

# Resultados clínicos y angiográficos tardíos de *stents* liberadores de fármacos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST

Ana M. Planas-del Viejo, Francisco Pomar-Domingo, Juan V. Vilar-Herrero, Victoria Jacas-Osborn, Mercedes Nadal-Barangé y Emilio Pérez-Fernández

Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario. Valencia. España.

**Introducción y objetivos.** Los *stents* liberadores de fármacos (SLF) han demostrado reducir la reestenosis y por ello se han incorporado al tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMEST). En este trabajo se han evaluado los resultados clínicos y angiográficos a largo plazo de los SLF en pacientes con IAMEST.

**Métodos.** Se realizó prospectivamente un seguimiento clínico y angiográfico de 81 pacientes con IAMEST sometidos a intervencionismo coronario percutáneo con implante de SLF. Este grupo se comparó con otro de 82 pacientes con características similares, tratados con *stents* convencionales (SC) en un período anterior.

**Resultados.** Al año no hubo diferencias significativas en las tasas de mortalidad (2,5% en el grupo SLF y 7,3% en el grupo SC;  $p = 0,15$ ) o reinfarcto (4,8% del grupo SLF y 4,8% del grupo SC;  $p = 0,98$ ). La necesidad de nueva revascularización de la lesión fue menor en el grupo SLF (8,6 y 23,2%;  $p = 0,001$ ) al igual que la tasa de reestenosis (13,8% del grupo SLF y 30,9% del grupo SC;  $p = 0,02$ ). Se registraron 5 trombosis agudas o subagudas de *stent* (3 SLF y 2 SC;  $p = 0,64$ ) y una tardía después del año en un *stent* de sirolimus.

**Conclusiones.** El implante de SLF en pacientes con IAMEST no reduce la mortalidad o el reinfarcto al año respecto a los SC; sin embargo, reduce la tasa de reestenosis y la necesidad de nueva revascularización. La incidencia de trombosis de *stent* fue similar en los dos grupos.

**Palabras clave:** Stent *farmacoactivo*. Infarto de miocardio. Angioplastia coronaria.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 346-8

Correspondencia: Dra. A.M. Planas del Viejo.  
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario.  
Avda. Tres Cruces, 2. 46014 Valencia. España.  
Correo electrónico: planas\_ana@gva.es

Recibido el 17 de junio de 2007.

Aceptado para su publicación el 8 de enero de 2008.

## Long-Term Clinical and Angiographic Follow-up of Drug-Eluting Stents in Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction

**Introduction and objectives.** Drug-eluting stents (DES) have proven to be effective in reducing the rate of restenosis and have, therefore, been incorporated into the treatment of patients with ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI). The aim of this study was to investigate long-term clinical and angiographic outcomes following the use of DESs in patients with STEMI.

**Methods.** A prospective study involving clinical and angiographic follow-up was performed in 81 patients with STEMI who underwent percutaneous coronary intervention including DES implantation. This group was compared with 82 patients with similar characteristics who were treated with bare-metal stents (BMS) in an earlier period.

**Results.** At one year, there was no significant difference between the groups in the mortality (2.5% in the DES group vs 7.3% in the BMS group;  $P=.15$ ) or reinfarction rate (4.8% in the DES group vs. 4.8% in the BMS group;  $P=.98$ ). The target lesion revascularization rate was significantly lower in the DES group (8.6% vs 23.2% in the BMS group;  $P=.001$ ), as was the restenosis rate (13.8% vs. 30.9% in the BMS group;  $P=.02$ ). Acute or subacute stent thrombosis was diagnosed in five patients (3 with a DES and 2 with a BMS;  $P=.64$ ), and one late stent thrombosis was detected after a year, in a sirolimus-eluting stent.

**Conclusions.** Implantation of a DES in patients with STEMI did not result in a reduction in either the mortality or reinfarction rate at 1 year compared with BMS implantation. However, there were reductions in the rates of restenosis and target lesion revascularization. The incidence of thrombosis was similar with the two types of stent.

**Key words:** Drug eluting stent. Myocardial infarction. Coronary angioplasty.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

EACM: eventos adversos cardiacos mayores.  
 IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.  
 ICP: intervención coronaria percutánea.  
 SC: *stents* convencionales.  
 SLF: *stents* liberadores de fármacos.  
 TLR: nueva revascularización de la lesión tratada.

## INTRODUCCIÓN

Se han demostrado ampliamente<sup>1-3</sup> los beneficios del intervencionismo coronario percutáneo (ICP) con implante sistemático de *stent* en el contexto de un infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMEST). Sin embargo, los buenos resultados iniciales se ven limitados en el seguimiento a medio y largo plazo por la reestenosis<sup>4</sup>. De ahí que los *stents* liberadores de fármacos (SLF) se hayan incorporado también al tratamiento de este grupo de pacientes, aunque con pocas evidencias a medio-largo plazo. Actualmente la experiencia con los SLF en los pacientes con IAMEST es todavía escasa debido a su exclusión de la mayoría de los estudios.

