

Artículo original

Seguimiento de 3 años de pacientes con lesiones de bifurcación tratados con *stents* liberadores de sirolimus o everolimus: estudio de colaboración de SEAside y CORpal



Manuel Pan^{a,*}, Francesco Burzotta^b, Carlo Trani^b, Alfonso Medina^c, Jose Suárez de Lezo^a, Giampaolo Niccoli^b, Miguel Romero^a, Italo Porto^b, Francisco Mazuelos^a, Antonio Maria Leone^b, Pedro Martín^c, Valentina Coluccia^b, Javier Suárez de Lezo^a, Soledad Ojeda^a y Filippo Crea^b

^aServicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Universidad de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España

^bInstitute of Cardiology, Catholic University of the Sacred Heart, Roma, Italia

^cServicio de Cardiología, Hospital Dr. Negrín, Universidad de Las Palmas, Las Palmas de Gran Canaria, España

Historia del artículo:

Recibido el 19 de junio de 2013

Aceptado el 11 de octubre de 2013

On-line el 22 de febrero de 2014

Palabras clave:

Lesiones de bifurcación

Enfermedad coronaria

Stent liberador de fármaco

RESUMEN

Introducción y objetivos: Comparar la incidencia en 3 años de eventos mayores en pacientes con lesiones de bifurcación tratados con implante condicional de *stents* liberadores de sirolimus frente a *stents* liberadores de everolimus.

Métodos: Se llevó a cabo un análisis combinado de dos ensayos prospectivos y aleatorizados de metodología similar (SEAside y CORpal). En dichos ensayos, se asignó aleatoriamente a 443 pacientes con lesiones de bifurcación a tratamiento con *stents* liberadores de sirolimus o everolimus. El seguimiento clínico se amplió a 3 años para evaluar los eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte o infarto agudo de miocardio o revascularización de vaso diana).

Resultados: A los 3 años, la supervivencia libre de eventos adversos cardiovasculares mayores fue del 93,2 y el 91,3% en los grupos de *stents* liberadores de everolimus y sirolimus respectivamente ($p = 0,16$). El análisis exploratorio de referencia para los eventos tardíos (aparecidos después de los primeros 12 meses) mostró una frecuencia de eventos adversos cardiovasculares mayores significativamente inferior en el grupo de *stents* liberadores de everolimus: el 1,4 frente al 5,4% en el grupo de *stents* liberadores de sirolimus ($p = 0,02$).

Conclusiones: El implante de *stents* liberadores de sirolimus o everolimus en lesiones de bifurcación se asocia a unas tasas bajas de eventos adversos mayores a los 3 años de seguimiento. Los resultados de un subanálisis de los eventos que se produjeron después del primer año indican una tasa de eventos con los *stents* liberadores de everolimus inferior que con los liberadores de sirolimus, lo cual indica que está justificado realizar estudios exploratorios del beneficio clínico a largo plazo obtenido con los *stents* liberadores de fármacos de última generación.

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

Three-year Follow-up of Patients With Bifurcation Lesions Treated With Sirolimus- or Everolimus-eluting Stents: SEAside and CORpal Cooperative Study

ABSTRACT

Introduction and objectives: To compare the 3-year incidence of major events in patients with bifurcation lesions treated with provisional sirolimus-eluting stents vs everolimus-eluting stents.

Methods: A pooled analysis of 2 prospective randomized trials with similar methodology (SEAside and CORpal) was performed. In these trials, 443 patients with bifurcation lesions were randomly assigned to treatment with either sirolimus-eluting stents or everolimus-eluting stents. The clinical follow-up was extended up to 3 years to assess major adverse cardiovascular events (death or acute myocardial infarction or target vessel revascularization).

Results: At 3 years, survival free of major adverse cardiovascular events was 93.2% vs 91.3% in the everolimus-eluting stent group vs the sirolimus-eluting stent group ($P = .16$). Exploratory land-mark analysis for late events (occurring after 12 months) showed significantly fewer major adverse cardiovascular events in the everolimus-eluting stent group: 1.4% vs 5.4% in the sirolimus-eluting stent group ($P = .02$).

Conclusions: Provisional stenting with either sirolimus-eluting stents or everolimus-eluting stents in bifurcation lesions is associated with low rates of major adverse events at 3-years' follow-up. The results

Keywords:

Bifurcation lesions

Coronary disease

Drug-eluting stent

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.05.005>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:787-9.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Avda. Menéndez Pidal 1, 14004 Córdoba, España.

