

Artículo original

Comparación de *stents* de paclitaxel y *stents* de everolimus en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST e influencia de la trombectomía en los resultados. Estudio ESTROFA-IM

José M. de la Torre Hernández^{a,*}, Fernando Alfonso^b, Victoria Martín Yuste^c, Ángel Sánchez Recalde^d, Manuel F. Jiménez Navarro^e, Armando Pérez de Prado^f, Felipe Hernández^g, Omar Abdul-Jawad Altisent^h, Gerard Rouraⁱ, Tamara García Camarero^a, Jaime Elizaga^j, Ramón Calviño^k, José Moreu^l, Francisco Bosa^m, Jesús Jiménez Mazuecosⁿ, José R. Ruiz-Arroyo^o, Bruno García del Blanco^h y José R. Rumoroso^p, en representación del grupo de estudio ESTROFA-IM

^aServicio de Cardiología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^dServicio de Cardiología, Hospital La Paz, Madrid, España

^eServicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

^fServicio de Cardiología, Hospital de León, León, España

^gServicio de Cardiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^hServicio de Cardiología, Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona, España

ⁱServicio de Cardiología, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^jServicio de Cardiología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^kServicio de Cardiología, Hospital de la Coruña, CHUAC, La Coruña, España

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

^mServicio de Cardiología, Hospital Clínico de Tenerife, Santa Cruz de Tenerife, España

ⁿServicio de Cardiología, Hospital de Albacete, Albacete, España

^oServicio de Cardiología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

^pServicio de Cardiología, Hospital de Galdakao, Bilbao, Vizcaya, España

Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2013

Aceptado el 17 de enero de 2014

On-line el 7 de junio de 2014

Palabras clave:

Infarto de miocardio

Stents liberadores de fármacos

Trombectomía

RESUMEN

Introducción y objetivos: Este estudio compara los resultados clínicos a largo plazo de pacientes tratados con *stents* liberadores de paclitaxel o de everolimus en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, así como la influencia de la trombectomía.

Métodos: El ESTROFA-IM es un registro, en 16 centros, retrospectivo de pacientes consecutivos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados con *stents* de paclitaxel o everolimus. Se realizó análisis de emparejamiento por propensión de tratamiento para seleccionar grupos comparables tanto para el modelo de *stent* como para uso de trombectomía.

Resultados: Después del emparejamiento, se incluyó en el análisis a 350 pacientes tratados con *stents* de paclitaxel y 350 con *stents* de everolimus. Las características clínicas y angiográficas eran comparables. La incidencia a 2 años de muerte, infarto y revascularización de la lesión tratada fue del 14,9% del grupo de paclitaxel y el 11,5% del de everolimus ($p = 0,04$) y la incidencia de trombosis definitiva/probable, del 4,3 y el 1,4% ($p = 0,01$). El *stent* de paclitaxel fue un predictor independiente de eventos ((*hazard ratio* = 2,44, intervalo de confianza del 95%, 1,28-4,65; $p = 0,006$). El beneficio de los *stents* de everolimus respecto a la trombosis de *stent* fue más evidente en el grupo sin trombectomía (el 5,4 frente al 1,4%; $p = 0,01$). Se detectó una interacción significativa en los subgrupos según trombectomía para el objetivo de trombosis de *stent* ($p = 0,039$).

Conclusiones: Estos resultados indican mejor evolución clínica con los *stents* de everolimus en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El menor riesgo de trombosis con estos *stents* podría ser más relevante en ausencia de trombectomía.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.07.012>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:974-9.

* Autor para correspondencia: Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Avda. Valdecilla s/n, 39012 Santander, Cantabria, España.

Correo electrónico: he1thj@humv.es (J.M. de la Torre Hernández).

Comparison of Paclitaxel and Everolimus-eluting Stents in ST-segment Elevation Myocardial Infarction and Influence of Thrombectomy on Outcomes. ESTROFA-IM Study

ABSTRACT

Keywords:

Myocardial infarction
Drug-eluting stents Thrombectomy

Introduction and objectives: We sought to compare the long-term clinical outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with paclitaxel-eluting stents or everolimus-eluting stents and the influence of thrombectomy on outcomes.

Methods: The ESTROFA-IM is a multicenter retrospective registry collecting consecutive patients with infarction treated with these stents in 16 centers. Propensity-score matching was performed to select comparable stent groups and comparable groups with and without thrombectomy.

Results: After matching patients, 350 treated with everolimus-eluting stents and 350 with paclitaxel-eluting stents were included in the analysis. The clinical and angiographic characteristics were comparable in both groups. The 2-year incidence of death, infarction, and target lesion revascularization was 14.9% for paclitaxel-eluting stents and 11.5% for everolimus-eluting stents ($P = .04$) and the incidence of definite/probable thrombosis 4.3% and 1.4%, respectively ($P = .01$). The use of paclitaxel-eluting stents was an independent predictor for events (hazard ratio = 2.44, 95% confidence interval, 1.28-4.65; $P = .006$). The benefit of everolimus-eluting stents over paclitaxel-eluting stents regarding stent thrombosis was more evident in the nonthrombectomy subgroup (5.4% vs 1.4%; $P = .01$). A significant interaction was found in the subgroups with and without thrombectomy in the comparison between paclitaxel-eluting stents and everolimus-eluting stents for the end-point of stent thrombosis ($P = .039$).

Conclusions: The results of this multicenter registry suggest better clinical outcomes with the everolimus-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction. The lower risk of thrombosis with these stents could be more relevant in the absence of thrombectomy.

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

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IM: infarto de miocardio

RLD: revascularización de lesión diana

SLE: *stents* liberadores de everolimus

SLF: *stents* liberadores de fármacos

SLP: *stents* liberadores de paclitaxel

INTRODUCCIÓN

La angioplastia primaria en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) es la estrategia de reperfusión óptima¹. La seguridad de los *stents* liberadores de fármacos (SLF) en este contexto se puso en duda inicialmente tras la aparición de los resultados de algunos registros grandes²⁻⁴ y un estudio anatomopatológico que mostró un retraso en la cobertura intimal de los SLF implantados en la lesión origen del IAMCEST en comparación con los tratados con SLF por una angina estable⁵.