El objetivo de este trabajo es verificar si en la práctica habitual se cumplen las condiciones de seguridad y eficacia a largo plazo de los SLF, en una población de pacientes con IAMEST comparada con un grupo similar tratado con *stents* convencionales (SC).

## MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional transversal, realizado en un único centro, en el que se comparan en dos tiempos fijos dos grupos de pacientes: un grupo incluyó de forma prospectiva a pacientes con IAMEST tratados con ICP con implante de uno o más SLF; el otro grupo incluyó de forma retrospectiva a pacientes de características similares tratados con SC en un período inmediatamente anterior.

### Objetivos

Los objetivos principales del estudio fueron: *a*) incidencia a los 12 meses de necesidad de una nueva revascularización de la lesión tratada (TLR), y *b*) tasa de reestenosis angiográfica (tras 1 año de la intervención). Los objetivos secundarios fueron: *a*) incidencia del evento adverso cardiaco mayor combinado (EACM) definido como muerte, reinfarto no fatal o la necesidad de nueva revascularización a los 12 meses; *b*) incidencia de trombosis aguda (ocurrida en las primeras 24 h), subaguda (entre 1 y 30 días) y tardía (después de 30 días), y *c*) pérdida luminal tardía.

## Definiciones

Se definió como muerte cardiaca la debida a una causa cardiaca próxima (IAM, ICC, arritmias fatales), la no testimoniada, la de causa desconocida y la relacionada con el procedimiento. Se definió como TLR la necesidad de nueva reintervención, ya sea quirúrgica o percutánea de la lesión previamente tratada con éxito. Se consideró reinfarto la aparición de nuevas ondas Q diagnósticas al menos en dos derivaciones contiguas en el ECG o una clínica compatible con elevación de la creatinina (CK) y su fracción MB (CK-MB) por encima del doble del rango habitual del laboratorio. La trombosis de *stent* se definió como un síndrome coronario agudo con documentación angiográfica de oclusión completa o trombo limitante del flujo en el vaso previamente tratado exitosamente o, en ausencia de confirmación angiográfica, la presencia de IAM en la distribución del vaso tratado. Se consideró reestenosis la presencia en el seguimiento angiográfico de una estenosis > 50% en el segmento cubierto con *stent* y los 5 mm de vaso proximal y distal al *stent*.

## Criterios inclusión y exclusión

Se incluyó a pacientes con IAMEST tratados con ICP primaria o ICP de rescate en los que se implantó uno o más *stents*. Se consideraron criterios de exclusión: pacientes con shock cardiogénico, diámetro de referencia de la arteria causa del IAM < 2,5 mm o > 4 mm, lesiones del tronco común y no estar disponible para someterse al protocolo de seguimiento clínico y angiográfico.

## Procedimiento y tratamiento antitrombótico

La ICP se realizó siguiendo las normas generalmente aceptadas y de acuerdo con la decisión individual de cada operador. La utilización de medicación antitrombótica y antiagregante durante el procedimiento se realizó con las pautas habituales del laboratorio. Tras el procedimiento, se pautó a todos los pacientes aspirina 100 mg/día con carácter indefinido y clopidogrel 75 mg/día, durante 1 mes a los tratados con SC y al menos 12 meses a los tratados con SLF.

## Seguimiento

Los pacientes fueron evaluados mediante visitas programadas 30 días, 6 meses y 1 año tras el procedimiento. El control angiográfico se realizó a partir del año (12-15 meses tras el procedimiento). Sólo en los casos con recurrencia de síntomas la angiografía fue realizada más precozmente. Sin embargo, en estos casos, si en la angiografía no se había observado reestenosis, se realizaba la angiografía de control igualmente después del año.

**TABLA 1. Características basales de pacientes con IAMEST tratados con *stents* convencionales o con *stents* liberadores de fármacos**

	Grupo SC (n = 82)	Grupo SLF (n = 81)	p
Edad	60 ± 12	56 ± 11	0,02
Varones	68 (82,9%)	69 (85,1%)	0,69
Fumadores activos	47 (57,3%)	43 (53%)	0,58
Hipertensión arterial	31 (37,8%)	31 (38,2%)	0,95
Hipercolesterolemia	37 (45,1%)	39 (48,1%)	0,69
Diabetes mellitus	16 (19,5%)	18 (22,2%)	0,67
Creatinina sérica > 1,3 mg/dl	8 (9,7%)	8 (9,8%)	0,98
Infarto de miocardio previo	11 (13,4%)	12 (14,8%)	0,79
Cirugía coronaria previa	1 (1,2%)	1 (1,2%)	0,99
ICP previa	8 (9,7%)	4 (4,9%)	0,23
Clase Killip > 2	15 (18,3%)	16 (19,7%)	0,82
Pico máximo de CK	1.912 ± 1.471	1.927 ± 1.213	0,79
Enfermedad multivazo	48 (58,5%)	34 (41,9%)	0,07
Fracción de eyección	55 ± 11	56 ± 13	0,62
Presentación clínica			
ICP primaria	69 (84,1%)	64 (79%)	0,36
ICP de rescate	13 (15,9%)	17 (21%)	0,31
Arteria responsable del infarto			
Descendente anterior	51 (62,2%)	57 (70,3%)	0,76
Circunfleja	6 (7,3%)	5 (6,1%)	0,91
Coronaria derecha	25 (30,5%)	18 (22,2%)	0,45
Injerto coronario	—	1 (1,2%)	0,31

CK: creatininas; ICP: intervención coronaria percutánea; SC: *stent* convencional; SLF: *stent* liberador de fármaco. Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como número y porcentaje.

## Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de ambos grupos proporcionando la distribución de frecuencias de las variables cualitativas y la media con la desviación estándar de las cuantitativas. Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para estimar su distribución normal. Para contrastar las principales variables de evaluación, se utilizó la prueba de la  $\chi^2$  para las variables categóricas, y las pruebas ANOVA y de la t de Student con las continuas, para muestras apareadas o independientes (según procediera y si tenían distribución normal; si no, se usaron pruebas no paramétricas de Wilcoxon o la U de Mann-Whitney, respectivamente). Las asociaciones se consideraron estadísticamente significativas ante un valor de  $p < 0,05$ . Los intervalos se expresan con un intervalo de confianza del 95%. Se realizó un análisis multivariable mediante el método de regresión de riesgos proporcionales de Cox para identificar los predictores de acontecimientos adversos en el seguimiento. En el análisis se incluyeron todas las variables con diferencias entre los grupos y las que tuvieron un valor de  $p < 0,1$  en el análisis univariable. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para analizar el tiempo libre de acontecimientos adversos en el período de seguimiento y el test de rangos logarítmicos para comparar las curvas de los diferentes grupos. Todo el análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 12.0.

## RESULTADOS

Desde septiembre de 2003 a julio de 2005, un total de 134 pacientes con IAMEST fueron tratados en nuestro centro con ICP. En 92 casos se implantó en el procedimiento uno o más SLF, y 81 de ellos cumplían los criterios de inclusión (grupo SLF). El otro grupo, obtenido retrospectivamente, estaba compuesto por 82 pacientes de características similares que habían sido tratados con ICP e implante de SC (Grupo SC) en un período inmediatamente anterior, entre julio de 2001 y agosto de 2003. En la tabla 1 se resumen las características basales de los pacientes dependiendo del tipo de *stent* implantado. No hubo diferencias significativas en las características clínicas basales evaluadas, con excepción de la media de edad, que fue menor en el grupo SLF ( $56 \pm 11$  y  $60 \pm 12$  años;  $p = 0,02$ ). La indicación más frecuente para el intervencionismo en ambos grupos fue la ICP primaria.

En la tabla 2 se muestran las características angiográficas de la lesión causal y del procedimiento. Además de la arteria responsable del infarto, en el grupo SC se trataron otras 5 lesiones y en el grupo SLF, otras 16 (10 con SLF y 6 con SC). En total se trataron 97 lesiones en el grupo SLF y 87 en el grupo SC, con una media de lesiones tratadas por paciente similar en ambos grupos (1,19 frente a 1,06 lesiones/paciente;  $p = 0,11$ ). El porcentaje de lesiones complejas (tipos B2 y C) fue mayor en el grupo SLF (67,9%) que en el grupo

**TABLA 2. Características de la lesión y del procedimiento y resultados del análisis angiográfico cuantitativo basal, tras el procedimiento y en el seguimiento**

	Grupo SC (n = 82)	Grupo SLF (n = 81)	p
<b>Características de la lesión</b>			
Tipo de lesión (ACC/AHA)			
Tipo A y B1	37 (45,1%)	26 (32,1%)	0,08
Tipo B2	38 (46,3%)	37 (45,7%)	0,72
Tipo C	7 (8,5%)	18 (22,2%)	0,04
Bifurcación	3 (3,6%)	19 (23,4%)	< 0,001
Grado TIMI de flujo basal			
Flujo TIMI 0-1	61 (74,4%)	63 (77,8%)	0,87
Flujo TIMI 2-3	21 (25,6%)	18 (22,2%)	0,73
<b>Características del procedimiento</b>			
N.º de <i>stents</i> /lesión	1,1 ± 0,3	1,3 ± 0,5	0,008
Longitud total cubierta por <i>stent</i> (mm)	17,7 ± 8,1	22,5 ± 10,6	0,001
<i>Stent</i> directo	1 (1,2%)	30 (37%)	< 0,001
Presión máxima (atm)	14 ± 3,3	13,2 ± 1,9	0,05
Flujo grado TIMI 2-3 post-ICP	79 (96,3%)	78 (96,3%)	0,89
Utilización de anti-GPIIb/IIIa	29,3%	61,3%	< 0,001
<b>Análisis angiográfico cuantitativo</b>			
<b>Antes del procedimiento</b>			
Diámetro referencia (mm)	3,03 ± 0,3	2,95 ± 0,4	0,15
Diámetro vaso < 2,8 mm	9 (10,9%)	27 (33,3%)	0,001
Longitud lesión (mm)	13,5 ± 4,8	15,2 ± 7,8	0,09
DLM (mm)	0,12 ± 0,19	0,17 ± 0,18	0,07
DE (%)	97,7 ± 5,6	92,4 ± 10,4	0,09
<b>Tras el procedimiento</b>			
DLM (mm)	2,94 ± 0,33	2,99 ± 0,34	0,06
DE (%)	13,1 ± 5,5	11,3 ± 6,4	0,07
<b>Seguimiento*</b>			
DLM (mm)	1,97 ± 0,93	2,56 ± 1,95	< 0,001
DE (%)	40,5 ± 26,1	23,6 ± 24,5	< 0,001
Pérdida luminal tardía (mm)	0,90 ± 0,87	0,43 ± 0,91	0,01
Reestenosis	30,9%	13,8%	0,02

