

Artículo original

Análisis combinado de dos ensayos aleatorizados de comparación de *stents* con recubrimiento de titanio-óxido nítrico con *stents* liberadores de fármacos en el IAMCESTPetri O. Tuomainen^{a,b}, Jussi Sia^c, Wail Nammas^b, Matti Niemelä^d, Juhani K.E. Airaksinen^e, Fausto Biancari^f y Pasi P. Karjalainen^{b,*}^a Department of Internal Medicine and Heart Center, Kuopio University Hospital, University of Eastern Finland, Kuopio, Finlandia^b Department of Cardiology, Satakunta Central Hospital, Pori, Finlandia^c Department of Cardiology, Kokkola Central Hospital, Kokkola, Finlandia^d Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, University of Oulu, Oulu, Finlandia^e Department of Medicine, Turku University Hospital, Turku, Finlandia^f Division of Cardiothoracic and Vascular Surgery, Department of Surgery, Oulu, Finlandia

Historia del artículo:

Recibido el 23 de agosto de 2013

Aceptado el 21 de enero de 2014

On-line el 4 de junio de 2014

Palabras clave:

Stents bioactivos

Stents liberadores de everolimus

Stents liberadores de paclitaxel

Infarto agudo de miocardio con elevación

del segmento ST

Resultados clínicos

RESUMEN

Introducción y objetivos: Análisis combinado basado en los datos de pacientes de los ensayos TITAX-AMI y BASE-ACS para evaluar los resultados clínicos obtenidos con *stents* bioactivos con recubrimiento de titanio-óxido nítrico comparados con los *stents* liberadores de fármacos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tras un seguimiento de 2 años.**Métodos:** El ensayo TITAX-AMI comparó los *stents* bioactivos con los liberadores de paclitaxel en 425 pacientes con infarto agudo de miocardio. El ensayo BASE-ACS comparó *stents* bioactivos con *stents* liberadores de everolimus en 827 pacientes con síndrome coronario agudo. El objetivo principal para el análisis combinado fueron los eventos adversos cardíacos mayores: muerte cardíaca, infarto de miocardio recurrente o revascularización de la lesión diana por causa isquémica tras un seguimiento de 2 años.**Resultados:** El análisis combinado incluyó a 501 pacientes; se trató a 245 con *stents* bioactivos y se implantó *stent* liberador de fármacos a 256. En el análisis conjunto, el grupo de *stents* bioactivos presentó un cociente de riesgos de eventos adversos cardíacos mayores de 0,85 (intervalo de confianza del 95%, 0,53-1,35; $p = 0,49$) comparado con el grupo de *stents* liberadores de fármacos. De igual modo, el grupo conjunto de *stents* bioactivos mostró un cociente de riesgos de muerte cardíaca de 0,71 (intervalo de confianza del 95%, 0,26-1,95; $p = 0,51$); de infarto de miocardio recurrente, 0,44 (intervalo de confianza del 95%, 0,20-0,97; $p = 0,04$), y de revascularización de la lesión diana por causa isquémica, 1,39 (intervalo de confianza del 95%, 0,74-2,59; $p = 0,30$), en comparación con el grupo conjunto tratado con *stents* liberadores de fármacos. Estos resultados se confirmaron por un análisis de puntuación de propensión ajustado respecto a la serie de datos conjunta.**Conclusiones:** En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, los *stents* bioactivos, comparados con los *stents* liberadores de fármacos, se asociaron a menores tasas de infarto de miocardio recurrente tras un seguimiento de 2 años; no obstante, las tasas de muerte cardíaca y de revascularización de la lesión diana por causa isquémica fueron similares.

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

Pooled Analysis of Two Randomized Trials Comparing Titanium-nitride-oxide-coated Stent Versus Drug-eluting Stent in STEMI

ABSTRACT

Introduction and objectives: We performed a pooled analysis based on patient-level data from the TITAX-AMI and BASE-ACS trials to evaluate the outcome of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents vs drug-eluting stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction at 2-year follow-up.**Methods:** The TITAX-AMI trial compared bioactive stents with paclitaxel-eluting stents in 425 patients with acute myocardial infarction. The BASE-ACS trial compared bioactive stents with everolimus-eluting stents in 827 patients with acute coronary syndrome. The primary endpoint for the pooled analysis was

Keywords:

Bioactive stents

Everolimus-eluting stents

Paclitaxel-eluting stents

ST-segment elevation myocardial infarction

Outcome

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.04.003>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:511-3.* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, Satakunta Central Hospital, Sairaalan tie 3, FIN-28100, Pori, Finlandia.
Correo electrónico: pasi.karjalainen@satshp.fi (P.P. Karjalainen).<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.01.025>

0300-8932/© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

major adverse cardiac events: a composite of cardiac death, recurrent myocardial infarction, or ischemia-driven target lesion revascularization at 2-year follow-up.

Results: The pooled analysis included 501 patients; 245 received bioactive stents, and 256 received drug-eluting stents. The pooled bioactive stent group was associated with a risk ratio of 0.85 for major adverse cardiac events (95% confidence interval, 0.53-1.35; $P = .49$) compared to the pooled drug-eluting stent group. Similarly, the pooled bioactive stent group was associated with a risk ratio of 0.71 for cardiac death (95% confidence interval, 0.26-1.95; $P = .51$), 0.44 for recurrent myocardial infarction (95% confidence interval, 0.20-0.97; $P = .04$), and 1.39 for ischemia-driven target lesion revascularization (95% confidence interval, 0.74-2.59; $P = .30$), compared to the pooled drug-eluting stent group. These results were confirmed by propensity-score adjusted analysis of the combined datasets.