Sin embargo, en ensayos aleatorizados y en un amplio metanálisis, se ha puesto de relieve que el uso de SLF se asocia a una reducción de la necesidad de nuevas intervenciones de revascularización, mientras que la incidencia de trombosis tardía no parece aumentar respecto a la de los *stents* metálicos sin recubrimiento⁶⁻¹⁰. No obstante, la evidencia existente procede sobre todo de estudios llevados a cabo con SLF de primera generación, en especial los *stents* liberadores de paclitaxel (SLP)⁸. Un metanálisis publicado recientemente ha puesto de manifiesto que el efecto beneficioso temprano de los SLF de primera generación en la angioplastia primaria del IAMCEST se ve contrarrestado por un aumento del riesgo de trombosis de *stent* muy tardía¹¹.

Los SLF de segunda generación y principalmente los *stents* liberadores de everolimus (SLE) han mostrado más eficacia y seguridad que los SLP, tanto en ensayos clínicos como en registros

amplios¹²⁻¹⁵. Se ha comparado los SLE con los *stents* metálicos sin recubrimiento y con los *stents* liberadores de sirolimus en ensayos sobre IAMCEST, y parecen indicar que los SLE tienen un perfil más favorable^{16,17}. Así pues, parece pertinente evaluar los SLE en registros amplios de IAMCEST y compararlos con los SLP.

Por otro lado, la trombectomía mediante aspiración ha pasado a ser una práctica común en la angioplastia primaria cuando es factible, dado el efecto clínico beneficioso observado en los ensayos clínicos¹⁸⁻²¹. Sin embargo, tras la publicación de los ensayos INFUSE-AMI²² y TASTE²³, la eficacia clínica de la trombectomía en el IAMCEST sigue siendo incierta.

Se ha identificado que la carga de trombo elevada es un predictor independiente de trombosis de *stent* en los pacientes tratados con SLF de primera generación por un IAMCEST²⁴. En consecuencia, aspirar el trombo o no podría tener un efecto diferencial en los resultados clínicos obtenidos con diferentes generaciones de SLF.

El objetivo principal de este estudio multicéntrico fue comparar los resultados clínicos a largo plazo de dos series amplias de pacientes tratados con SLP o SLE en el ámbito de la práctica clínica ordinaria de la angioplastia primaria.

MÉTODOS

Se diseñó un registro retrospectivo multicéntrico, con la participación de 16 centros de toda España que colaboraron voluntariamente. El estudio contó con el apoyo oficial de la Sección de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología y forma parte del proyecto y la red de estudios ESTROFA.

En cada uno de los centros participantes, se incluyeron dos series consecutivas de pacientes tratados con intervenciones de angioplastia primaria con SLP (TaxusTM) o SLE (Xience VTM o PromusTM). Para reducir el sesgo de selección, los pacientes tratados con SLP incluidos fueron los tratados en el periodo inmediatamente anterior a la disponibilidad del SLE en cada centro, entre 2005 y 2007. La inscripción de los pacientes tratados con SLE se realizó en el periodo de 2006 a 2009. Un requisito para la

inclusión de los pacientes con enfermedad multivazo fue que las lesiones no culpables fueran tratadas con el mismo *stent* que la lesión culpable. Se utilizaron series de pacientes estrictamente consecutivas y cada centro aportó un número de casos similar de ambos tipos de *stent*. El posible sesgo derivado del hospital se redujo al utilizar un número equivalente de pacientes procedentes de cada centro para cada grupo de *stents* (aproximadamente 30 pacientes por grupo de *stents*/centro).

El único criterio de exclusión clínico o angiográfico fue la presencia de *shock* cardiogénico en el momento de la intervención.

Dado el carácter retrospectivo del registro, las intervenciones se realizaron según las normas y las preferencias de cada centro y cada operador en el momento de la intervención. Todos los datos clínicos, angiográficos, de la intervención y de seguimiento se incluyeron en una base de datos diseñada específicamente para el estudio. Se formó a un investigador de cada centro para introducir la información en la base de datos y realizar el seguimiento, que incluyó el examen de todos los registros médicos disponibles en los departamentos, hospitales y servicios de salud; se solicitó también el contacto telefónico con el paciente.

La base de datos se analizó en el centro de coordinación, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, por dos investigadores que desconocían la asignación al grupo de estudio. Los eventos se adjudicaron según las definiciones que se presentan en este artículo. A pesar de que estas definiciones las aceptaron y aplicaron todos los investigadores, la adjudicación final de los eventos la realizaron dos investigadores independientes, con un diseño ciego, en el centro de coordinación del estudio ESTROFA. Dichos investigadores examinaron la adjudicación de cada evento y los datos clínicos aportados respecto a los pacientes con eventos adjudicados y no adjudicados. Se solicitó información adicional, que se comentó con los correspondientes investigadores principales cuando había alguna duda, y se readjudicaron los eventos para asegurar un proceso de adjudicación homogéneo.

Objetivos y definiciones del estudio

El objetivo principal del estudio fue la combinación de los eventos muerte, infarto de miocardio (IM) y revascularización de la lesión diana (RLD) a los 2 años. Los objetivos secundarios fueron muerte, la combinación de muerte e infarto y la incidencia de trombosis definitiva o probable.

Se definieron los siguientes eventos adversos cardiacos mayores: mortalidad como la muerte por cualquier causa; muerte cardiaca como la mortalidad debida a etiologías cardiacas como infarto, insuficiencia cardiaca o trombosis de *stent*, incluidas las muertes súbitas de causa no definida, e IM si se cumplían unos criterios detallados. Los criterios de IM fueron: a) detección de aumento y disminución de biomarcadores cardiacos (preferiblemente troponina) con al menos un valor superior al percentil 99 del límite de referencia superior, junto con signos de isquemia miocárdica con al menos uno de estos síntomas: dolor torácico, alteraciones en el electrocardiograma (cambios de ST-T de nueva aparición o bloqueo de rama izquierda del haz de His de nueva aparición) o aparición de ondas Q patológicas, movimiento regional de la pared de nueva aparición o anomalías de la perfusión; b) muerte súbita con parada cardiaca, a menudo con síntomas previos indicativos de isquemia, acompañada de una elevación del segmento ST presumiblemente de nueva aparición o un bloqueo de rama izquierda del haz de His de nueva aparición o evidencia de un trombo reciente en la angiografía o en la autopsia (si la muerte se producía antes de obtener muestras de sangre o antes de la aparición de los marcadores cardiacos en la sangre), y c) signos anatomopatológicos de infarto agudo de miocardio.

