de 81 μm , mientras que el BioFreedom tiene un diseño más antiguo, con acero inoxidable 316-L y de 120 μm . Sin embargo, en el momento actual, ambos *stents* son los únicos dispositivos con evidencia en pacientes con alto riesgo de sangrado, y se puede considerar que los dos han salido beneficiados con estos resultados. Por una parte, el estudio Onyx ONE viene a confirmar los buenos resultados del BioFreedom obtenidos en el ensayo LEADERS FREE, y de alguna manera sirve para responder a las críticas basadas en la calidad del *stent* convencional utilizado, cuyo grosor de *strut* estaba muy por encima del de otros existentes en el mercado. Por otra parte, el Resolute Onyx partía de buenos datos en caso de tener que suspender el TAPD después del primer mes¹⁰,

Tabla 1. Criterios de inclusión del estudio Onyx ONE

Indicación de intervención coronaria percutánea y al menos uno de los siguientes criterios:
Edad ≥ 75 años
Anticoagulación oral tras el implante del <i>stent</i>
Hemoglobina 11 g/l o transfusión en las 4 semanas previas
Plaquetas < 100.000/mm ³
Ingreso hospitalario por sangrado en los 12 meses previos
Ictus en los 12 meses previos
Antecedentes de hemorragia intracraneal
Enfermedad hepática grave
Aclaramiento de creatinina < 40 ml/min
Cáncer en los 3 años previos
Cirugía programada en los 12 meses siguientes
Corticoides o antiinflamatorios no esteroideos en el primer mes tras el implante del <i>stent</i>
Dudosa adherencia a la terapia de doble antiagregación plaquetaria a partir del primer mes

pero dichos datos provenían de estudios no diseñados para este objetivo y, por tanto, tenían una fiabilidad limitada. El presente estudio viene a confirmar la seguridad de este dispositivo en pacientes con alto riesgo de sangrado.

¿Cómo podemos considerar los resultados de este estudio?

Además del grosor del *strut* del *stent* convencional utilizado en el LEADERS FREE, la tasa de eventos registrada fue motivo de controversia. El estudio Onyx ONE partió de idénticos criterios de inclusión y, en consecuencia, los pacientes fueron muy similares. En este caso se encuentra una tasa de mortalidad por causa cardíaca similar, en torno al 4%, y una tasa global de trombosis del *stent* ligeramente inferior al 2%, pero una tasa de infarto de miocardio que duplica la encontrada en el estudio LEADERS FREE, hecho que llama la atención, pues el criterio utilizado fue similar en ambos estudios: la tercera definición universal del infarto de miocardio¹². Sin duda, hay que esperar a la publicación del estudio para saber si esto se explica por diferencias en el riesgo basal de los pacientes o por otros motivos. En cualquier caso, la mayor tasa de eventos, tanto en el objetivo primario como en sus componentes por separado, en comparación con la mayoría de los estudios realizados con las generaciones actuales de *stents*, hay que buscarla sin ninguna duda en el alto riesgo de los pacientes incluidos; claramente, tanto por la edad como por el porcentaje de diabetes, los antecedentes de sangrado y la anticoagulación oral, se trata de un perfil de más riesgo.

¿Se puede considerar que hay un efecto de clase de todos los *stents* farmacoadictivos en estos pacientes?

Existen varios *stents* con marcado CE para pautas cortas de TAPD, incluso de 1 mes. Sin embargo, debemos recordar que el marcado CE no es una indicación, sino un uso *on label* bajo determinadas circunstancias, y esta recomendación siempre viene acompañada del mensaje de que se deben seguir las pautas recomendadas en las guías, y además una interrupción precoz es responsabilidad del