Conclusions: In patients with ST-segment elevation myocardial infarction, bioactive stents were associated with lower rates of recurrent myocardial infarction compared to drug-eluting stents at 2-year follow-up; yet, the rates of cardiac death and ischemia-driven target lesion revascularization were similar.

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

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

Abreviaturas

IAM: infarto agudo de miocardio
 MACE: eventos adversos cardiacos mayores
 RLD: revascularización de lesión diana
 SBA: *stents* bioactivos
 SLF: *stents* liberadores de fármacos
 TS: trombosis de *stent*

INTRODUCCIÓN

Los *stents* liberadores de fármacos (SLF) de primera generación redujeron de manera efectiva la incidencia de revascularizaciones de la lesión diana (RLD) en una proporción de entre la mitad y dos tercios en un seguimiento a largo plazo^{1,2}. Sin embargo, la evidencia reciente acumulada en registros y metanálisis pone en duda la seguridad a largo plazo de los SLF de primera generación, lo que ha despertado inquietud respecto a las posibles tasas de trombosis del *stent* (TS) tardía y muy tardía más altas³⁻⁵. El diseño de los SLF de segunda generación ha sido un nuevo avance. En este contexto, el *stent* de segunda generación liberador de everolimus ha reducido significativamente el objetivo combinado de seguridad y eficacia respecto al *stent* de primera generación liberador de paclitaxel tras un seguimiento de 12 meses^{6,7}.

La seguridad del *stent* bioactivo (SBA) con recubrimiento de titanio-óxido nítrico se ha puesto de relieve en varios estudios observacionales en poblaciones de la práctica clínica real^{8,9} y en ensayos controlados y aleatorizados en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)^{10,11}. En el ensayo TITAX-AMI, el SBA fue superior al *stent* liberador de paclitaxel por lo que respecta al objetivo de eventos adversos cardiacos mayores (MACE), muerte cardiaca, reinfarto y TS definitiva en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) en un seguimiento de 5 años, con unas tasas similares de RLD a causa de isquemia¹⁰. En el ensayo BASE-ACS, el SBA no fue inferior al *stent* liberador de everolimus por lo que respecta al objetivo principal de MACE en pacientes con SCA tras un seguimiento de 12 meses; los IAM no mortales fueron significativamente menos con el SBA¹¹. Sin embargo, no hay muchos datos de comparación directa de SBA con SLF en el contexto concreto del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). En consecuencia, se llevó a cabo un análisis combinado basado en los datos de los pacientes de los ensayos TITAX-AMI y BASE-ACS para evaluar los resultados clínicos en los pacientes con IAMCEST tras un seguimiento de 2 años.

MÉTODOS

Selección de los pacientes y diseño del estudio

El diseño de ambos ensayos se ha descrito ya con anterioridad^{11,12}. De forma resumida, el ensayo TITAX-AMI fue un ensayo multicéntrico, prospectivo y a ciego simple llevado a cabo entre diciembre de 2005 y noviembre de 2006, en el que participaron 425 pacientes con IAM sometidos a intervención coronaria percutánea; se los distribuyó aleatoriamente en proporción 1:1 al tratamiento con un SBA (Titan-2[®], Hexacath; París, Francia) o un *stent* liberador de paclitaxel (TAXUS Liberté[®], Boston Scientific; Natick, Massachusetts, Estados Unidos). El objetivo principal fue la primera aparición de un MACE (muerte cardiaca, recurrencia del IAM o RLD a causa de isquemia) en un seguimiento de 12 meses y cuyas definiciones se han descrito ya con anterioridad¹². Los objetivos secundarios fueron la muerte por cualquier causa, una combinación de muerte cardiaca y recurrencia del IAM y la TS definitiva en un seguimiento a 12 meses. El ensayo BASE-ACS fue un ensayo de no inferioridad prospectivo, multicéntrico, a ciego simple y aleatorizado llevado a cabo entre enero de 2009 y septiembre de 2010. Participaron en el ensayo 827 pacientes con SCA sometidos a intervención coronaria percutánea precoz, con una asignación aleatoria en proporción 1:1 al tratamiento con SBA o *stent* liberador de everolimus (Xience V[®], Abbott Vascular; Santa Clara, California, Estados Unidos). El objetivo principal fue la primera aparición de un MACE (muerte cardiaca, IAM no mortal o RLD a causa de isquemia) en un seguimiento de 12 meses. Las definiciones de estos objetivos también se han descrito ya con anterioridad¹¹. Los objetivos secundarios fueron la muerte por cualquier causa, una combinación de muerte cardiaca e IAM no mortal y la TS definitiva en un seguimiento a 12 meses. Se adoptó la categoría de TS «definitiva» según la definición del *Academic Research Consortium*¹³. En ambos ensayos, los operadores debían conocer necesariamente el tipo de *stent* asignado, pero se mantuvo el diseño ciego para los pacientes y el personal investigador que realizó la evaluación de los resultados clínicos. Para realizar el presente análisis, los autores tuvieron acceso sin restricciones a los datos del paciente a través de la base de datos electrónica de cada ensayo. Se seleccionó a los pacientes con IAMCEST tratados mediante intervención coronaria percutánea precoz de ambos ensayos y se combinaron sus datos para establecer dos grupos conjuntos de pacientes: los tratados con un SBA y los tratados con un SLF. Se compararon estos dos grupos en lo relativo a sus características clínicas basales, los datos angiográficos y de la intervención y los resultados clínicos a 2 años. Las variables de valoración clínicas se presentaron según lo definido por los autores en los respectivos ensayos iniciales. El análisis del objetivo primario

combinado a los 2 años de seguimiento se había preespecificado en ambos ensayos.