Correo electrónico: manuelpan@telefonica.net (M. Pan).

of a subanalysis of events beyond 1 year, showing a lower event rate with everolimus-eluting stents than with sirolimus-eluting stents, suggest that studies exploring the long-term clinical benefit of the latest generation of drug-eluting stents are warranted.

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

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

Abreviaturas

MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores
 RL: rama lateral
 SLE: *stents* liberadores de everolimus
 SLF: *stents* liberadores de fármacos
 SLS: *stents* liberadores de sirolimus
 VP: vaso principal

INTRODUCCIÓN

La técnica de *stent* condicional en la rama lateral (RL) es el método percutáneo actualmente recomendado para el tratamiento de los pacientes con lesiones de bifurcación coronaria¹. Sin embargo, su resultado puede verse influido por el tipo de *stent* liberador de fármacos (SLF) implantado en el vaso principal (VP). De hecho, durante el tratamiento de una bifurcación, la plataforma metálica del *stent* puede sufrir una deformación y puede dañarse también el polímero². Además, las turbulencias del flujo sanguíneo que se producen en los *stents* implantados en bifurcaciones pueden facilitar tanto la reestenosis como los eventos trombóticos. En consecuencia, es necesario diseñar ensayos clínicos específicos en pacientes con lesiones de la bifurcación para establecer las posibles diferencias existentes entre los SLF actualmente existentes.

Este artículo es el resultado de un estudio de colaboración destinado a comparar la eficacia y la seguridad de dos de los SLF más ampliamente utilizados. Se ha realizado un análisis combinado de los dos ensayos prospectivos y aleatorizados disponibles, que utilizaron una metodología similar (SEAside y CORpal)^{3,4}, con un seguimiento clínico ampliado hasta los 3 años. El objetivo principal de este estudio es analizar las diferencias en eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) durante este periodo entre el grupo de pacientes tratados con *stent* liberador de sirolimus (SLS) y el de pacientes tratados con *stent* liberador de everolimus (SLE).

MÉTODOS

Estudios

Este análisis combinado, el estudio SEAside, incluyó a 150 pacientes con lesiones de la bifurcación a los que se implantó un SLF con una estrategia de implante condicional en RL. Se asignó aleatoriamente a los pacientes al tratamiento con un SLS (n = 75) o un SLE (n = 75) antes de la intervención. El diámetro del VP debía ser $\geq 2,5$ mm y el de la RL, $\geq 2,0$ mm respectivamente, según la estimación visual; anteriormente se han presentado los datos obtenidos en el seguimiento realizado a los 18 meses³. Los investigadores del estudio CORpal incluyeron a 293 pacientes con lesiones de bifurcación en la asignación aleatoria a tratamiento con SLS (n = 145) o SLE (n = 148). El diámetro del VP debía ser $\geq 2,50$ mm y el de la RL, $\geq 2,25$ mm respectivamente, según la estimación visual. Anteriormente ya se había descrito también el seguimiento a 1 año⁴.

Pacientes

Durante los años 2007 y 2008, se incluyó a 443 pacientes con lesiones de bifurcación tratados con la técnica de *stent* condicional

en RL provenientes de tres centros (dos de España y uno de Italia) y se los asignó aleatoriamente a tratamiento con SLS (Cypher Select, Cordis; Warren, New Jersey, Estados Unidos) o SLE (Xience V, Abbott Vascular) Santa Clara, California, Estados Unidos) en el VP. En la [figura 1](#) se resume el diagrama de flujo del estudio conjunto. Los pacientes cumplían los siguientes criterios de inclusión: a) la lesión era $> 50\%$ y estaba situada en un punto de bifurcación importante, con independencia de longitud, morfología o angulación; b) el VP tenía un diámetro $\geq 2,50$ mm; c) la RL tenía un diámetro $\geq 2,00$ mm en el estudio SEAside y $> 2,25$ mm en el estudio CORpal, y d) la longitud de la estenosis en la RL era < 10 mm en el estudio CORpal, mientras que no se aplicó ninguna limitación en cuanto a la longitud de la lesión de la RL en el estudio SEAside. Los criterios de exclusión fueron: a) contraindicaciones para tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble a largo plazo, y b) fase aguda de infarto de miocardio (angioplastia directa o de rescate); en el ensayo SEAside, los pacientes no debían presentar un infarto agudo de miocardio con elevación aguda del segmento ST (en un plazo de 48 h), mientras que los investigadores del ensayo CORpal incluyeron a pacientes con un infarto agudo de miocardio después de 24 h de trombolisis intravenosa, y c) *shock* cardiogénico. Se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los pacientes.