Tabla 2. Resultados a 12 meses del estudio Onyx ONE

	Resolute Onyx	BioFreedom	p
<i>Muerte cardíaca, infarto, trombosis del stent</i>	17,1	16,9	0,84
<i>Muerte cardíaca</i>	4,6	3,9	0,40
<i>Infarto</i>	13,5	15	0,50
Periprocedimiento	9,4	7,9	0,26
Espontáneo en el seguimiento	4,6	7,1	0,02
<i>Trombosis probable o definitiva</i>	1,3	2,1	0,22
Precoz (primer mes)	0,6	1,3	
Tardía (entre el primer mes y 1 año)	0,7	0,7	
<i>Fallo de la lesión</i>	18	17,9	0,84
<i>Muerte cardíaca</i>	4,5	3,7	0,43
<i>Infarto atribuible a la lesión tratada</i>	12,8	14,0	0,43
<i>Revascularización guiada por isquemia</i>	2,8	4,0	0,17
<i>Éxito del dispositivo</i>	92,8	89,7	0,007
<i>Sangrado BARC</i>			
1-5	17,7	16,3	0,43
2-5	15,1	13,7	0,40
3-5	4,5	4,9	0,67

BARC: Bleeding Academic Research Consortium Definition of Bleeding.

médico que trate al paciente tomando en consideración sus condiciones particulares.

El presente estudio muestra los resultados de estos 2 *stents* en concreto en pacientes con alto riesgo de sangrado. Se han realizado otros 3 estudios con pautas de TAPD de 1 mes centrados en un determinado modelo de *stent*: el SENIOR⁷, el STOPDAPT-2⁶ y el GLOBAL LEADERS⁵. Otros estudios, como el SMART-CHOICE¹³ y el recientemente publicado TWILIGHT⁴, han evaluado pautas de 3 meses de TAPD y han incluido pacientes con diferentes *stents*, por lo que tienen diseños diferentes al del Onyx ONE.

En el estudio SENIOR⁷ se aleatorizó a 1.200 pacientes de 75 años o más de edad para el implante de *stent* convencional o de *stent* SYNERGY (Boston Scientific, Estados Unidos), con pauta de 1 mes de TAPD en los pacientes estables y de 6 meses en los que presentaban SCA. En el 88% de los casos se usó clopidogrel durante el tiempo de TAPD. Los resultados fueron favorables al *stent* farmacoadictivo, con una tasa de eventos del 12% frente al 16% en el objetivo primario de muerte de cualquier causa, infarto, accidente cerebrovascular o revascularización de la lesión tratada, y con similar tasa de sangrado (5%) y de trombosis del *stent* (1%). Este estudio, si bien sirvió para proporcionar datos de eficacia y seguridad del *stent* SYNERGY en ancianos, seguía una pauta de 6 meses en el SCA que corresponde aproximadamente al 45% de los pacientes incluidos. Por otra parte, pese a ser pacientes de mayor edad que los del Onyx ONE, el porcentaje de diabéticos y con fibrilación auricular era sensiblemente más bajo. Por todo ello, aunque este estudio aporta datos favorables sobre el comportamiento del SYNERGY en ancianos, hay que tener en cuenta que no se trata del mismo tipo de pacientes ni de la misma pauta.

En el estudio STOPDAPT-2⁶ se comparó, en 3.045 pacientes tratados con *stents* de cromo-cobalto Xience (Abbott Vascular, Estados Unidos), una pauta estándar de 12 meses de TAPD con AAS y clopidogrel, a partir de los cuales se suspendía el clopidogrel, con otra pauta de 1 mes de TAPD, a partir del cual se suspendía el AAS y se continuaba con clopidogrel hasta los 5 años. En el primer mes se permitió el prasugrel, pero a partir de ese momento el inhibidor de P2Y₁₂ fue siempre clopidogrel. El objetivo primario de no inferioridad se alcanzó, pero de nuevo la población era de riesgo muy inferior al de la población del Onyx ONE, pues la edad media era de 68,6 años, solo un 38% presentaba SCA, menos de un 1% recibía anticoagulación oral y, sobre todo, había un 90% con riesgo trombotico y de sangrado bajo o intermedio según las escalas CREDO-Kyoto y PARIS. De nuevo, aunque es un estudio importante que aporta datos muy favorables para el *stent* Xience, no se trata del mismo perfil de riesgo de pacientes.