Cuestiones éticas

Ambos estudios fueron iniciados por los propios investigadores y se llevaron a cabo siguiendo las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1964 revisada en 2002. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de los pacientes tras una explicación detallada del protocolo del estudio. El protocolo del estudio recibió la aprobación de los comités de ética del centro de coordinación (*Satakunta Central Hospital*) y otros hospitales participantes. El ensayo TITAX-AMI está registrado en la base de datos ClinicalTrials¹⁴ con el número NCT00495664 y el ensayo BASE-ACS, con el número NCT00819923.

Intervenciones farmacológicas

En ambos ensayos, a los pacientes que estaban recibiendo ya un tratamiento de mantenimiento con ácido acetilsalicílico no se les administró ninguna dosis de carga adicional de este fármaco. A los pacientes que no recibían tratamiento de mantenimiento con ácido acetilsalicílico, se los pretrató con ácido acetilsalicílico en dosis de carga de 250 mg por vía oral o 250-500 mg por vía intravenosa durante la intervención coronaria percutánea, y se continuó después con dosis diarias de al menos 75-150 mg indefinidamente. Se inició la administración de clopidogrel oral con una dosis de carga de al menos 300 mg antes o inmediatamente después de la intervención, y se continuó con una dosis diaria de 75 mg. Según lo establecido en el protocolo, a los pacientes de uno u otro grupo se les prescribió clopidogrel oral durante un mínimo de 6 meses y luego durante periodos más largos (máximo 12 meses), a criterio del operador. Durante la intervención, se administró por vía intravenosa heparina de bajo peso molecular (enoxaparina sódica) o heparina no fraccionada a la dosis estándar recomendada por las guías. El uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o bivalirudina perintervención se dejó a criterio del operador.

Análisis estadístico

En primer lugar se combinaron las series de datos de los dos estudios aleatorizados para formar un solo conjunto de datos para el análisis sin aplicar una combinación estadística metanalítica. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa IBM SPSS (versión 20.0). Las variables continuas se presentaron en forma de media \pm error estándar y las variables dicotómicas, en forma de recuentos y porcentajes. Se utilizaron las pruebas de la χ^2 de Pearson, Kolmogorov-Smirnov, análisis de la varianza de una vía, Kruskal-Wallis, exacta de Fisher y Mann-Whitney para evaluar las diferencias entre las cohortes de estudio. Aunque los datos procedían de estudios aleatorizados, se observaron algunas diferencias significativas o casi significativas entre las cohortes de estudio. En consecuencia, se optó por tener en cuenta estas diferencias mediante el desarrollo de una puntuación de propensión para los métodos de tratamiento. La puntuación de propensión se calculó mediante regresión logística, con la inclusión de variables clínicas y de intervención con alguna diferencia entre los grupos de estudio, según lo indicado por el valor de $p < 0,2$ en el análisis univariable. Los estudios incluidos se introdujeron en el modelo de regresión logística en forma de una covariable dicotómica, con objeto de tener en cuenta toda posible diferencia relativa a las características de los pacientes y de la intervención. La puntuación de propensión se añadió al modelo de regresión en forma de covariable. Se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar el ajuste del modelo de regresión. Se utilizó un análisis de curva de características operativas del receptor para evaluar la probabilidad esperada. La puntuación de propensión obtenida tenía un área bajo la curva de 0,65 (intervalo de confianza del 95% [IC95%],

0,60-0,69; Hosmer-Lemeshow, $p = 0,35$). La puntuación de propensión se utilizó solamente para el análisis ajustado, con objeto de estimar la influencia del tipo de *stent* en los resultados clínicos tras la intervención. El análisis combinado de los datos agregados se llevó a cabo con el programa Review Manager 5.2 (RevMan; Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012). El riesgo general de eventos adversos se expresó mediante el cociente de riesgos con su IC95%. Se evaluó la heterogeneidad entre los dos ensayos mediante la prueba de I^2 . Cuando el valor de I^2 era $< 40\%$, la heterogeneidad se consideró no significativa. Se optó por utilizar el método de efectos aleatorios, ya que la potencia estadística de la prueba de I^2 es pequeña cuando el número de estudios combinados es bajo. Además, algunos factores clínicos apuntan a la heterogeneidad. Por ejemplo, el grupo de SLF incluye dos tipos de *stent* diferentes y la definición del IAM como criterio de evaluación del resultado clínico fue diferente en los dos ensayos originales. Por último, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el presente análisis conjunto se incluyó a un total de 501 pacientes con IAMCEST tratados con intervención coronaria percutánea precoz; 245 pacientes recibieron un SBA (83 del ensayo TITAX-AMI y 162 del ensayo BASE-ACS) y a 256 se les implantaron SLF (97 con *stents* liberadores de paclitaxel en el ensayo TITAX-AMI y 159 con *stents* liberadores de everolimus en el ensayo BASE-ACS). Se dispuso de datos sobre los parámetros de evaluación del resultado clínico a los 2 años de seguimiento para todos los pacientes.