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; DE: porcentaje de estenosis del diámetro del vaso; DLM: diámetro luminal mínimo; SC: *stent* convencional; SLF: *stent* liberador de fármaco; TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*.

\*Seguimiento angiográfico realizado a 65 pacientes del grupo SC y 68 del grupo SLF.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como número y porcentaje.

SC (54,8%). Además en el grupo SLF se trataron 19 (23,4%) lesiones en bifurcación frente a tan sólo 3 (3,6%) casos en el grupo SC. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al grado TIMI de flujo basal. La cuantificación angiográfica de la lesión causal del IAM no mostró diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la longitud de la lesión y diámetro del vaso de referencia; sin embargo, en el grupo SLF se apreció un mayor porcentaje de vasos con diámetro < 2,8 mm (33,3 y 10,9%; p = 0,001).

Tras el procedimiento se consiguió un grado de flujo TIMI 2-3 en la arteria responsable del infarto en más del 96% de los pacientes de ambos grupos. En total se implantaron 103 *stents* en el grupo SLF (73 de sirolimus y 30 de paclitaxel) y 90 en el grupo SC, con una proporción de *stents*/lesión de 1,3 y 1,1 respectivamente (p = 0,008). La longitud total cubierta por *stent* también resultó significativamente mayor en el grupo SLF. En el grupo SLF se realizó con más frecuencia

implante de *stent* directo, sin predilatación (37 y 1,2%; p < 0,001). También, la utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se relacionó más frecuentemente con el implante de *stents* farmacoactivos (61,3 y 29,3%; p < 0,001).

### Seguimiento clínico

El seguimiento clínico se completó en todos los pacientes. En la tabla 3 se exponen los eventos adversos hospitalarios, a los 6 meses y al año del seguimiento. La mortalidad al año fue del 7,3% en el grupo SC y el 2,5% en el grupo SLF (p = 0,15). Aunque a los 6 meses no hubo diferencias significativas en el TLR, al año éste fue significativamente menor en el grupo SLF (8,6 y 23,2%; HR = 0,31; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,12-0,79; p = 0,001), lo que supuso una reducción absoluta del 14,6% y relativa del 63%. El EACM al año también fue menor en el grupo SLF

**TABLA 3. Eventos adversos acumulados al año de seguimiento en pacientes con IAMEST tratados con *stents* convencionales o con *stents* liberadores de fármacos**

	Grupo SC (n = 82)	Grupo SLF (n = 81)	HR (IC del 95%)	p
<b>Muerte</b>				
Hospitalaria	2 (2,4%)	0	0,97 (0,94-1,01)	0,49
6 meses	3 (3,7%)	1 (1,2%)	0,33 (0,03-3,20)	0,32
1 año	6 (7,3%)	2 (2,5%)	0,32 (0,06-1,64)	0,15
<b>Reinfarto</b>				
Hospitalario	0	1 (1,3%)	1,01 (0,98-1,03)	0,49
6 meses	4 (4,8%)	2 (2,5%)	0,49 (0,08-2,77)	0,41
1 año	4 (4,8%)	4 (4,8%)	1,01 (0,24-4,19)	0,98
<b>TLR</b>				
Hospitalario	4 (4,8%)	3 (3,7%)	0,76 (0,16-3,50)	0,72
6 meses	6 (7,3%)	4 (4,8%)	0,65 (0,17-2,42)	0,52
1 año	19 (23,2%)	7 (8,6%)	0,31 (0,12-0,79)	0,001
<b>EACM (muerte, IAM, nueva revascularización)</b>				
Hospitalario	6 (7,3%)	3 (3,8%)	0,49 (0,12-2,04)	0,51
6 meses	11 (13,4%)	5 (6,2%)	0,42 (0,14-1,28)	0,12
1 año	26 (31,7%)	11 (13,6%)	0,33 (0,15-0,74)	0,006
<b>Trombosis <i>stent</i></b>	2 (2,4%)	3 (3,7%)	1,53 (0,25-9,45)	0,64

EACM: evento adverso cardiaco mayor combinado; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; SC: *stent* convencional; SLF: *stent* liberador de fármaco; TLR: revascularización de lesión tratada. Los datos se expresan como número (porcentaje).