La RLD se definió como la revascularización percutánea de una lesión de reestenosis de *stent*, incluida la de los segmentos

adyacentes proximal o distal (5 mm) al *stent*. Se consideró también una RLD toda intervención quirúrgica de revascularización por reestenosis en el *stent*. La trombosis definitiva o probable del *stent* se determinó según las definiciones del *Academic Research Consortium*. La trombosis definitiva del *stent* se confirmó mediante angiografía o por confirmación anatomopatológica de una trombosis aguda en los pacientes con síndrome coronario agudo. La trombosis probable del *stent* se definió como una muerte inexplicada en un plazo de 30 días o un infarto del vaso diana sin confirmación angiográfica de la trombosis ni identificación de otra lesión culpable.

Análisis estadístico

La estimación del tamaño muestral necesario se basó en los resultados de ensayos previos realizados con SLP en el IAMCEST y de múltiples ensayos de comparación de SLP y SLE fuera del contexto del IAMCEST^{8,12-15}. La incidencia observada del objetivo principal para el SLP a los 2 años fue del 16-17% y la incidencia esperada para el SLE, del 9-10%. El registro se diseñó inicialmente para la inclusión de 800 pacientes, con objeto de asegurar una potencia estadística del 80% en la detección de esta reducción de la incidencia a 2 años del objetivo principal. Tras la inclusión de > 1.000 pacientes, se observaron diferencias significativas entre los grupos, sobre todo en cuanto al uso de la trombectomía. Se realizó un emparejamiento según las puntuaciones de propensión para introducir un ajuste respecto a las diferencias existentes en las características clínicas, angiográficas y de la intervención. El método de emparejamiento se aplicó por separado para las cohortes con trombectomía y sin ella. Se utilizó el programa psmatching conjuntamente con el programa SPSS versión 19. El programa psmatching realiza todos los análisis en R mediante el SPSS R-Plugin (versión 2.10.1).

El procedimiento consta de tres fases: a) se estiman las puntuaciones de propensión empleando regresión logística, en la que se utilizaba el tipo de SLF o la trombectomía para cada procedimiento de emparejamiento como variable de valoración del resultado y todas las covariables como factores predictivos; b) se empareja a los pacientes utilizando los emparejamientos de vecindad más próximos a 1,1, imponiendo un calibre de 0,2 de la desviación estándar del logit de la puntuación de propensión para excluir los malos emparejamientos, y c) se realiza una serie de verificaciones de

Tabla 1
Características clínicas

	SLP	SLE	p
Pacientes (n)	580	462	
Edad (años)	60,8 ± 12,5	61,7 ± 11,4	0,23
Mujeres	116 (20,0)	104 (22,5)	0,36
Hipertensión	287 (49,4)	246 (53,2)	0,24
Hiperlipemia	255 (43,9)	205 (44,3)	0,94
Diabetes mellitus	157 (27,0)	131 (28,3)	0,69
Insuficiencia renal	46 (8,0)	35 (7,5)	0,85
Tabaquismo	275 (47,4)	189 (40,9)	0,04
IM previo	68 (11,7)	49 (10,6)	0,64
ICP previa	71 (12,2)	51 (11,0)	0,61
CABG previa	15 (2,5)	8 (1,7)	0,50
IM de cara anterior	345 (59,5)	268 (58,0)	0,67
FEVI (%)	51,2 ± 14	52,1 ± 13	0,28
Tiempo inicio del dolor-restablecimiento del flujo (min)	320 ± 485	334 ± 520	0,64

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: infarto de miocardio; SLE: *stents* liberadores de everolimus; SLP: *stents* liberadores de paclitaxel.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Tabla 2
Características angiográficas y de la intervención

	SLP	SLE	p
Pacientes (n)	580	462	
Vasos afectados	1,7 ± 0,8	1,71 ± 0,8	0,84
Flujo TIMI basal 0-I	395 (68,1)	332 (71,8)	0,22
Abciximab	310 (53,4)	242 (52,3)	0,77
Trombectomía	179 (30,8)	180 (38,9)	0,02
Implante de <i>stent</i> directo	261 (45,0)	229 (49,5)	0,16
IVUS	20 (3,4)	17 (3,6)	0,98
Longitud del <i>stent</i> (mm)	21,2 ± 6,5	20,8 ± 6,1	0,31
Diámetro del <i>stent</i> (mm)	3,03 ± 0,4	3,02 ± 0,5	0,72
Flujo TIMI final III	540 (93,1)	429 (92,8)	0,94
Prescripción de TAPD* ≥ 12 meses	580 (100)	462 (100)	1
En tratamiento con TAPD* a los 12 meses	535 (92,2)	420 (90,9)	0,52

IVUS: ecografía intravascular; SLE: *stents* liberadores de everolimus; SLP: *stents* liberadores de paclitaxel; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

* Ácido acetilsalicílico y clopidogrel en todos los casos.

la adecuación del modelo para determinar si se alcanza el equilibrio de las covariables mediante el procedimiento de emparejamiento.

Las variables continuas se presentan en forma de media ± desviación estándar. Las variables discretas se expresan en porcentajes. Las variables continuas se compararon mediante la prueba de la t de Student si seguían una distribución normal o con la prueba de Wilcoxon en caso contrario (el tipo de distribución se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov). Las variables discretas se compararon con la prueba de la χ^2 o la exacta de Fischer, según fuera necesario. Se obtuvieron las curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de eventos para cada grupo o subgrupo preespecificado utilizando *log rank test*. Se utilizó una regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar las razones de riesgos de algunos objetivos y para llevar a cabo un análisis de subgrupo para el objetivo principal mediante una prueba de asignación de grupo de estudio según la interacción del subgrupo. Se incluyeron en el modelo todas las variables que mostraron asociación con la incidencia de eventos adversos cardíacos mayores en el análisis univariable ($p < 0,1$). Se incluyó también el hospital y el periodo de inscripción. Se consideró estadísticamente significativo un

Tabla 3
Características clínicas en grupos igualados por puntuación de propensión