Características clínicas basales de la cohorte conjunta

Los pacientes del grupo de SBA tenían mayor probabilidad de antecedentes de cirugía de revascularización aortocoronaria que los del grupo de SLF (el 3,7 y el 0,8% respectivamente; $p = 0,027$), mientras que los pacientes del grupo de SLF mostraron tendencia a mayor frecuencia de hipercolesterolemia. Los dos grupos estaban bien equilibrados en cuanto a las demás características clínicas basales ($p > 0,05$ en todos los casos) (tabla 1). Las características clínicas basales de los dos subgrupos en los ensayos individuales se presentan en las tablas 1 y 2 del material suplementario.

Datos angiográficos y de la intervención en la cohorte conjunta

En los pacientes del grupo de SBA, la longitud total de *stent* era mayor que en los del grupo de SLF ($21,2 \pm 9,2$ frente a $19,5 \pm 7,2$ mm; $p = 0,046$), y las lesiones con contenido de trombos fueron más frecuentes (el 73,9 y el 59,4%; $p < 0,001$). Los dos grupos estaban bien equilibrados en cuanto a los demás datos angiográficos y de la intervención ($p > 0,05$ en todos los casos) (tabla 2). Las características angiográficas y de la intervención de los dos subgrupos en los ensayos individuales se presentan en las tablas 3 y 4 del material suplementario.

Duración del tratamiento con clopidogrel

La duración media del tratamiento con clopidogrel en el grupo de SBA en comparación con el de SLF fue $7,4 \pm 3,1$ frente a $10,4 \pm 2,7$ meses ($p < 0,001$) en el ensayo TITAX-AMI, $8,8 \pm 3,6$ frente a $10,1 \pm 2,9$ meses ($p < 0,001$) en el ensayo BASE-ACS y $8,3 \pm 3,4$ frente a $10,3 \pm 2,8$ meses ($p < 0,001$) en la serie combinada.

Resultados clínicos ajustados mediante puntuación de propensión en el seguimiento a 2 años

En el seguimiento realizado a los 2 años, en el grupo de estudio de SBA frente al grupo de SLF, las tasas de MACE fueron del 11,4

Tabla 1
Características clínicas basales de los dos grupos de estudio combinados

Variable	Grupo de SBA (n = 245)	Grupo de SLF (n = 256)	p
Edad (años)	62,4 ± 11,5	61,7 ± 12,2	0,51
Varones	188 (76,7)	198 (77,3)	0,87
Antecedentes familiares de EC	111 (45,3)	107 (41,8)	0,43
Diabetes mellitus	35 (14,3)	33 (12,9)	0,65
Hipertensión	95 (38,8)	106 (41,4)	0,55
Hipercolesterolemia	97 (39,6)	123 (48,0)	0,057
Tabaquismo actual	99 (40,4)	109 (42,6)	0,62
IM previo	23 (9,41)	14 (5,5)	0,09
ICP previa	9 (3,7)	16 (6,3)	0,19
CABG previa	9 (3,7)	2 (0,8)	0,027
Ictus previo	6 (2,4)	6 (2,3)	0,94

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SBA: *stent* bioactivo; SLF: *stent* liberador de fármaco.

Las variables continuas se presentan en forma de media ± desviación estándar; las variables dicotómicas, como n (%).

frente al 13,7% ($p = 0,50$; ajustado por puntuación de propensión, *odds ratio* [OR] = 0,78; IC95%, 0,45-1,35); muerte cardiaca, el 2,4 frente al 3,5% ($p = 0,60$; ajustado por puntuación de propensión, OR = 0,65; IC95%, 0,22-1,91); recurrencia del IAM, el 3,3 frente al 7,4% ($p = 0,032$; ajustado por puntuación de propensión, OR = 0,36; IC95%, 0,15-0,88); RLD a causa de isquemia, el 8,6 frente al 6,3% ($p = 0,39$; ajustado por puntuación de propensión, OR = 1,41; IC95%, 0,70-2,83), y TS definitiva, el 0,8 frente al 5,1% ($p = 0,007$; ajustado por puntuación de propensión, OR = 0,31; IC95%, 0,03-0,67).

Resultados de evolución clínica conjuntos en el seguimiento a 2 años

En la figura se presentan los gráficos de Forest de las tasas absolutas de eventos clínicos en los dos grupos combinados a los 2 años de seguimiento, con los cocientes de riesgos para el grupo combinado y en los dos ensayos individuales. En ninguno de los ensayos se observó evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$ para todos

los eventos evaluados, excepto muerte cardiaca, $I^2 = 67\%$). En el grupo de SBA conjunto, se obtuvo para los MACE un cociente de riesgos de 0,85 (IC95%, 0,53-1,36; $p = 0,49$) en comparación con el grupo de SLF conjunto. De igual modo, el grupo conjunto de SBA obtuvo para la muerte cardiaca un cociente de riesgos de 0,53 (IC95%, 0,04-7,48; $p = 0,63$); para recurrencia del IAM, un cociente de riesgos de 0,44 (IC95%, 0,20-0,97; $p = 0,04$); para la RLD por causa isquémica, un cociente de riesgos de 1,38 (IC95%, 0,74-2,60; $p = 0,31$), y para la TS definitiva, un cociente de riesgos de 0,17 (IC95%, 0,04-0,72; $p = 0,02$) en comparación con el grupo combinado de SLF (figura).