(13,6 y 31,7%; HR = 0,33; IC del 95%, 0,15-0,74; p = 0,006).

Se registraron 5 casos de trombosis de *stent*, 3 en el grupo SLF (2 sirolimus y 1 paclitaxel) y 2 en el grupo SC, lo que supone incidencias del 3,7 y el 2,4% (p = 0,64). Las trombosis de SLF ocurrieron 2 el primer día y 1 a los 7 días de la intervención. En este caso, el paciente había dejado de tomar la medicación antiagregante de forma voluntaria tras el alta.

Aunque el seguimiento inicial planeado era de 1 año, los pacientes fueron seguidos finalmente durante un período mayor (543 ± 187 días en grupo SLF y 434 ± 156 días en el grupo SC). Después del año, y hasta el final del seguimiento, fallecieron otros 2 pacientes del grupo SC y ninguno del grupo SLF. Así, al final del período de seguimiento la mortalidad de los pacientes tratados con SLF fue el 2,5%, frente al 9,8% del grupo SC (p = 0,053), y el TLR fue del 9,9% en el grupo SLF y el 29% en el grupo SC (p = 0,002). En este período un paciente al que se había implantado un *stent* de sirolimus sufrió una trombosis tardía de *stent*, a las 2 semanas de supresión del clopidogrel, 14 meses después del implante. Al final del período de seguimiento, la supervivencia libre de eventos adversos cardiacos mayores en el grupo SLF fue del 84,1%, frente al 61% en el grupo SC (*log rank*, p = 0,0007) (fig. 1).

En el análisis multivariable mediante regresión de Cox, que incluyó todas las variables de confusión entre grupos y las que tuvieron en el análisis univariante un valor de p < 0,1 (tabla 4), el uso de SLF fue predictor independiente del TLR (HR = 0,10; IC del 95%, 0,03-0,32; p < 0,001) y EACM al año (HR = 0,18; IC del 95%, 0,06-0,57; p = 0,004).

## Seguimiento angiográfico

Se realizó seguimiento angiográfico al 83% de los pacientes del grupo SLF, a los 387 ± 21 días del procedimiento, y al 79% del grupo SC, a los 369 ± 48 días del procedimiento inicial. En la tabla 2 se muestran los valores obtenidos en la cuantificación angiográfica. La principal variable angiográfica del estudio, la tasa de reestenosis, fue del 13,8% en el grupo SLF, frente a la observada en el grupo control, que fue un 30,9%, lo que supuso una reducción absoluta de reestenosis del 17% y relativa del 55% (HR = 0,36; IC del 95%, 0,15-0,87; p = 0,02). La pérdida luminal tardía que mostraron los SLF también fue menor que la que mostraron los SC (0,43 frente a 0,9 mm; p = 0,01).

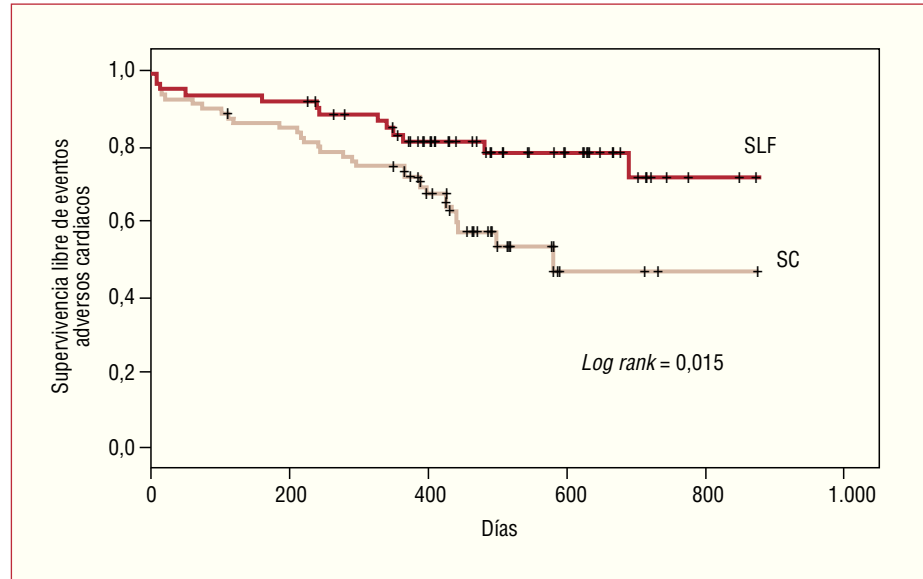
## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran la seguridad del implante de SLF en pacientes con IAMEST, con tasas de reestenosis y necesidad de nuevos procedimientos de revascularización significativamente menores que cuando se utilizan SC.