Intervención

Las intervenciones coronarias percutáneas se realizaron por abordaje radial o femoral, según la preferencia del médico. Se trató a todos los pacientes con *stents* utilizando una estrategia simple o implante condicional en RL. Así pues, se implantó un primer *stent* en el VP, dejando una guía en la RL que quedaba enjaulada entre la estructura metálica del *stent* y la pared vascular. Llegados a este punto, se evaluaba el *ostium* de la RL. Si había afección de la RL, se realizaba una posdilatación simultánea o secuencial de la RL. Tras esta maniobra, se evaluaba de nuevo el *ostium* de la RL y se implantaba un segundo *stent* en la RL si el operador lo consideraba necesario en el estudio SEAside y si había una estenosis residual $> 50\%$ o flujo coronario TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) < 3 en el estudio CORpal. Se implantó el *stent* en RL según la técnica de *stent* en T⁵. El éxito de la intervención se definió como flujo TIMI 3 tanto en VP como en RL y una estenosis residual visual $\leq 20\%$ en el VP. En el momento de la intervención coronaria percutánea,



Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. ICP: intervención coronaria percutánea; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores; SLE: *stents* liberadores de everolimus; SLF: *stents* liberadores de fármacos; SLS: *stents* liberadores de sirolimus.

^aCypher.

^bXience V.

todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble con ácido acetilsalicílico y tienopiridinas. La anticoagulación para la intervención se realizó con heparina no fraccionada (70-100 U/kg en bolo intravenoso, con un posterior ajuste para mantener un tiempo de coagulación activado de aproximadamente 300 s). En ambos estudios, el uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se dejó al criterio del operador. Después de la intervención, todos los pacientes recibieron tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble durante al menos 12 meses, con instrucciones de continuar indefinidamente con el ácido acetilsalicílico. Después de la intervención coronaria percutánea, se realizó a todos los pacientes un electrocardiograma tras la intervención coronaria percutánea, así como determinaciones de creatinina tras 6 y 24 h. Posteriormente se efectuaron otros electrocardiogramas y evaluaciones enzimáticas si estaba indicado clínicamente. El infarto de miocardio sin onda Q se definió como un aumento de creatinina de hasta 3 veces el límite superior del intervalo de normalidad.

Estudio angiográfico

La anatomía de la bifurcación en la situación basal se evaluó con la clasificación de Medina et al⁶. Se realizaron angiografías antes y después de la intervención coronaria utilizando el sistema CAAS II versión 4.1.1 (Pie Medical Imaging; Maastricht, Países Bajos) o el sistema CardiOp-B⁷ para angiografía coronaria cuantitativa. Se empleó el catéter lleno de contraste como referencia. Se determinaron los siguientes parámetros en la angiografía previa y posterior a la intervención coronaria: diámetro de referencia, diámetro mínimo de la luz y porcentaje de estenosis del VP, así como diámetro de referencia, diámetro mínimo de la luz y porcentaje de estenosis de la RL. Se realizó una ecografía intravascular a criterio del operador.

Estudio de seguimiento

Después del alta, los pacientes fueron objeto de un seguimiento mediante visitas en el hospital o telefónicamente al cabo de 1 año, 18 meses (pacientes del ensayo SEAside) y 3 años. Para los pacientes con recurrencias, síntomas o isquemia inducible, se recomendó la evaluación angiográfica. Los eventos clínicos se definieron como sigue: a) muerte: la causa de la muerte se determinó revisando los datos de la historia clínica, y se consideró muerte cardíaca a toda muerte sin una causa no cardíaca clara; b) infarto agudo de miocardio: aumento y disminución característicos de los marcadores bioquímicos de la necrosis miocárdica con síntomas isquémicos o alteraciones del electrocardiograma 24 h después de la intervención inicial; c) revascularización de vaso diana: nueva intervención coronaria percutánea o cirugía coronaria sobre el vaso diana a causa de isquemia recurrente; d) MACE: muerte o infarto agudo de miocardio o revascularización de vaso diana, y e) trombosis de *stent*: según los criterios del *Academic Research Consortium*⁸, «definitiva» (trombosis de *stent* confirmada mediante angiografía o autopsia) o «probable» (cualquier muerte inexplicada en los primeros 30 días o cualquier infarto de miocardio en el territorio del *stent* y en ausencia de otra causa obvia).