DISCUSIÓN

Resultados principales

El presente análisis conjunto de los ensayos TITAX-AMI y BASE-ACS a los 2 años de seguimiento puso de manifiesto que, en los

Tabla 2
Datos angiográficos y de intervención de los dos grupos de estudio combinados

Variable	Grupo de SBA (n = 245)	Grupo de SLF (n = 256)	p
<i>Tipo de vaso</i>			
Arteria descendente anterior izquierda	115 (46,9)	118 (46,1)	0,85
Arteria circunfleja izquierda	31 (12,7)	51 (19,9)	0,028
Arteria coronaria derecha	96 (39,2)	86 (33,6)	0,19
Tronco coronario izquierdo	0	1 (0,4)	0,33
Injerto de vena safena	3 (1,2)	0	0,076
<i>Presencia de trombo</i>			
Diámetro del vaso de referencia (mm)	3,16 ± 0,42	3,16 ± 0,44	< 0,001
Longitud de la lesión (mm)	14,5 ± 5,2	14,0 ± 6,8	0,063
Diámetro del <i>stent</i> (mm)	3,22 ± 0,75	3,15 ± 0,42	0,42
Longitud del <i>stent</i> (mm)	18,3 ± 4,9	18,2 ± 5,3	0,37
Longitud total del <i>stent</i> (mm)	21,2 ± 9,2	19,5 ± 7,2	0,046
Número de <i>stents</i> por lesión culpable	1,15 ± 0,38	1,10 ± 0,32	0,20
<i>Aspiración del trombo</i>			
<i>Stent</i> directo	71 (28,9)	66 (25,8)	0,42
Posdilatación	84 (34,3)	85 (33,2)	0,80
<i>Medicaciones</i>			
Heparina de bajo peso molecular	105 (42,9)	108 (42,2)	0,88
Heparina no fraccionada	149 (60,8)	154 (60,2)	0,88
Inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa	40 (16,3)	51 (19,9)	0,30
Bivalirudina	119 (48,6)	123 (48,0)	0,91
	55 (22,4)	48 (18,8)	0,31

SBA: *stent* bioactivo; SLF: *stent* liberador de fármaco.

Las variables continuas se presentan en forma de media ± desviación estándar; las dicotómicas, como n (%).

A Eventos cardiacos adversos mayores

Estudio o subgrupo	SBA		SLF		Ponderación	Cociente de riesgos MH, aleatorio (IC95%)	Cociente de riesgos MH, aleatorio (IC95%)
	Eventos	Total Eventos	Total	Total			
BASE-ACS	18	162	17	159	56,7%	1,04 (0,56-1,94)	
TITAX-AMI	10	83	18	97	43,3%	0,65 (0,32-1,33)	
Total (IC95%)		245		256	100,0%	0,85 (0,53-1,36)	
Total de eventos	28		35				
Heterogeneidad: $T^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,94$, $gl = 1$ ($p = 0,33$); $I^2 = 0\%$ Prueba de efecto global: $Z = 0,69$ ($p = 0,49$)							

B Muerte cardiaca

Estudio o subgrupo	SBA		SLF		Ponderación	Cociente de riesgos MH, aleatorio (IC95%)	Cociente de riesgos MH, aleatorio (IC95%)
	Eventos	Total Eventos	Total	Total			
BASE-ACS	6	162	4	159	61,5%	1,47 (0,42-5,12)	
TITAX-AMI	0	83	5	97	38,5%	0,11 (0,01-1,89)	
Total (IC95%)		245		256	100,0%	0,53 (0,04-7,48)	
Total de eventos	6		9				
Heterogeneidad: $T^2 = 2,55$; $\chi^2 = 2,99$, $gl = 1$ ($p = 0,08$); $I^2 = 67\%$ Prueba de efecto global: $Z = 0,47$ ($p = 0,64$)							

C Recurrencia de infarto de miocardio no mortal

Estudio o subgrupo	SBA		SLF		Ponderación	Cociente de riesgos MH, aleatorio (IC95%)	Cociente de riesgos MH, aleatorio (IC95%)
	Eventos	Total Eventos	Total	Total			
BASE-ACS	3	162	7	159	35,4%	0,42 (0,11-1,60)	
TITAX-AMI	5	83	13	97	64,6%	0,45 (0,17-1,21)	
Total (IC95%)		245		256	100,0%	0,44 (0,20-0,97)	
Total de eventos	8		20				
Heterogeneidad: $T^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,01$, $gl = 1$ ($p = 0,94$); $I^2 = 0\%$ Prueba de efecto global: $Z = 2,03$ ($p = 0,04$)							

D Revascularización de lesión diana a causa de isquemia

Estudio o subgrupo	SBA		SLF		Ponderación	Cociente de riesgos MH, aleatorio (IC95%)	Cociente de riesgos MH, aleatorio (IC95%)
	Eventos	Total Eventos	Total	Total			
BASE-ACS	11	162	10	159	57,8%	1,08 (0,47-2,47)	
TITAX-AMI	10	83	6	97	42,2%	1,95 (0,74-5,13)	
Total (IC95%)		245		256	100,0%	1,38 (0,74-2,60)	
Total de eventos	21		16				
Heterogeneidad: $T^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,82$, $gl = 1$ ($p = 0,36$); $I^2 = 0\%$ Prueba de efecto global: $Z = 1,01$ ($p = 0,31$)							