## Características de los pacientes y del procedimiento

Los grupos de nuestro estudio se componen de pacientes en quienes se indicó ICP primario o de rescate de acuerdo con las guías clínicas, y dependiendo de la disponibilidad del laboratorio de cateterismos en ese momento. Las características clínicas y angiográficas basales son las habituales de pacientes con IAMEST, y





**Fig. 1.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos adversos cardíacos (infarto agudo de miocardio y/o necesidad de nueva revascularización) en ambos grupos al final del período de seguimiento. SC: grupo de stents convencionales; SLF: grupo de stents liberadores de fármacos.

**TABLA 4. Resultados del análisis univariable y multivariable con relación a los acontecimientos adversos al año. Análisis de regresión de Cox**

	Univariable		Multivariable	
	HR (IC del 95%)	p	HR (IC del 95%)	p
<b>Mortalidad</b>				
Implante de SLF frente a SC	0,32 (0,06-1,64)	0,15	0,22 (0,01-10,45)	0,44
Edad	1,08 (1,01-1,16)	0,02	1,12 (1,00-1,26)	0,05
Fracción de eyección	0,90 (0,85-0,96)	0,003	0,79 (0,69-0,91)	0,001
Número stents/lesión	3,2 (1,12-9,15)	0,03	1,14 (0,08-16,81)	0,92
Flujo TIMI 0-1 post-ICP	45,9 (6,2-338,7)	< 0,001	10,7 (1,49-77,66)	0,02
<b>TLR</b>				
Implante de SLF frente a SC	0,31 (0,12-0,79)	0,001	0,10 (0,03-0,32)	< 0,001
Número stents/lesión	1,93 (0,95-3,93)	0,07	3,56 (1,58-8,05)	0,02
Presión máxima	0,86 (0,73-1,01)	0,08	0,83 (0,72-0,96)	0,02
Stent directo	0,90 (0,28-2,86)	0,86	4,1 (0,94-17,8)	0,06
<b>EACM</b>				
Implante de SLF frente a SC	0,33 (0,15-0,74)	0,006	0,18 (0,06-0,57)	0,004
Edad	1,02 (0,99-1,05)	0,09	1,00 (0,97-1,03)	0,80
Fracción de eyección	0,96 (0,93-0,98)	0,004	0,89 (0,78-1,03)	0,01
Enfermedad multivaso	2,70 (0,95-7,70)	0,05	1,18 (0,57-2,45)	0,64
Flujo TIMI 0-1 post-ICP	5,47 (0,87-34,06)	0,04	8,75 (1,68-45,56)	0,01

EACM: evento adverso cardíaco mayor combinado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; SC: stent convencional; SLF: stent liberador de fármaco; TLR: revascularización de lesión tratada.

Variables incluidas en el análisis multivariable: implante de SLF frente a SC, variables con diferencias entre los grupos (edad, tipo de lesión, diámetro de vaso < 2,8 mm, longitud de lesión, DLM basal y tras el procedimiento, número de stents/lesión, longitud total del stent, stent directo, presión máxima, utilización de anti-GPIIb/IIIa) y las variables con valor de p < 0,1 en el análisis univariable.

destaca una prevalencia de diabéticos algo mayor que la de otros estudios realizados en IAMEST como el RESEARCH y el PASSION, en los que sólo un 12,5 y un 11%, respectivamente, de los pacientes tratados con SLF eran diabéticos<sup>5,6</sup>. Además, y probablemente relacionado con ese mayor porcentaje de diabéticos, el diámetro de referencia del vaso en nuestro grupo SLF fue menor que el de los pacientes tratados con stent de

paclitaxel en el estudio PASSION (2,95 y 3,13 mm)<sup>6</sup>. Debemos tener presente que la relación entre tamaño del vaso y la reestenosis o trombosis de stent conforme éste disminuye ha quedado ampliamente establecida en la literatura<sup>7</sup>.

Algunos aspectos del procedimiento difieren entre los dos grupos de nuestro estudio, principalmente como consecuencia de que se trata de dos épocas dife-

rentes. Así, la administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa fue mayor en el grupo SLF de acuerdo con las guías clínicas sobre tratamiento anti-trombótico vigentes<sup>8,9</sup>. Nuestros porcentajes de utilización son inferiores a los de otros estudios<sup>6,10</sup>, probablemente debido a la inclusión en nuestro trabajo de pacientes sometidos a ICP de rescate. Por otra parte, la técnica de *stent* directo fue mucho más frecuente en el grupo SLF que en el SC, debido a que en ese período ya era la técnica recomendada para lesiones con imagen angiográfica de trombo, no calcificadas y en las que no se utilizan dispositivos de aspiración de trombo, ya que se asocia a una menor incidencia de flujo lento-sin reflujo y a una mejor resolución del segmento ST<sup>11-13</sup>. De igual forma, la longitud del segmento cubierto por *stent* también fue mayor en el grupo de pacientes con SLF (22 y 18 mm;  $p = 0,001$ ). En la actualidad, cuando se utilizan *stents* farmacoactivos se recomienda cubrir desde segmento sano a segmento sano, lo que conlleva la utilización de *stents* más largos<sup>14,15</sup>.