	SLP	SLE	p
Pacientes (n)	350	350	
Edad (años)	60,7 ± 11,8	60,5 ± 11,7	0,82
Mujeres	66 (18,8)	69 (19,7)	0,83
Hipertensión	177 (50,5)	173 (49,4)	0,84
Diabetes mellitus	84 (24,0)	86 (24,6)	0,92
Hiperlipemia	165 (47,1)	159 (45,4)	0,70
Tabaquismo	173 (49,4)	165 (47,1)	0,59
IM previo	40 (11,4)	42 (12,0)	0,89
ICP previa	38 (10,8)	43 (12,3)	0,61
CABG previa	8 (2,3)	6 (1,7)	0,76
IM de cara anterior	230 (65,7)	229 (65,4)	0,99
FEVI (%)	51,9 ± 12,7	52,4 ± 12,9	0,87
Tiempo inicio del dolor-restablecimiento del flujo (min)	321 ± 469	329 ± 498	0,82

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SLE: *stents* liberadores de everolimus; SLP: *stents* liberadores de paclitaxel. Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Tabla 4
Características angiográficas y de la intervención de los grupos igualados por puntuación de propensión

	SLP	SLE	p
Pacientes (n)	350	350	
Vasos afectados	1,69 ± 0,77	1,70 ± 0,80	0,86
TIMI basal 0-I	234 (66,8)	236 (67,4)	0,92
Abciximab	175 (50,0)	171 (48,8)	0,80
Trombectomía	132 (37,7)	132 (37,7)	0,94
Implante de <i>stent</i> directo	185 (52,8)	190 (54,3)	0,74
Longitud del <i>stent</i> (mm)	21,2 ± 5,9	20,8 ± 5,8	0,36
Diámetro del <i>stent</i> (mm)	3,04 ± 0,4	3,02 ± 0,4	0,50
IVUS	14 (4,0)	16 (4,5)	0,88
Posdilatación	86 (24,6)	90 (25,7)	0,80
TIMI final III	328 (93,4)	330 (94,3)	0,73
Lesiones tratadas	1,36 ± 0,34	1,35 ± 0,32	0,68
Prescripción de TAPD* ≥ 12 meses	350 (100)	350 (100)	1
En tratamiento con TAPD* a los 12 meses	326 (93,1)	320 (91,4)	0,48

IVUS: ecografía intravascular; SLE: *stents* liberadores de everolimus; SLP: *stents* liberadores de paclitaxel; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

* Ácido acetilsalicílico y clopidogrel en todos los casos.

valor de $p = 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 19 para Windows.

RESULTADOS

El registro incluyó a un total de 1.042 pacientes, 580 tratados con SLP y 462 con SLE. Las características clínicas y de la intervención de ambos grupos se indican en las *tablas 1 y 2*. Los grupos mostraban una diferencia significativa en el hábito tabáquico y más significativa aún en el uso de la aspiración del trombo. En consecuencia, se realizó un emparejamiento según la puntuación de propensión por separado para la cohorte de 683 pacientes sin trombectomía y la cohorte de 359 pacientes con trombectomía. El proceso de emparejamiento seleccionó a un total de 700 pacientes, 350 tratados con SLE y 350 con SLP. En cada grupo, a 132 (37,7%) pacientes se les había practicado una trombectomía. Las características clínicas se muestran en la *tabla 3*. Las características angiográficas y de la intervención se describen en la *tabla 4*. No se observaron diferencias significativas; ambos grupos estaban bien equilibrados respecto a todas las variables. Se completó el seguimiento de 694 (99,1%) pacientes y se perdió a 3 pacientes de cada grupo.

Las curvas de supervivencia y los valores de incidencia acumulada de eventos adversos mayores se muestran en las *figuras 1 y 2* y la *tabla 5* respectivamente. La incidencia de muerte fue bastante comparable, pero la incidencia de los objetivos combinados (muerte e IM y muerte, IM y RLD) fue significativamente inferior en el grupo de SLE. El riesgo de trombosis de *stent* definitiva o probable fue también inferior en el grupo de SLE.

En la *tabla 6* se indican los factores independientes predictivos de los objetivos combinados muerte e IM y muerte, IM y RLD. La SLP fue un factor predictivo independiente de ambas. El uso de la aspiración del trombo fue un predictor independiente de muerte e IM.

Se analizaron los subgrupos de SLP por lo que respecta a la aspiración del trombo. Las curvas de supervivencia y los valores de incidencia acumulada de eventos adversos mayores se muestran en las *figuras 3 y 4* y la *tabla 5* respectivamente. En el subgrupo con aspiración del trombo (*figura 3*), se observó una tendencia no significativa favorable al SLE. En el subgrupo sin trombectomía (*figura 4*) hubo también una tendencia no significativa favorable al SLE para los objetivos combinados, pero con una incidencia significativamente inferior de trombosis del *stent* con el SLE.