Objetivos del estudio

El objetivo principal del estudio es analizar las diferencias de MACE durante el seguimiento de 3 años entre los grupos de pacientes tratados con SLS o SLE. Los objetivos secundarios fueron cada uno de los componentes del objetivo principal (muerte

o infarto agudo de miocardio o revascularización de vaso diana). Se excluyó de los MACE el infarto de miocardio periintervención.

Análisis estadístico

Las variables dicotómicas se presentan en forma de recuentos y porcentajes del total. Las variables cuantitativas se expresan como media $\pm$ desviación estándar. Las diferencias entre las proporciones se analizaron con la prueba de la χ^2 o la exacta de Fisher según fuera apropiado. Se utilizó la prueba de la t de Student-Fisher para datos no apareados para comparar las variables continuas de los dos grupos de pacientes. Se generaron curvas de supervivencia libre de eventos mediante método de Kaplan-Meier. Se utilizó el *log rank test* para determinar la significación estadística de las diferencias entre los grupos en la tasa acumulativa de eventos a 3 años. Para comparar los eventos adversos tardíos, se realizó un subanálisis de los episodios aparecidos después de 1 año.

Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con el programa informático SPSS 20.0.0.

RESULTADOS

Datos basales

Los datos clínicos y angiográficos basales se muestra en la [tabla 1](#). La mayoría de los pacientes ingresaron en el hospital a causa de un síndrome coronario agudo. Las distribuciones de edad, sexo, factores de riesgo y características clínicas eran similares en ambos grupos. Un porcentaje significativo de los pacientes eran diabéticos (31%), con similar prevalencia en los dos grupos. La zona de bifurcación fue la localización más frecuente en la arteria descendente anterior izquierda/rama diagonal. Ambos grupos eran similares por lo que respecta a la localización de la bifurcación, el tamaño del VP, la gravedad de las estenosis y el tipo de lesión de bifurcación según la clasificación de Medina et al⁶ ([tabla 2](#)). La media de diámetro de RL era mayor en el grupo de SLE que en el de SLS ($2,3 \pm 0,5$ frente a $2,4 \pm 0,5$ mm; $p = 0,04$) ([tabla 1](#)).

Las características de la intervención se resumen en la [tabla 3](#). Las lesiones de ambos grupos se trataron de manera similar. Se aplicó posdilatación en la RL a la mayoría de los pacientes. El uso de un segundo *stent* en la RL fue bajo y casi idéntico en ambos grupos (5%). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los demás aspectos técnicos o el uso de inhibidores plaquetarios de la glucoproteína IIb/IIIa.

Datos obtenidos durante la hospitalización y el seguimiento clínico inicial

Los datos angiográficos cuantitativos se resumen en la [tabla 4](#). La media de diámetro luminal mínimo de los segmentos tratados y la reducción de la estenosis inmediatamente después de la intervención fueron similares para el VP y para la RL en ambos grupos. Ya se describió con anterioridad^{3,4} los resultados durante la hospitalización y en el seguimiento a 1 año. La tasa de eventos mayores durante el primer año de seguimiento fue baja en ambos grupos, sin diferencias significativas. En la [tabla 5](#) se resumen estos resultados.

Parámetros de evolución clínica

Se dispuso de un seguimiento clínico a 3 años en 439 de los 443 pacientes (99,1%). Las tasas de eventos de ambos grupos se

Tabla 1
Datos basales

	Sirolimus (n = 220)	Everolimus (n = 223)	p
Clínicos			
Edad (años)	64 ± 10	64 ± 11	1
Varones	175 (79)	181 (81)	0,72
Tabaquismo	40 (18)	52 (23)	0,19
Hipercolesterolemia	115 (52)	123 (55)	0,57
Hipertensión	149 (68)	153 (69)	0,9
Diabetes mellitus	69 (31)	69 (31)	1,0
Síndrome coronario agudo en la presentación	162 (74)	174 (78)	0,32
Fracción de eyección baja (< 50%)	62 (28)	47 (21)	0,1
Angiográficos			
Vasos afectados			0,79
Enfermedad de un solo vaso	98 (45)	94 (42)	
Enfermedad de dos vasos	74 (34)	82 (37)	
Enfermedad de tres vasos	23 (10)	19 (8)	
Bifurcación tratada			0,12
DAI	132 (60)	128 (57)	
ACD	25 (11)	18 (8)	
Cx	38 (17)	49 (22)	
TCI	25 (12)	28 (13)	
Vaso principal			
Diámetro (mm)	2,8 ± 0,6	2,9 ± 0,6	0,08
Longitud de la lesión (mm)	15 ± 7	15 ± 8	1
Rama lateral			
Diámetro (mm)	2,3 ± 0,5	2,4 ± 0,5	0,04
Longitud de la lesión (mm)	6,2 ± 5	6,9 ± 5	0,17