## Resultados clínicos

Durante los primeros 6 meses de seguimiento no hubo diferencias significativas en la mortalidad, el EACM ni el TLR entre los pacientes con IAMEST de nuestro estudio tratados con SLF y los tratados con SC. Sin embargo, al año, la utilización de SLF se asoció con una reducción del TLR (8,6 y 23,2%;  $p = 0,01$ ) y del EACM (13,6 y 31,7%;  $p = 0,006$ ). El beneficio observado en el EACM al año se debió a la disminución en la necesidad de nueva revascularización, pues no hubo diferencias en la mortalidad ni en la incidencia de reinfarcto no fatal.

El TLR a 6 meses en nuestro grupo SLF es alto comparado con el registro RESEARCH, que fue sólo del 1%<sup>5</sup>. Sin embargo, el estudio STRATEGY tuvo a los 8 meses un TLR similar al nuestro, con un claro beneficio a favor del brazo *stent* liberador de sirolimus+tirofiban frente a un *stent* convencional+abciximab (6 y 20%). En ese estudio la reducción del TLR se tradujo también en una reducción significativa del EACM (el 18 y el 32%;  $p = 0,04$ )<sup>16</sup>. En el TYPHOON, ya comentado previamente, el TLR a 12 meses fue del 6% en el grupo de *stents* de sirolimus y 13% en el grupo de *stent* convencional ( $p < 0,001$ )<sup>10</sup>. Resultados similares se han comunicado recientemente en el SESAMI (un estudio realizado en 320 pacientes en el contexto de ICP primaria, comparando *stents* recubiertos de sirolimus con *stent* convencional). En dicho estudio el EACM a los 12 meses fue significativamente menor en el grupo de *stents* de sirolimus (7 y 17%;  $p < 0,05$ )<sup>17</sup>. Probablemente la acumulación de la mayoría de los eventos a partir del sexto mes hace que los análisis de resultados más tardíos tengan tasas de eventos más elevadas.

Sin embargo, en el estudio PASSION no hubo diferencias significativas al año en el evento combinado (aunque sí se apreciaba una tendencia hacia una menor incidencia en el grupo farmacoactivo), y por lo que respecta al TLR, éste fue similar (5% del grupo de paclitaxel y 8% del grupo de *stent* convencional)<sup>6</sup>. Debemos destacar que la incidencia de eventos en el grupo de *stent* convencional de este estudio fue baja, probablemente debido a un bajo porcentaje de diabéticos (12%) y mayores diámetros de referencia del vaso tratado, 3,21 frente a 2,84 mm en el TYPHOON y 2,95 mm en nuestro estudio. Además, en ese estudio no se realizó seguimiento angiográfico, y probablemente la realización de un control angiográfico sistemático, como en nuestro caso, podría aumentar la indicación de reintervención por reestenosis angiográfica, en ausencia de síntomas o evidencia de isquemia.

En nuestro estudio observamos que los efectos beneficiosos de los SLF se mantienen en un seguimiento a más largo plazo. Aunque se trata de otro contexto, resultados similares se han observado en el metaanálisis de Kastrati et al<sup>18</sup>, realizado sobre 14 ensayos que comparan *stents* liberadores de sirolimus con *stents* convencionales, con un período de seguimiento de 5 años, y en el que la utilización de *stents* liberadores de sirolimus se asoció a una reducción sostenida de la necesidad de reintervención, además de una mortalidad y/o IAM no fatal que fueron similares a los observados con el uso de *stents* convencionales.

## Seguimiento angiográfico

El control angiográfico, realizado aproximadamente al 80% de ambos grupos, mostró claras ventajas a favor de los SLF en todas las variables angiográficas analizadas. Sin embargo, nuestra tasa de reestenosis con los SLF es mayor que las observadas en los pocos trabajos con seguimiento angiográfico publicados en este contexto. En algunos, sorprendentemente, como el registro RESEARCH, no observaron ningún caso de reestenosis a los 6 meses de seguimiento en un subgrupo de 96 pacientes con IAMEST tratados con *stent* de sirolimus<sup>5</sup>. En el estudio STRATEGY y el TYPHOON con un control angiográfico algo más tardío, a los 8 meses, la reestenosis fue significativamente mayor en los pacientes tratados con *stent* convencional que en los tratados con *stent* recubierto de sirolimus (36 y 9% y 20 y 4%, respectivamente)<sup>10,16</sup>. El estudio SESAMI objetivó a los 12 meses una tasa de reestenosis inferior en el grupo de *stent* farmacoactivo (9 y 21%;  $p < 0,05$ )<sup>17</sup>. Las tasas de reestenosis con SLF en estos cuatro estudios (0-9%) son inferiores a las nuestras y probablemente estén en relación con una diferente selección de pacientes, peor evaluación del diámetro del vaso en el contexto del IAM (en general subestimado), y al control angiográfico más tardío de nuestro estudio (supe-

rior al año con respecto a los 6-12 meses de los otros estudios comentados).