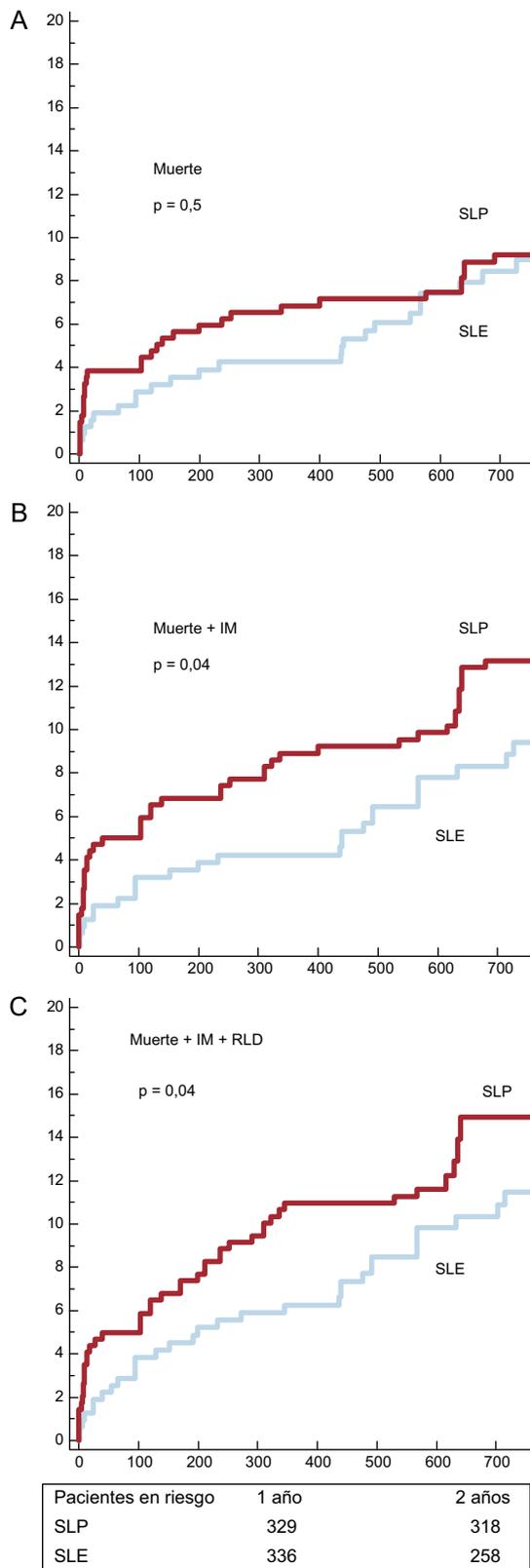


Figura 1. Curvas de supervivencia para los eventos agudos cardiovasculares mayores. A: incidencia de muerte. B: incidencia de muerte e infarto de miocardio. C: incidencia de muerte, infarto de miocardio y revascularización de lesión diámana. IM: infarto de miocardio; RLD: revascularización de lesión diámana; SLE: *stents* liberadores de everolimus; SLP: *stents* liberadores de paclitaxel.

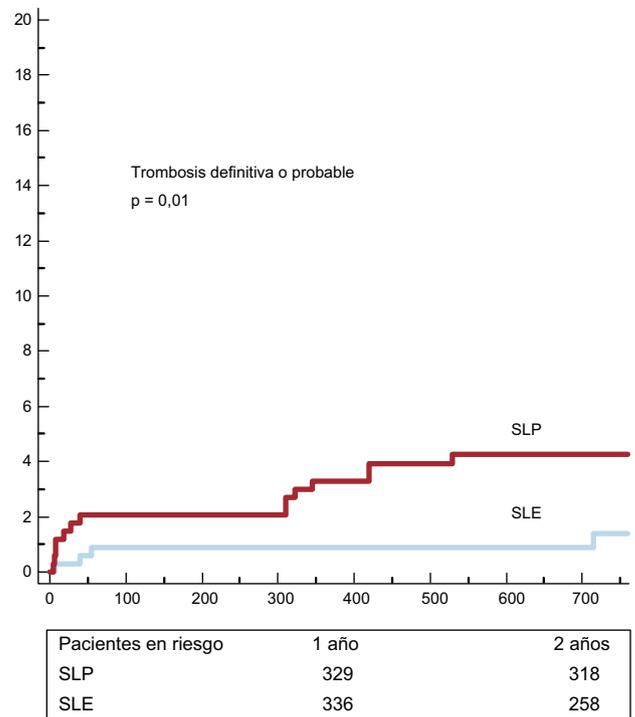


Figura 2. Incidencia acumulada de trombosis definitiva y probable. SLE: *stents* liberadores de everolimus; SLP: *stents* liberadores de paclitaxel.

Se observó una interacción significativa en los subgrupos con y sin trombectomía en la comparación de SLP y SLE para el objetivo de trombosis del *stent* ($p = 0,039$).

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio son los siguientes: a) en este registro de emparejamiento por la puntuación de propensión, el uso de SLE comparado con SLP en el contexto del IAMCEST se asoció a menor incidencia de eventos adversos cardiacos mayores a los 2 años; b) la incidencia de trombosis definitiva o probable a los 2 años fue inferior con el SLE, y c) el menor riesgo de trombosis con el SLE parece ser mayor en ausencia de trombectomía.

Tabla 5

Incidencia acumulada de eventos agudos cardiovasculares mayores a los 2 años*

	SLP	SLE	p
<i>Todos los grupos</i>			
Muerte	31 (9,2 ± 1,6%)	28 (9 ± 1,8%)	0,51
Muerte + IM	45 (13,2 ± 1,8%)	31 (9,4 ± 1,8%)	0,04
RLD	16 (4,6 ± 1,1%)	9 (2,9 ± 1,06%)	0,08
Muerte + IM + RLD	52 (14,9 ± 1,8%)	39 (11,5 ± 1,9%)	0,04
Trombosis definitiva o probable	14 (4,3 ± 1,1%)	4 (1,4 ± 0,7%)	0,01
<i>Subgrupos de aspiración del trombo</i>			
Muerte + IM	12 (9,1 ± 2,6%)	10 (5,5 ± 2,1%)	0,22
Muerte + IM + RLD	16 (11,4 ± 2,9%)	12 (8,9 ± 2,7%)	0,43
Trombosis definitiva o probable	3 (2,4 ± 1,4%)	2 (1,6 ± 1,1%)	0,51
<i>Subgrupos sin aspiración del trombo</i>			
Muerte + IM	33 (15,5 ± 2,5%)	21 (12,3 ± 2,7%)	0,12
Muerte + IM + RLD	36 (16,9 ± 2,6%)	27 (13,5 ± 2,8%)	0,24
Trombosis definitiva o probable	11 (5,4 ± 1,6%)	2 (1,4 ± 1%)	0,01

IM: infarto de miocardio; RLD: revascularización de lesión diámana; SLE: *stents* liberadores de everolimus; SLP: *stents* liberadores de paclitaxel. La incidencia acumulada se expresa en forma de n (media ± desviación estándar).

Tabla 6

Factores independientes predictivos de eventos agudos cardiovasculares mayores

	HR (IC95%)	p
<i>Muerte e infarto</i>		
Edad	1,03 (1,01-1,05)	0,0087
Diabetes mellitus	6,34 (3,60-11,16)	0,0001
ICP previa	2,18 (1,17-4,06)	0,0137
FEVI	0,96 (0,95-0,98)	0,0004
Aspiración del trombo	0,29 (0,14-0,62)	0,0015
SLP	3,62 (1,72-7,64)	0,0007
<i>Muerte, infarto y RLD</i>		
Edad	1,04 (1,02-1,07)	0,0001
Diabetes mellitus	5,88 (3,47-9,95)	0,0001
ICP previa	2,21 (1,27-3,87)	0,0052
Tabaquismo	1,53 (1,08-2,18)	0,0160
FEVI	0,97 (0,95-0,99)	0,0036
SLP	2,44 (1,28-4,65)	0,0067

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; RLD: revascularización de lesión diana; SLE: *stents* liberadores de everolimus; SLP: *stents* liberadores de paclitaxel.