ACD: arteria coronaria derecha; Cx: arteria circunfleja; DAI: descendente anterior izquierda; TCI: tronco común izquierdo. Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

indican en la [tabla 5](#). Se produjeron MACE a 3 años en 23 pacientes (10,6%) del grupo de SLS frente a 15 (6,7%) del grupo de SLE ($p = 0,15$). La incidencia de casos de muerte, revascularización de vaso diana e infarto de miocardio también fue similar en los dos grupos. Se produjo trombosis de *stent* definitiva o probable en 3 pacientes (1,4%) del grupo de SLS y ninguno del grupo de SLE. En la [figura 2](#) se muestra la probabilidad de supervivencia sin MACE a los 3 años en ambos grupos de pacientes. Aunque la tasa general de MACE no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, se apreció una separación de las curvas a partir del año. Así, un subanálisis de los eventos aparecidos después del primer año evidenció diferencias significativas en cuanto a la revascularización de vaso diana y el total de MACE, favorable al grupo de SLE ([figura 3](#)). Durante este periodo, hubo 4 muertes adicionales: 1 infarto de miocardio mortal en el grupo de SLS y 3 muertes no cardíacas, 2 neoplasias pulmonares y 1 aneurisma aórtico ([tabla 5](#)). En la [figura 3](#) se presentan las curvas de

Kaplan-Meier de supervivencia total después del primer año sin MACE en ambos grupos de pacientes.

DISCUSIÓN

Las lesiones de bifurcación constituyen un subgrupo de lesiones coronarias que plantea un verdadero reto. Se puede implantar los SLF en las lesiones bifurcadas utilizando diferentes técnicas, de entre las que el implante de *stent* condicional en RL es la estrategia preferida actualmente. Aunque se ha observado que los SLS han sido los más eficaces para el tratamiento percutáneo de las lesiones de bifurcación durante la última década⁹⁻¹³, teóricamente la segunda generación de SLF podría mejorar aún más los resultados clínicos en estos pacientes¹⁴.

Stents liberadores de everolimus frente a stents liberadores de sirolimus en las lesiones de bifurcación: el presente estudio

En este estudio se realizó un análisis combinado de los dos estudios aleatorizados existentes en los que se ha comparado un SLF de primera generación (es decir, un SLS) con un SLF de última generación (es decir, un SLE) en el contexto específico y especialmente difícil de las lesiones de bifurcación. La población en estudio presentaba unas características clínicas y angiográficas de alto riesgo, según indican la tasa del 75% de síndromes coronarios agudos y el 70% de ubicación en la bifurcación del tronco coronario izquierdo distal o la arteria descendente anterior izquierda. La intervención coronaria percutánea se llevó a cabo con la técnica de implante condicional en RL que, hasta la fecha, es el

Tabla 2
Tipo de bifurcación según la clasificación de Medina et al⁶

	Sirolimus (n = 220)	Everolimus (n = 223)	p
1,1,1	69 (31)	96 (43)	0,12
1,1,0	66 (30)	54 (24)	
1,0,1	8 (4)	4 (2)	
0,1,1	20 (9)	16 (7)	
1,0,0	24 (11)	19 (8,5)	
0,1,0	29 (13)	33 (15)	
0,0,1	4 (2)	1 (0,5)	

Los datos expresan n (%).

Tabla 3

Datos de la intervención

	Sirolimus (n = 220)	Everolimus (n = 223)	p
Vaso principal			
Diámetro del stent (mm)	3,0 ± 0,4	3,1 ± 0,5	0,02
Longitud del stent (mm)	24 ± 13	25 ± 11	0,40
Número de stents	1,26 ± 0,60	1,35 ± 0,60	0,08
IVUS	45 (20)	57 (26)	0,21
Rama lateral			
Posdilatación con balón secuencial	57 (26)	63 (28)	0,59
Posdilatación con kissing balloon	116 (53)	109 (49)	0,45
Diámetro del balón (mm)	2,5 ± 0,4	2,5 ± 0,4	0,20
Stent en rama lateral	11 (5)	12 (5)	1,0
Aspectos generales			
Intervención en lugar distante	119 (54)	129 (58)	0,29
Un vaso más	75 (34)	84 (38)	
Dos vasos más	37 (17)	39 (17)	
Otro segmento	7 (3)	6 (3)	
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	22 (10)	26 (12)	0,65
Acceso radial	62 (28)	53 (24)	0,33

IVUS: ecocardiografía intravascular.