E Trombosis de stent definitiva

Estudio o subgrupo	SBA		SLF		Ponderación	Cociente de riesgos MH, aleatorio (IC95%)	Cociente de riesgos MH, aleatorio (IC95%)
	Eventos	Total Eventos	Total	Total			
BASE-ACS	1	162	6	159	49,3%	0,16 (0,02-1,34)	
TITAX-AMI	1	83	7	97	50,7%	0,17 (0,02-1,33)	
Total (IC95%)		245		256	100,0%	0,17 (0,04-0,72)	
Total de eventos	2		13				
Heterogeneidad: $T^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,00$, $gl = 1$ ($p = 0,99$); $I^2 = 0\%$ Prueba de efecto global: $Z = 2,39$ ($p = 0,02$)							

Figura. Análisis combinado de los cocientes de riesgo de eventos adversos cardiacos mayores (conjunto de muerte cardiaca, recurrencia de infarto de miocardio no mortal y revascularización de lesión diana por isquemia) (A), muerte cardiaca (B), recurrencia de infarto de miocardio no mortal (C), revascularización de lesión diana por isquemia (D) y trombosis definitiva del *stent* (E), asociados a los *stents* bioactivos frente a los *stents* liberadores de fármacos a los 2 años de seguimiento. *gl*: grados de libertad; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MH: Mantel-Haenszel; SBA: *stents* bioactivos; SLF: *stents* liberadores de fármacos.

pacientes con IAMCEST sometidos a intervención coronaria percutánea precoz, el implante de un SBA, en comparación con SLF, se asoció a unas tasas significativamente inferiores de recurrencia del IAM ($p = 0,04$) y de TS definitiva ($p = 0,02$). Las

tasas de muerte cardiaca, RLD a causa de isquemia y del conjunto de todos los MACE fueron estadísticamente similares ($p > 0,05$ en todos los casos). Hasta donde saben los autores, el estudio que se presenta es el primer análisis conjunto de ensayos aleatorizados

publicado hasta la fecha en el que se presentan resultados clínicos obtenidos con el SBA frente al SLF en el contexto del IAMCEST.

Variables de valoración de eficacia y de seguridad

En el presente análisis combinado, el implante de SBA en pacientes con IAMCEST se asoció a una leve reducción (15%) del riesgo relativo de la variable de valoración clínica combinada de eficacia y seguridad a los 2 años de seguimiento, en comparación con un grupo de pacientes tratados con SLF (*stents* liberadores de paclitaxel y liberadores de everolimus) ($p = 0,49$). No es de extrañar que hubiera un aumento del 39% en el riesgo relativo del objetivo de eficacia específica del dispositivo, la RLD a causa de isquemia ($p = 0,30$). El hecho de que no se realizara un seguimiento angiográfico sistemático puede haber influido en las tasas relativas de RLD entre los dos grupos de *stents*. Es bien sabido que el seguimiento angiográfico aumenta las diferencias absolutas entre los *stents* en cuanto a la RLD más allá de lo que se observaría con un seguimiento tan solo clínico. No obstante, con la adopción de un seguimiento exclusivamente clínico, los resultados reflejarían lo que sucede en la práctica clínica real, y evita reintervenciones en las lesiones angiográficas clínicamente «silentes». El aumento del riesgo relativo de RLD asociado al SBA fue compensado por una reducción del 56% en el riesgo relativo de recurrencia del IAM ($p = 0,04$) y una reducción del 29% en el riesgo relativo de muerte cardiaca ($p = 0,51$) (objetivos de seguridad). La reducción del riesgo de recurrencia del IAM fue muy probablemente consecuencia de la reducción del 83% en el riesgo relativo de TS definitiva que se asociaba al uso de SBA en comparación con SLF a los 2 años ($p = 0,02$).

Perspectiva en la literatura médica actual

En el análisis *post-hoc* de 12 meses del ensayo BASE-ACS basado en el tipo de SCA, el cociente de riesgo relativo asociado al uso de un SBA en comparación con un *stent* liberador de everolimus en los pacientes con IAMCEST fue 1,06 para los MACE, 1,1 para la RLD a causa de isquemia, 0,27 para la recurrencia de IAM, 1,95 para la muerte cardiaca y 0,16 para la TS definitiva¹⁵. En dicho análisis *post-hoc*, las tasas de recurrencia del IAM y de muerte cardiaca a 12 meses asociadas al uso de *stents* liberadores de everolimus fueron del 4,4 y el 1,9%, respectivamente; la de la TS definitiva fue del 3,8%. La tasa combinada de MACE fue del 8,8%¹⁵. Sin embargo, las tasas de eventos asociadas a los SLF en el presente análisis conjunto son comparativamente superiores a las descritas en otros ensayos aleatorizados. En un análisis a 2 años de los datos conjuntos de los ensayos SPIRIT y COMPARE, las tasas de eventos asociadas a los *stents* liberadores de everolimus en los pacientes con SCA fueron: MACE, 8,7%; muerte cardiaca, 1,4%; IAM no mortal, 4%; RLD a causa de isquemia, 4,7%, y TS definitiva, 0,4%¹⁶. La inclusión de pacientes de todo el espectro del SCA, en comparación con la inclusión de solo pacientes con IAMCEST en el presente estudio, y el hecho de que en este análisis conjunto se incluyeran los resultados clínicos obtenidos tanto con *stents* liberadores de paclitaxel como con los liberadores de everolimus podrían explicar las diferencias observadas entre los dos análisis combinados por lo que respecta a los resultados a 2 años. La evidencia obtenida en el programa de ensayo SPIRIT y en el ensayo COMPARE subraya que los resultados obtenidos con los *stents* liberadores de paclitaxel y de everolimus no son comparables: los *stents* liberadores de everolimus mostraron una eficacia superior (reducción de la pérdida luminal tardía en el *stent* y en el segmento) y mayor seguridad (reducción de IAM y TS)^{7,17-19}. En el ensayo EXAMINATION, que comparó los *stents* liberadores de everolimus con los *stents* metálicos sin recubrimiento en pacientes con IAMCEST, las tasas de recurrencia del IAM relacionado con el vaso diana y de muerte cardiaca a los 12 meses con los *stents* liberadores de everolimus fueron del 1,1 y el 3,2% respectivamente; la de la TS