Se ha demostrado que los SLF de segunda generación y en especial los SLE tienen más eficacia y mejor perfil de seguridad que los SLP tanto en ensayos clínicos como en múltiples registros¹²⁻¹⁵. En consecuencia, es importante evaluar los resultados de estos nuevos *stents* en el contexto del IAMCEST. Sin embargo, muy pocos estudios publicados lo han hecho. De hecho, la guía europea más reciente sobre el tratamiento del IAMCEST recomienda los SLF con preferencia a los *stents* metálicos sin recubrimiento en este contexto clínico²⁵, pero no hace distinción alguna entre los SLF de primera y los de segunda generación²⁶.

En el ensayo EXAMINATION¹⁶ se compararon los SLE con los *stents* metálicos sin recubrimiento y no se observó ninguna diferencia en el objetivo principal a 1 año, pero sí hubo una incidencia significativamente inferior de trombosis en el grupo de SLE. En otro ensayo recientemente publicado, se compararon los SLE con los liberadores de sirolimus en 625 pacientes con IAMCEST y se evidenció la no inferioridad de los SLE y se hallaron indicios de superioridad¹⁷. En un subanálisis del estudio unicéntrico COMPARE²⁷ se analizaron las diferencias entre los SLP y los SLE a los 2 años en 452 pacientes con IAMCEST. Este estudio observó una incidencia inferior del objetivo principal combinado de muerte, infarto y RLD con los SLE. Esta diferencia podría explicarse en su mayor parte por las diferencias de la RLD. La trombosis fue significativamente inferior con los SLE (el 1 frente al 3%). En un metanálisis de 22 ensayos de comparación de diferentes SLF o de SLF con *stents* metálicos sin recubrimiento en el IAMCEST, el perfil más favorable fue el de los SLE²⁸. Nuestro registro multicéntrico con inclusión de todos los pacientes consecutivos, en el que se utilizaron series de pacientes emparejados, obtuvo algunos resultados que concuerdan con los de este último estudio. El mejor perfil de seguridad observado con los SLE concuerda con lo observado en múltiples ensayos y registros llevados a cabo en pacientes en contextos distintos del IAMCEST¹²⁻¹⁵. Como se ha demostrado ya en el ensayo EXAMINATION¹⁶ antes mencionado, el perfil de seguridad de los SLE podría ser incluso superior al de los *stents* metálicos sin recubrimiento.

Este mejor resultado de los SLE podría explicarse por la endotelización más completa y homogénea proporcionada por estos *stents*, lo que podría estar relacionado también con los siguientes factores: a) menor grosor de los *struts*; b) los resultados del polímero fluorado, muy biocompatible con menor trombogenicidad, menor inflamación y una activación plaquetaria más

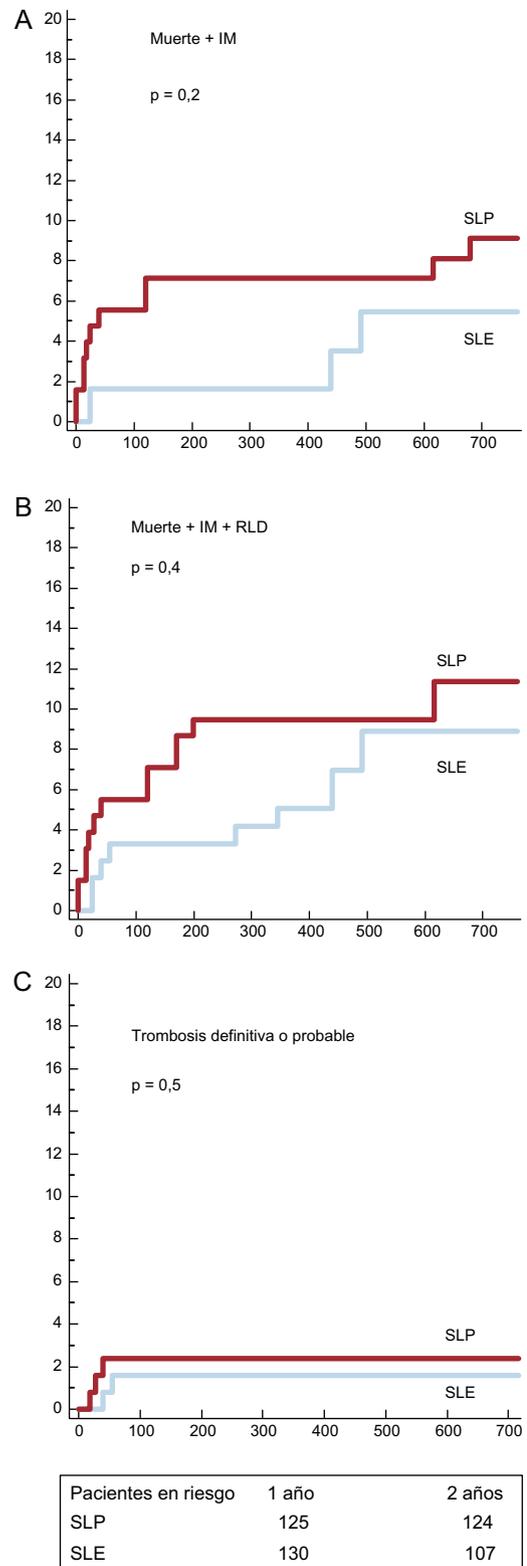


Figura 3. Curvas de supervivencia para los eventos agudos cardiovasculares mayores en los subgrupos con trombectomía. A: incidencia de muerte e infarto de miocardio. B: incidencia de muerte, infarto de miocardio y revascularización de lesión diana. C: incidencia de trombosis definitiva y probable. IM: infarto de miocardio; RLD: revascularización de lesión diana; SLE: *stents* liberadores de everolimus; SLP: *stents* liberadores de paclitaxel.