Los datos expresan n (%).

Tabla 4

Estudio angiográfico cuantitativo

	Sirolimus (n = 220)	Everolimus (n = 223)	p
Diámetro luminal mínimo (mm)			
<i>Vaso original</i>			
Basal	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	0,83
Tras la intervención	2,8 ± 0,4	2,9 ± 0,4	0,03
<i>Rama lateral</i>			
Basal	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,7	0,86
Tras la intervención	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,6	0,16
Estenosis (%)			
<i>Vaso original</i>			
Basal	63 ± 15	63 ± 16	0,98
Tras la intervención	10 ± 7	10 ± 8	0,82
<i>Rama lateral</i>			
Basal	35 ± 25	39 ± 25	0,15
Tras la intervención	17 ± 17	16 ± 15	0,70

Los datos expresan media ± desviación estándar.

Tabla 5

Eventos adversos cardiovasculares mayores y resultados del seguimiento

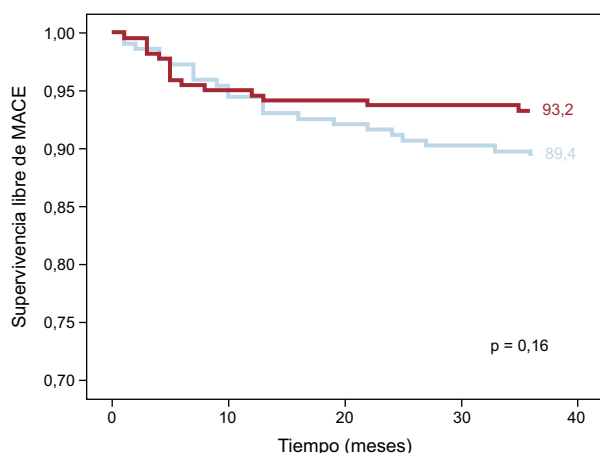
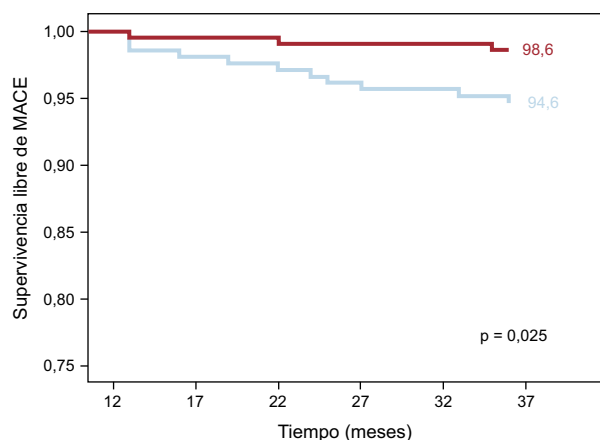
	Sirolimus (n = 220)	Everolimus (n = 223)	p
<i>Evolución durante la hospitalización y a 1 mes</i>			
Infarto de miocardio periintervención	3 (1,3)	5 (2,2)	0,72
Muerte	1 (0,5)	1 (0,5)	0,5
<i>Seguimiento a los 12 meses</i>			
Infarto recurrente	3 (1,4) ^a	3 (1,3)	1
Muerte (todas las causas)	5 (2,3)	2 (1)	0,28
Muerte cardiaca	3 (1,4)	2 (1)	0,68
Necesidad de revascularización de vaso diana	6 (2,7)	9 (4,1)	0,44
Trombosis de stent (definitiva o probable)	2 (1)	0	0,24
<i>Seguimiento a 1-3 años</i>			
Infarto recurrente	1 (0,5) ^b	0	0,49
Muerte (cualquier causa)	3 (1,5)	1 (0,5)	0,37
Muerte cardiaca	1 (0,5)	0	0,49
Necesidad de revascularización de vaso diana	8 (3,9)	2 (1)	0,046

Tabla 5 (Continuación)

Eventos adversos cardiovasculares mayores y resultados del seguimiento

	Sirolimus (n = 220)	Everolimus (n = 223)	p
Trombosis de <i>stent</i> (definitiva o probable)	1 (0,5)	0	0,49
Algún evento adverso mayor	11 (5,4)	3 (1,4)	0,02
<i>Total de eventos mayores</i>			
Infarto recurrente	4 (1,8)	3 (1,4)	0,72
Muerte (todas las causas)	9 (4,1)	4 (1,8)	0,14
Muerte cardíaca	5 (2,3)	3 (1,4)	0,5
Necesidad de revascularización de vaso diana	14 (6,4)	11 (4,9)	0,51
Trombosis de <i>stent</i> (definitiva o probable)	3 (1,4)	0	0,12
Algún evento adverso mayor	23 (10,6)	15 (6,7)	0,15

Los datos expresan n (%).