definitiva fue del 0,5%²⁰. Las menores tasas de eventos pueden explicarse por el periodo de seguimiento más corto que el del presente análisis conjunto. Además, el ensayo adoptó la definición de IAM ampliada de la Organización Mundial de la Salud, que se basa en la elevación de la creatinina total a > 2 veces el límite de superior de la normalidad (LSN), la fracción MB de la creatinina > 3 veces el LSN o la troponina > 3 veces el LSN, en orden jerárquico²¹. Estos criterios son menos sensibles que la definición utilizada tanto en el ensayo BASE-ACS (fracción MB de la creatinina o troponina > 2 veces el LSN) como en el ensayo TITAX-AMI (troponina $>$ percentil 99 del LSN)^{11,12}. Además, la menor incidencia de TS podría atribuirse a la mayor frecuencia de tromboembolias en el ensayo EXAMINATION (66%)²⁰. De igual manera, el ensayo XAMI comparó los *stents* liberadores de everolimus con los *stents* liberadores de sirolimus en el contexto de la intervención coronaria percutánea primaria para el IAMCEST. Las tasas de recurrencia de IAM y muerte cardiaca asociadas a los *stents* liberadores de everolimus a los 12 meses fueron del 0,5 y el 1,5% respectivamente; la tasa de TS definitiva o probable fue del 1,2%²². Las menores tasas de recurrencia de IAM podrían interpretarse de nuevo teniendo en cuenta el periodo de seguimiento más breve. Además, la definición utilizada en el ensayo se basó en un valor total de creatinina > 3 veces el LSN. La menor tasa de TS observada podría atribuirse posiblemente a la mayor frecuencia de aspiración del trombo (61,9%) y la administración de un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (74,5%) en el ensayo XAMI²². Por último, el ensayo PASSION comparó los *stents* liberadores de paclitaxel con los metálicos sin recubrimiento en la intervención coronaria percutánea primaria por IAMCEST. Las tasas a 2 años de recurrencia del IAM, muerte cardiaca y TS definitiva asociadas a los *stents* liberadores de paclitaxel fueron del 3,1, el 5,6 y el 2,1%²³. Nuevamente, la definición de IAM fue diferente de la utilizada en el ensayo TITAX-AMI; la recurrencia del IAM se definió en función de la aparición de ondas Q patológicas o de una creatinina total > 2 veces el LSN con elevación de la fracción MB de la creatinina²³.

Angioplastia primaria en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Los ensayos aleatorizados de comparación de eficacia y seguridad de los SLF frente a los *stents* metálicos sin recubrimiento en el contexto del IAMCEST han puesto de relieve de manera uniforme que los SLF redujeron la necesidad de nuevas intervenciones de revascularización, sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de TS²⁴. El ensayo más grande realizado hasta el momento, el HORIZONS-AMI ($n = 3.006$), mostró la superioridad de los *stents* liberadores de paclitaxel por lo que respecta a la valoración primaria de la eficacia consistente en la RLD a causa de isquemia ($p = 0,002$), y se mostró no inferior para la variable de valoración combinada de seguridad ($p = 0,92$; no inferioridad, $p = 0,01$), en comparación con los *stents* metálicos sin recubrimiento²⁵. En un análisis conjunto de 389 pacientes diabéticos de siete ensayos controlados y aleatorizados en los que se compararon los SLF con los *stents* metálicos sin recubrimiento en el IAMCEST, la tasa de RLD fue significativamente inferior entre los tratados con los SLF (*hazard ratio* = 0,44; $p = 0,02$), sin que hubiera diferencias significativas en el objetivo combinado de seguridad de muerte o IAM (*hazard ratio* = 0,64; $p = 0,12$)²⁶.