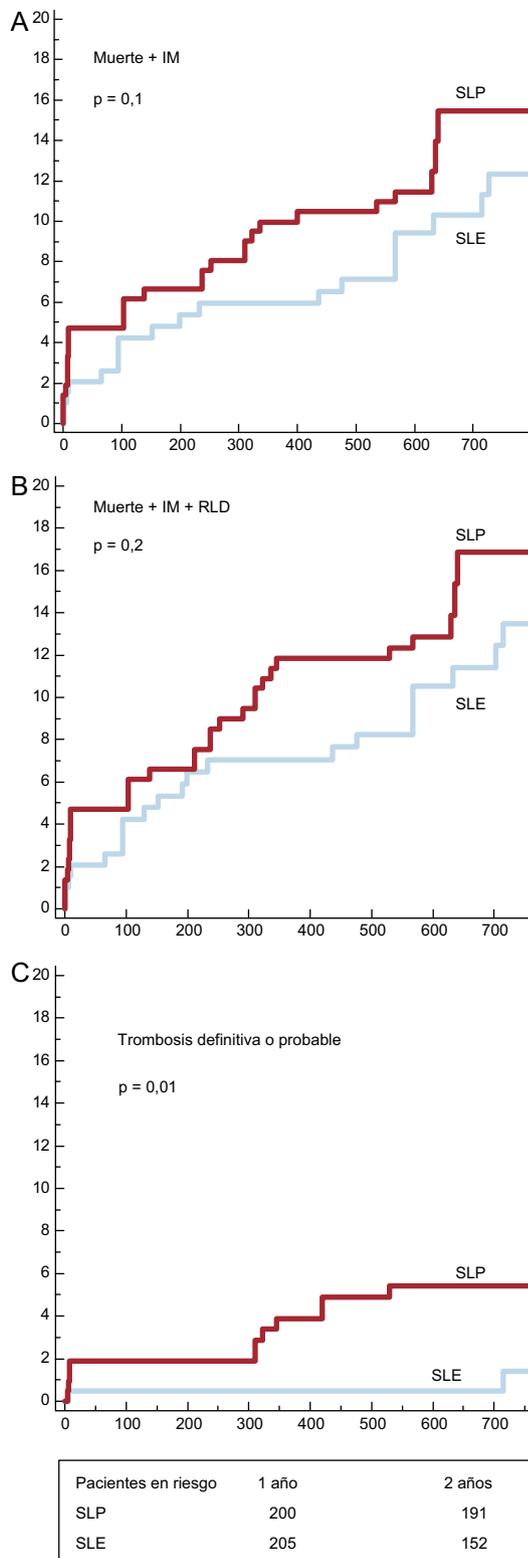


Figura 4. Curvas de supervivencia para los eventos agudos cardiovasculares mayores en los subgrupos sin trombectomía. A: incidencia de muerte e infarto de miocardio. B: incidencia de muerte, infarto de miocardio y revascularización de lesión diana. C: incidencia de trombosis definitiva y probable. IM: infarto de miocardio; RLD: revascularización de lesión diana; SLE: *stents* liberadores de everolimus; SLP: *stents* liberadores de paclitaxel.

atenuada, y c) las acciones celulares y moleculares diferentes del grupo lactona macrocíclico (fármacos de tipo «-limus») y paclitaxel y la diferente cinética de liberación podrían desempeñar un papel^{29,30}. En un estudio de 35 pacientes con IAMCEST aleatorizados a tratamiento con SLE o *stent* liberador de sirolimus, la evaluación con tomografía de coherencia óptica a los 7 meses mostró mejor respuesta de endotelización con los SLE³¹.

Por lo que respecta a las cifras muy bajas de RLD, clínicamente es menos probable de una nueva revascularización de un vaso que irriga un miocardio infartado. De hecho, la incidencia de RLD es generalmente inferior en el contexto del IAMCEST en comparación con otros contextos. Así, las diferencias de RLD entre SLP y *stents* metálicos sin recubrimiento son menores tras el infarto, y son necesarias muestras grandes de pacientes para identificar una diferencia significativa. Por ejemplo, los SLP no fueron superiores a los *stents* metálicos sin recubrimiento en la RLD en el ensayo PASSION⁷ con 619 pacientes, pero fueron superiores en el ensayo HORIZONS⁸ con 3.006 pacientes. Sin embargo, en el ensayo EXAMINATION¹⁶, los SLE no alcanzaron una incidencia significativamente inferior de RLD a 1 año (el 7% con los *stents* metálicos sin recubrimiento y el 3,9% con los SLE), pero esto podría explicarse por el buen resultado de los *stents* metálicos sin recubrimiento no farmacológicos utilizados (*stents* de cromo-cobalto).

La incidencia de trombosis y RLD con los SLP en nuestro estudio fue comparable a lo observado en el ensayo HORIZONS⁸ o en el subgrupo de IAMCEST del ensayo COMPARE²⁷. Además, la incidencia de trombosis y RLD con los SLE en nuestro estudio fue del mismo orden que la observada con estos *stents* en el ensayo EXAMINATION¹⁶ o en el subestudio del ensayo COMPARE²⁷.

El uso de la trombectomía requiere consideración especial, que no se ha analizado de manera específica en los estudios antes citados. Es de destacar que, aunque los pacientes tratados con SLE tendieron a alcanzar mejores resultados clínicos independientemente del uso de trombectomía, el menor riesgo de trombosis con los SLE fue más evidente en los casos sin trombectomía.

El riesgo de trombosis con los SLP de primera generación en el IAMCEST está relacionado con la carga de trombo²⁴. Los resultados de nuestro estudio indican que, en ausencia de aspiración del trombo, una posiblemente mayor carga de trombo subyacente aumentaba el riesgo de trombosis del *stent* con los SLP pero no con los SLE, tal vez debido a los factores protectores mencionados que están en relación con el diseño de estos últimos *stents*.

Varios estudios clínicos y metanálisis han señalado un efecto beneficioso de la aspiración del trombo¹⁸⁻²¹. Sin embargo, dos estudios recientemente publicados no han observado efecto beneficioso asociado a la aspiración del trombo respecto a la reducción del tamaño del infarto ni en cuanto a ventaja de supervivencia a 30 días^{22,23}.