Finalmente, en el estudio GLOBAL LEADERS⁵ se comparó, en 15.968 pacientes, una pauta de TAPD de 1 mes con ticagrelor y AAS, seguida de 24 meses con ticagrelor, con otra estándar de 12 meses de TAPD con AAS y clopidogrel en los pacientes con angina estable o ticagrelor en los pacientes con SCA, seguida de otros 12 meses solo con AAS, siendo todos los pacientes tratados con el *stent* de biolimus A9. En este estudio, la pauta de intervención no fue superior a la estándar, pues aunque los resultados fueron favorables en el primer año, el exceso de sangrados durante el segundo año motivó que el objetivo primario del estudio, a 2 años, fuese negativo. Por otra parte, nuevamente el perfil de riesgo de los pacientes era más bajo que en el Onyx ONE: su edad era mucho menor, había un menor porcentaje de diabéticos, la tasa de antecedentes de sangrado era inferior al 1% y se excluyeron los pacientes con anticoagulación oral.

COMENTARIOS FINALES

Aunque aún hay que esperar a la publicación del estudio, puede decirse que el Onyx ONE tiene especial importancia por 2 razones. La primera, porque demuestra que el *stent* Resolute Onyx obtiene los mismos resultados clínicos, e incluso superiores en términos de éxito del dispositivo, que el de referencia hasta el momento actual en pacientes con alto riesgo de sangrado, que era el BioFreedom, y por ello a partir de ahora ya se dispone de 2 opciones muy válidas en este contexto. La segunda razón se centra en los pacientes con SCA. La mitad de los pacientes incluidos tenía cardiopatía isquémica estable, para la que las guías recomiendan TAPD durante 1 mes¹⁴. Es precisamente en los pacientes con SCA en los que este estudio tiene más importancia, pues supone desviarse totalmente de la pauta recomendada en las guías, que indican TAPD entre 6 y 12 meses según la escala PRECISE-DAPT¹⁴. El estudio es de gran relevancia por tratarse de pacientes con alto riesgo de sangrado, en los que esta complicación puede tener más importancia que el riesgo isquémico. Hay que recordar que la recomendación de 12 meses en pacientes con SCA proviene del estudio CURE¹⁵, en el cual, pese a incluir 12.562 pacientes, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a muerte e ictus (2 de los 3 eventos adversos mayores que formaban el objetivo primario), y el estudio resultó positivo por la disminución de la tasa de infarto no fatal. También cabe comentar que la información sobre los pacientes con SCA del estudio Onyx ONE aún es limitada, pues solo se dispone de datos del estudio global y, si bien en el LEADERS FREE este subgrupo se benefició del uso del *stent* farmacológico en comparación con su homólogo convencional¹⁶, todavía no se conocen los datos comparativos de ambos *stents* en pacientes con SCA.

Por último, en este estudio, la pauta corta de TAPD engloba 2 estrategias. Una, el acortamiento de la terapia en relación con lo

recomendado en las guías, 6-12 meses en el SCA. La otra, la eliminación del AAS en la mitad de los casos como antiagregante único desde el segundo hasta el duodécimo mes. Si bien la estrategia de eliminar el AAS desde el primer o el tercer mes cada vez está siendo más estudiada^{4,6,13}, también habrá que esperar a la publicación del estudio para saber si existe interacción en este importante aspecto.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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; discussion 1455.
2. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2510-2522.
3. Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REAL Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1340-1348.
4. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:2032-2042.
5. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018;392:940-949.
6. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:2414-2427.
7. Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2018;391:41-50.
8. Morice MC, Urban P, Greene S, Schuler G, Chevalier B. Why are we still using coronary bare-metal stents? *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1122-1123.
9. 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;373:2038-2047.
10. Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA, et al. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2014; 35:1949-1956.
11. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:805-815.
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1581-1598.
13. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of P2Y₁₂ Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:2428-2437.
14. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213-260.
15. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
16. Naber CK, Urban P, Ong PJ, et al. Biolimus-A9 polymer-free coated stent in high bleeding risk patients with acute coronary syndrome: a LEADERS FREE ACS sub-study. *Eur Heart J*. 2017;38:961-969.