### Trombosis de *stent*

La incidencia de trombosis de *stent* en pacientes con IAMEST parece ser más elevada que en otros contextos<sup>19</sup>. En nuestro estudio la incidencia de trombosis agudas y subagudas fue del 3,7% en el grupo SLF y el 2,4% en el grupo SC ( $p = 0,32$ ). Además, un paciente al que se había implantado un *stent* de sirolimus sufrió una trombosis tardía, a los 14 meses, probablemente en relación con la supresión del clopidogrel.

Sin embargo, aunque la incidencia de trombosis es más elevada, no parece que los SLF implantados en pacientes con IAMEST se asocien con mayor tasa de trombosis que los SC<sup>6,10,20</sup>. Es probable que la situación hemodinámica de este tipo de pacientes, con una actividad protrombótica aumentada, sea el motivo de esta mayor incidencia. Por este motivo, en estos pacientes con IAMEST deberemos ser más exigentes al optimizar nuestra técnica de implante y extremadamente cuidadosos con las pautas antitrombóticas y antiagregantes para minimizar la posibilidad de trombosis de *stent*.

### Limitaciones del estudio

La principal limitación de este estudio es que se trata de un estudio no aleatorizado. Esto explica algunas de las diferencias en las características basales entre el grupo de estudio y el grupo control obtenido retrospectivamente de una época anterior. Sin embargo, las poblaciones analizadas pueden ser representativas del «mundo real» de la cardiología intervencionista. Por otra parte, al tratarse de un estudio no aleatorizado, la inclusión prospectiva de pacientes en el grupo SLF se ha realizado de tal forma que no puede descartarse una selección de casos de mayor riesgo de reestenosis en este grupo, lo que ha podido introducir un sesgo en los resultados clínicos y angiográficos. Además, el pequeño tamaño muestral puede influir en algunas de las variables analizadas que no alcanzan significación estadística a pesar de las diferencias observadas.

Por último, los resultados de este estudio se han obtenido en un único centro, con un limitado volumen de procedimientos intervencionistas, por lo que sólo serían aplicables a centros similares.

### CONCLUSIONES

El implante de SLF en pacientes con IAMEST sometidos a ICP, aunque no parece influir en la mortalidad o la posibilidad de reinfarcto respecto al implante de SC, sí aporta un claro beneficio angiográfico, reduciendo la tasa de reestenosis, lo que se traduce en una disminución significativa del EACM a partir del año de

seguimiento, como consecuencia de la reducción de la necesidad de nueva revascularización de la lesión tratada. Aunque el riesgo de trombosis de *stent* en estos pacientes con IAMEST parece ser más elevado, no es diferente entre ambos tipos de *stent*.

### BIBLIOGRAFÍA

- Zhu MM, Feit A, Chadow H, Alam M, Kwan T, Clark LT. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2001;88:297-301.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, et al; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002;346:957-66.
- Mehta RH, Harjai KJ, Cox DA, Stone GW, Brodie BR, Boura J, et al; Primary Angioplasty in Myocardial Infarction investigators. Comparison of coronary stenting versus conventional balloon angioplasty on five-year mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2005;96:901-6.
- Pomar F, Peris E, Aienza F, Pérez E, Vilar JV, Esteban E, et al. Evolución clínica y angiográfica al año de pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con *stent* primario. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1177-82.
- Saia F, Lemos PA, Lee CH, Arampatzis CA, Hoye A, Degertekin M, et al. Sirolimus eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction. A clinical and angiographic study. *Circulation.* 2003;108:1927-9.
- Laarman GJ, Suttrop MJ, Dirksen MT, Van Heerebeek L, Kiemennej F, Slagboom T, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2006;355:1105-13.
- Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Pache J, Dotzer F, et al. Predictive factors for early cardiac events and angiographic restenosis after coronary stent placement in small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:882-9.
- Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention — summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation.* 2006;113:156-75.
- ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation.* 2001;103:3019-41.
- Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, et al; TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355:1093-104.
- López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vázquez F, Hernández R. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XV Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2005). *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1146-64.
- Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piechaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with con-



- ventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:15-21.
13. García E. Intervencionismo en el contexto del infarto de miocardio. Conceptos actuales. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:567-84.
  14. Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004;109:190-5.
  15. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Piniček S, Pache J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006;113:2293-300.
  16. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, Campo G, Ferrari F, Barbieri D, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction *JAMA*. 2005;293:2109-17.
  17. Menichelli M, Parma A, Pucci E, Fiorilli R, De Felice F, Nazzaro M, et al. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1924-30.
  18. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;456:1030-9.
  19. Balaguer JR, Pomar F, Vilar JV, Planas AM, Pérez E. Trombosis del *stent* en la era moderna: incidencia, consecuencias y factores predictores. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:842-5.
  20. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:954-9.