^a Dos infartos de miocardio mortales.^b Infarto de miocardio mortal.**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos en los grupos de pacientes a los 3 años de seguimiento. Los eventos mayores fueron el conjunto de episodios de muerte por todas las causas, infarto de miocardio y revascularización de vaso diana. MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.**Figura 3.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin eventos en los dos grupos de pacientes tras 1 año de seguimiento. Los eventos mayores fueron el conjunto de episodios de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio y revascularización de vaso diana. MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.

patrón de referencia para las lesiones de bifurcación no seleccionadas. En un seguimiento de 3 años, la incidencia total de MACE fue baja, y estos episodios se produjeron en el 6,7% de los pacientes del grupo de SLE frente al 10,6% de los del grupo de SLS ($p = 0,15$). Dado que los eventos tardíos pueden diferir entre los SLF y que las curvas de supervivencia mostraron una separación a partir de 1 año, en este estudio se investigaron específicamente estos eventos tardíos. Los resultados de este subanálisis indican que la aparición de nuevos eventos se estabilizaba después de 1 año en el grupo de SLE, con una frecuencia de revascularización del vaso diana y MACE significativamente inferior que los SLS en el intervalo comprendido entre 1 y 3 años. De entre los posibles mecanismos que podrían explicar la menor frecuencia de eventos tardíos con los SLE en comparación con los SLS, pueden desempeñar un papel tanto la idoneidad de la plataforma para el implante de *stents* en una bifurcación como la cicatrización a largo plazo. De hecho, se ha documentado que la abertura lateral hacia la RL es mejor con los SLE que con los SLS¹⁵ y da lugar a mejor resultado angiográfico tridimensional en el *ostium* de la RL³. Estos factores pueden determinar un patrón de flujo diferente a la altura de una bifurcación, lo cual podría influir en las fuerzas tangenciales locales y, por consiguiente, la respuesta de la pared vascular al *stent*¹⁶. Por lo que respecta al proceso de cicatrización a largo plazo, un estudio reciente de tomografía de coherencia óptica ha puesto de manifiesto que, a partir del primer año de seguimiento, los SLE tienen una tasa de *struts* descubiertos y sin aposición inferior que los SLS¹⁷.

Estudios previos de comparación de *stents* liberadores de everolimus y *stents* liberadores de sirolimus en lesiones no situadas en una bifurcación

Recientemente se han publicado seis metanálisis de comparación de la eficacia y la seguridad de los SLE frente a otros SLF (incluidos los SLS)¹⁸⁻²³. En todos ellos se combinaron los resultados de ensayos aleatorizados sin un seguimiento clínico muy largo, y se alcanzaron conclusiones similares: en comparación con otros SLF, los SLE parecen asociados a una reducción significativa de las trombosis de *stent*, efecto que aparece precozmente y aumenta de magnitud a todo lo largo del seguimiento. La mortalidad, la revascularización de vaso diana y los MACE no mostraron mejora significativa con los SLE.

Un reciente metanálisis de ensayos que evaluaron cuatro SLF (incluidos SLS y SLE) comparándolos entre sí o con *stents* metálicos, ha indicado que los SLE pueden ser muy eficaces y seguros en

pacientes diabéticos²². Estas observaciones concuerdan bien con las tasas inferiores de revascularización de lesión diana y MACE observadas en nuestro estudio e indican que puede ser necesario un seguimiento más largo para detectar diferencias de rendimiento clínico entre los SLF de primera y de última generación.

Limitaciones

No se dispuso de información sobre el tratamiento médico después del primer año de seguimiento. Las diferencias en las pautas de tratamiento antitrombótico podrían determinar la evolución de los pacientes tras un seguimiento a largo plazo.

CONCLUSIONES

La estrategia de *stent* condicional en RL empleando SLS o SLE en lesiones de bifurcación se asocia a unas tasas bajas de MACE a los 3 años de seguimiento. Los resultados de un subanálisis de eventos después del primer año, que muestran una tasa de eventos inferior con los SLE que con los SLS, indican que se necesitan estudios que exploren el beneficio clínico a largo plazo que se obtiene con los SLF de última generación.