En nuestro estudio, el uso selectivo de la trombectomía por aspiración manual fue un predictor independiente de muerte e infarto. El efecto beneficioso aportado por la trombectomía podría explicarse por su aplicación selectiva y podría estar relacionado con una menor carga de trombo residual en el vaso y en torno al *stent*, junto con una reperusión microvascular más apropiada. La extracción del trombo de la lesión antes de implantar el *stent* puede reducir la probabilidad de aposición incompleta tardía y puede aumentar la rapidez de cobertura de neointima. Esto podría ser una explicación mecanicista de la interacción entre aspiración del trombo y modelo de SLP, puesto que se ha demostrado que los SLP son más propensos a presentar una cobertura retardada y una mala aposición tardía, factores de riesgo bien conocidos de trombosis tardía del *stent*.

Limitaciones

Este estudio es un registro retrospectivo comparativo, con periodos de tratamiento diferentes y con diferencias basales entre

los grupos. Esto comporta varias limitaciones, principalmente por la carga de posibles factores de confusión, que no siempre se excluyen, ni siquiera después de introducir un ajuste con un análisis de emparejamiento como el de la puntuación de propensión. La diferencia de los momentos de reclutamiento de los dos grupos de *stents* es una limitación, ya que algunas diferencias del tratamiento médico podrían haber influido en los resultados. El hecho de que la inclusión fuera consecutiva no se verificó externamente y su fiabilidad queda limitada al compromiso del investigador.

Dado el carácter retrospectivo del estudio, las intervenciones se realizaron según las normas y preferencias locales y del operador en el momento de llevarlas a cabo. No obstante, estas normas son comparables entre los distintos centros. Dicho esto, la inclusión en el análisis multivariable del momento de inclusión y el hospital no afectó a los resultados y estas variables no fueron factores independientes predictivos de los resultados.

El estudio no tuvo la potencia estadística suficiente para las variables de valoración utilizadas. En consecuencia, estos resultados deben considerarse generadores de hipótesis y serán necesarios ensayos aleatorizados más amplios con SLE o con trombectomía en el contexto del IAMCEST.

CONCLUSIONES

Los resultados de este registro retrospectivo multicéntrico indican que el uso de SLE en el IAMCEST podría asociarse a mejor resultado clínico que con el uso de SLP. La reducción del riesgo de trombosis con los SLE podría ser más relevante en ausencia de trombectomía.

CONFLICTO DE INTERESES

José M. de la Torre Hernández ha recibido una subvención de investigación y es consultor de Boston Scientific y Abbott Vascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC, King 3rd SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120:2271-306.
- Pfisterer ME. Late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation for acute myocardial infarction: a new red flag is raised. *Circulation*. 2008;118:1117-9.
- Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 2007;369:667-78.
- De la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartín M, Pinar E, et al; ESTROFA Study Group. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio Español sobre Trombosis de stents Farmacoactivos). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:986-90.
- Nakazawa G, Finn AV, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont EK, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation*. 2008;118:1138-45.
- Spaulding C, Teiger E, Commeau P, Varenne O, Bramucci E, Slama M, et al. Four-year follow-up of TYPHOON (Trial to assess the use of the cYPHER sirolimus-eluting coronary stent in acute myocardial infarction treated with balloon angioplasty). *J Am Coll Cardiol Interv*. 2011;4:14-23.
- Vink MA, Dirksen MT, Suttorp MJ, Tijssen JG, Van Etten J, Patterson MS, et al. 5-year follow-up after primary percutaneous coronary intervention with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a follow-up study of the PASSION (Paclitaxel-Eluting Versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation) trial. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2011;4:424-9.
- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2193-204.
- Kim HS, Lee JH, Lee SW, Kim YH, Park JH, Choi SW, et al. Long-term safety and efficacy of sirolimus- vs. paclitaxel-eluting stent implantation for acute ST-elevation myocardial infarction: 3-year follow-up of the PROSIT trial. *Int J Cardiol*. 2011;147:253-7.
- Brar SS, Leon MB, Stone GW, Mehran R, Moses JW, Brar SK, et al. Use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1677-89.
- Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, Räber L, Stefanini GG, Valgimigli M, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:977-87.
- Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, Newman W, Applegate RJ, Cannon LA, et al; SPIRIT IV Investigators. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents. 2-year follow-up from the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:19-25.
- Smits PC, Kedhi E, Roayaards KJ, Joesoef KS, Wassing J, Rademaker-Havinga TA, et al. 2-year follow-up of a randomized controlled trial of everolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice. COMPARE (Comparison of the everolimus eluting XIENCE-V stent with the paclitaxel eluting TAXUS LIBERTÉ stent in all-comers: a randomized open label trial). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:11-8.
- Alfonso F, Fernandez C. Second-generation drug-eluting stents. Moving the field forward. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:26-9.
- Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:1393-402.
- Sabate M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1482-90.
- Hofma SH, Brouwer J, Velders MA, Van't Hof AW, Smits PC, Queré M, et al. Second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction 1-year results of the randomized XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:381-7.
- Vlaar PJ, Svilaas T, Van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, De Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371:1915-20.
- Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefèvre T, Kaltoft A, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2193-203.
- Noman A, Egred M, Bagnall A, Spyridopoulos I, Jamieson S, Ahmed J. Impact of thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:3054-61.
- Kumbhani DJ, Bavry AA, Desai MY, Bangalore S, Bhatt DL. Role of aspiration and mechanical thrombectomy in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: an updated meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1409-18.
- Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, et al; INFUSE-AMI Investigators. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1817-26.
- Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al; TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1587-97.
- Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, Van Mieghem CA, Van Domburg RT, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:573-83.
- Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
- Worner F, Cequier A, Bardají A, Bodí V, Bover R, Martínez-Sellés M, et al. Comentarios a la guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:5-11.
- Kedhi E, Gomes M, Joesoef KS, Wassing J, Goedhart D, McFadden E, et al. Everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients presenting with myocardial infarction: insights from the two year results of the COMPARE prospective randomised controlled trial. *EuroIntervention*. 2012;7:1376-85.
- Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabaté M, Valgimigli M, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:496-504.
- Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Coleman L, Acampado E, et al. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:333-42.
- Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, Kolachalama VB, Nguyen-Ehrenreich KL, Giddings VL, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*. 2011;123:1400-9.
- Sawada T, Shinke T, Otake H, Mizoguchi T, Iwasaki M, Emoto T, et al. Comparisons of detailed arterial healing response at seven months following implantation of an everolimus- or sirolimus-eluting stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;168:960-6.