Limitaciones del estudio

Aunque el presente análisis conjunto se llevó a cabo para aumentar la potencia estadística de los grupos de comparación para detectar una posible diferencia en los parámetros de valoración de los resultados clínicos, la tasa de aparición de los eventos adversos individuales puede limitar la capacidad de

detección de una diferencia entre las dos estrategias de tratamiento. Así pues, este análisis conjunto puede no tener la potencia estadística suficiente para abordar el análisis de los componentes individuales de la evaluación de la seguridad y la eficacia; en consecuencia, dichos resultados deben considerarse generadores de hipótesis y no concluyentes. Concretamente, las diferencias en el IAM y la TS, favorables a los SBA en comparación con los *stents* liberadores de everolimus, deben interpretarse con precaución. Además, solo se dispuso de dos ensayos aleatorizados para el análisis conjunto. El hecho de que los dos ensayos combinados utilizaran dos SLF diferentes con características específicas de fármaco y polímero, comportamiento biológico diferente y resultados clínicos distintos podría constituir otra limitación importante. Además, aunque las definiciones utilizadas para los eventos adversos individuales fueron bastante uniformes en los dos ensayos, la definición de la recurrencia del IAM fue ligeramente diferente: en el ensayo TITAX-AMI se incluyeron todos los infartos recurrentes, mientras que en el ensayo BASE-ACS se incluyeron solo los relacionados con el vaso diana. Los datos no disponibles sobre el resultado agudo de la intervención, como el grado de flujo TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) y la resolución del segmento ST tras la intervención y, de forma similar, la falta de datos sobre el momento de aparición de los eventos como IAM y TS son otras limitaciones del estudio. Las limitaciones de un análisis agregado de los datos para resumir unos pocos estudios son la consideración inadecuada de la heterogeneidad, la notificación selectiva y el sesgo de publicación. Por último, el hecho de que la RLD fuera motivada por la isquemia puede haber subestimado las tasas reales de reestenosis en el *stent*; sin embargo, evitaría las reintervenciones innecesarias en las lesiones de reestenosis limítrofes a causa del «reflejo oculoestenótico» y la indebida ansiedad del paciente.

CONCLUSIONES

Este análisis conjunto de los ensayos TITAX-AMI y BASE-ACS a los 2 años de seguimiento puso de manifiesto que, en los pacientes con IAMCEST tratados con intervención coronaria percutánea precoz, el implante de un SBA se asoció a menores tasas de recurrencia del IAM y de TS definitiva, en comparación con los SLF; no obstante, las tasas de muerte cardíaca y de RLD a causa de isquemia fueron similares.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2014.01.025](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2014.01.025).

BIBLIOGRAFÍA

- Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356:998-1008.
- Morice MC, Serruys PW, Barragan P, Bode C, Van Es GA, Stoll HP, et al. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1299-304.
- Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27:2784-814.
- 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.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.
- Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al; SPIRIT IV Investigators. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1663-74.
- Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, Van Mieghem C, Goedhart D, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:201-9.
- Mosseri M, Miller H, Tamari I, Plich M, Hasin Y, Brizines M, et al. The titanium-NO stent: results of a multicenter registry. *EuroIntervention*. 2006;2:192-6.
- Karjalainen PP, Ylitalo A, Airaksinen KEJ, Nammas W. Five-year clinical outcome of titanium nitride-oxide-coated bioactive stent implantation in a real world population: A comparison with paclitaxel-eluting stents: The PORI registry. *J Interv Cardiol*. 2011;24:1-8.
- Tuomainen PO, Ylitalo A, Niemelä M, Kervinen K, Pietilä M, Sia J, et al. Five-year clinical outcome of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up from the TITAX AMI trial. *Int J Cardiol*. 2013;168:1214-9.
- Karjalainen PP, Niemelä M, Airaksinen KEJ, Rivero-Crespo F, Romppanen H, Sia J, et al. A prospective randomized comparison of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents with everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: the BASE-ACS trial. *EuroIntervention*. 2012;8:1769-74.
- Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemelä M, Kervinen K, Mäkkikallio T, Pietilä M, et al. Titanium-nitride-oxide coated stents versus paclitaxel-eluting stents in acute myocardial infarction: a 12-months follow-up report from the TITAX AMI trial. *EuroIntervention*. 2008;4:234-41.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-51.
- Registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world [citado 21 Ene 2014]. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/
- Romppanen H, Nammas W, Kervinen K, Mikkelsen J, Pietilä M, Lalmmand J, et al. Outcome of ST-elevation myocardial infarction versus non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with titanium-nitride-oxide-coated versus everolimus-eluting stents: insights from the BASE-ACS trial. *Minerva Cardioangiol*. 2013;61:201-9.
- Planer D, Smits PC, Kereiakes DJ, Kedhi E, Fahy M, Xu K, et al. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:1104-15.
- Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*. 2006;2:286-94.
- Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al; SPIRIT III Investigators. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299:1903-13.
- Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al; SPIRIT IV Investigators. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1663-74.
- 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.
- Vranckx P, Cutlip DE, Mehran R, Kint PP, Silber S, Windecker S, et al. Myocardial infarction adjudication in contemporary all-comer stent trials: balancing sensitivity and specificity. Addendum to the historical MI definitions used in stent studies. *EuroIntervention*. 2010;5:871-87.
- 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.
- Dirksen MT, Vink MA, Suttrop MJ, Tijssen JG, Patterson MS, Slagboom T, et al; Paclitaxel-Eluting Stent versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation (PASSION) investigators. Two year follow-up after primary PCI with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent for acute ST-elevation myocardial infarction (the PASSION trial): a follow-up study. *EuroIntervention*. 2008;4:64-70.
- Moreno R. ¿El infarto agudo de miocardio es un escenario adecuado para los *stents* farmacológicos? *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:346-8.
- Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360:1946-59.
- Iijima R, Byrne RA, Dibra A, Ndrepepa G, Spaulding C, Laarmann GJ, et al. *Stents* liberadores de fármacos frente a *stents* convencionales en pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: un análisis combinado de los datos de pacientes individuales de 7 ensayos aleatorizados. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:354-64.