CONFLICTO DE INTERESES

Manuel Pan: pagos menores por conferencias de Abbott.
Francesco Burzotta: pagos menores por conferencias de Medtronic.

BIBLIOGRAFÍA

- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e44–122.
- Guérin P, Pilet P, Finet G, Gouëffic Y, N'Guyen JM, Crochet D, et al. Drug-eluting stents in bifurcations bench study of strut deformation and coating lesions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:120–6.
- Burzotta F, Trani C, Todaro D, Mariani L, Talarico GP, Tommasino A, et al. Prospective randomized comparison of sirolimus- or everolimus-eluting stent to treat bifurcated lesions by provisional approach. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:327–35.
- Pan M, Medina A, Suárez de Lezo J, Romero M, Segura J, Martín P, et al. Randomized study comparing everolimus- and sirolimus-eluting stents in patients with bifurcation lesions treated by provisional side-branch stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:1165–70.
- Burzotta F, Sgueglia GA, Trani C, Talarico GP, Coroleu SF, Giubilato S, et al. Provisional TAP-stenting strategy to treat bifurcated lesions with drug-eluting stents: one-year clinical results of a prospective registry. *J Invasive Cardiol*. 2009;21:532–7.
- Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. Una clasificación simple de las lesiones coronarias en bifurcación. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:183–4.
- Gradaus R, Mathies K, Breithardt G, Bocker D. Clinical assessment of a new real time 3 D quantitative coronary angiography system: evaluation in stented vessel segments. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68:44–9.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA, et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344–51.
- Hoye A, Van Mieghem CA, Ong AT, Aoki J, Rodríguez Granillo GA, Valgimigli M, et al. Treatment of de novo bifurcation lesions: comparison of Sirolimus- and Paclitaxel-eluting stents. *EuroIntervention*. 2005;1:24–30.
- Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A, Romero M, Delgado A, Segura J, et al. Drug-eluting stents for the treatment of bifurcation lesions: a randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents. *Am Heart J*. 2007;153:15.e1–7.
- Chen S, Zhang J, Ye F, Zhu Z, Lin S, Tian N, et al. Crush stenting with paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents for the treatment of coronary bifurcation lesions. *Angiology*. 2008;59:475–83.
- Song YB, Hahn JY, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Jeong MH, et al. Sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents for the treatment of coronary bifurcations results: from the COBIS (Coronary Bifurcation Stenting) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1743–50.
- Qian J, Chen Z, Ma J, Ge J. Sirolimus-versus paclitaxel-eluting stents for coronary bifurcations intervention: a meta-analysis of five clinical trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:507–13.
- Ruiz-Salmerón RJ, Valenzuela LF, Pérez I, Fuentes M, Rodríguez-Leiras S, Vizcaíno M, et al. Abordaje de las lesiones bifurcadas con *stent* liberador de everolimus: comparación entre estrategias simple y compleja con *T-stenting*. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:636–43.
- Mortier P, Van Loo D, De Beule M, Segers P, Taeymans Y, Verdonck P, et al. Comparison of drug-eluting stent cell size using micro-CT: important data for bifurcation stent selection. *EuroIntervention*. 2008;4:391–6.
- Yazdani SK, Nakano M, Otsuka F, Kolodgie FD, Virmani R. Atheroma and coronary bifurcations: before and after stenting. *EuroIntervention*. 2010;6 Suppl J:24–30.
- Toledano Delgado FJ, Pan Álvarez-Ossorio M, Suárez de Lezo Cruz-Conde J, Mazuelos Bellido F, Romero Moreno A, Medina Fernández-Aceytuno A, et al. Optical coherence tomography evaluation of late strut coverage patterns between first-generation drug-eluting stents and everolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.25235>.
- Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1569–77.
- Palmerini T, Kirtane AJ, Serruys PW, Smits PC, Kedhi E, Kereiakes D, et al. Stent thrombosis with everolimus-eluting stents meta-analysis of comparative randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:357–64.
- Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873–91.
- De Waha A, Dibra A, Byrne RA, Ndrepepa G, Mehili J, Fusaro M, et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:371–7.
- Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22 844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ*. 2012;345:e5170.
- De Waha A, Cassese S, Park DW, Burzotta F, Byrne RA, Tada T, et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents: an updated meta-analysis of randomized trials. *Clin Res Cardiol*. 2012;101:461–7.