

Artículo original

# Resultados de los *stents* Resolute Integrity y Promus Element en el infarto de miocardio: análisis del ensayo aleatorizado DUTCH PEERS (TWENTE II)



K. Gert van Houwelingen<sup>a</sup>, Ming Kai Lam<sup>a</sup>, Marije M. Löwik<sup>a</sup>, Peter W. Danse<sup>b</sup>, R. Melvyn Tjon Joe Gin<sup>b</sup>, Gillian A. Jessurun<sup>c</sup>, Rutger L. Anthonio<sup>c</sup>, Hanim Sen<sup>a</sup>, Gerard C.M. Linssen<sup>d</sup>, Maarten J. IJzerman<sup>e</sup>, Carine J.M. Doggen<sup>e</sup> y Clemens von Birgelen<sup>a,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Cardiology Department, Thoraxcentrum Twente, Medisch Spectrum Twente, Enschede, Países Bajos

<sup>b</sup> Cardiology Department, Rijnstate Hospital, Arnhem, Países Bajos

<sup>c</sup> Cardiology Department, Treant Zorggroep Location Scheper, Emmen, Países Bajos

<sup>d</sup> Cardiology Department, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo y Hengelo, Países Bajos

<sup>e</sup> Department Health Technology and Services Research, MIRA – Institute for Biomedical Technology and Technical Medicine, University of Twente, Enschede, Países Bajos

## Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2015

Aceptado el 20 de mayo de 2016

On-line el 29 de agosto de 2016

## Palabras clave:

Intervención coronaria percutánea

Stent farmacológico

Infarto de miocardio

Síndrome coronario agudo

Ensayo DUTCH PEERS (TWENTE II)

Stent de platino-cromo liberador

de everolimus

Stent de cobalto-cromo liberador

de zotarolimus

Stent Promus Element

Stent Resolute Integrity

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** En el infarto agudo de miocardio (IAM), los nuevos *stents* farmacológicos (SFA) de alta liberación de fármacos pueden ser de especial utilidad, ya que su diseño flexible podría reducir los traumatismos inducidos por el dispositivo en la lesión culpable. El objetivo del estudio es evaluar la seguridad y la eficacia de las intervenciones coronarias percutáneas con 2 nuevos SFA con recubrimiento de polímero duradero en pacientes con IAM.

**Métodos:** El ensayo multicéntrico prospectivo y aleatorizado DUTCH PEERS (TWENTE II) compara los *stents* Resolute Integrity y Promus Element en 1.811 pacientes consecutivos no seleccionados (*all-comers*); a 817 (45,1%) de ellos se los trató por un IAM con o sin elevación del segmento ST y se dispuso de un seguimiento de 2 años del 99,9% de los casos. El objetivo clínico principal es el fallo del vaso diana (FVD), que consiste en la combinación de muerte cardíaca, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana y revascularización del vaso diana.

**Resultados:** De los 817 pacientes tratados por un IAM, 421 (51,5%) recibieron un *stent* Resolute Integrity y 396 (48,5%), un Promus Element. A los 2 años de seguimiento, las tasas de FVD (el 7,4 frente al 6,1%;  $p = 0,45$ ), revascularización de la lesión diana (el 3,1 frente al 2,8%;  $p = 0,79$ ) y trombosis del *stent* definitiva (el 1,0 frente al 0,5%;  $p = 0,69$ ) fueron bajas en los 2 grupos de *stents*. En consonancia con estos resultados obtenidos en el conjunto de los pacientes con IAM, los resultados observados con los 2 SFA fueron favorables y similares con ambos dispositivos en 370 pacientes con IAM con elevación del segmento ST (FVD, el 5,1 frente al 4,9%;  $p = 0,81$ ) y 447 pacientes con IAM sin elevación del segmento ST (FVD, el 9,0 frente al 7,5%;  $p = 0,56$ ).

**Conclusiones:** Los *stents* Resolute Integrity y Promus Element fueron seguros y eficaces en el tratamiento de pacientes con IAM. Los datos de seguimiento a 2 años subrayan la seguridad de emplear estos dispositivos en este contexto clínico específico.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Outcome After Myocardial Infarction Treated With Resolute Integrity and Promus Element Stents: Insights From the DUTCH PEERS (TWENTE II) Randomized Trial

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** In acute myocardial infarction (MI), novel highly deliverable drug-eluting stents (DES) may be particularly valuable as their flexible stent designs might reduce device-induced traumas to culprit lesions. The aim of the study was to assess the safety and efficacy of percutaneous coronary interventions with 2 novel durable polymer-coated DES in patients with acute MI.

**Methods:** The prospective, randomized DUTCH PEERS (TWENTE II) multicenter trial compares Resolute Integrity and Promus Element stents in 1811 *all-comer* patients, of whom 817 (45.1%) were treated for ST-segment elevation MI or non-ST-segment elevation MI and the 2-year outcome is available in 99.9%. The primary clinical endpoint is target vessel failure (TVF), a composite of cardiac death, target vessel related MI, or target vessel revascularization.

## Keywords:

Percutaneous coronary intervention

Drug-eluting stent

Myocardial infarction

Acute coronary syndrome

DUTCH PEERS (TWENTE II) trial

Platinum-chromium everolimus-eluting stent

Cobalt-chromium zotarolimus-eluting stent

Promus Element stent

Resolute Integrity stent

\* Autor para correspondencia: Cardiology Department, Thoraxcentrum Twente, Medisch Spectrum Twente, Koningsplein 1, 7512 KZ Enschede, Países Bajos. Correo electrónico: [c.vonbirgelen@mst.nl](mailto:c.vonbirgelen@mst.nl) (C. von Birgelen).

**Results:** Of all 817 patients treated for acute MI, 421 (51.5%) were treated with Resolute Integrity and 396 (48.5%) with Promus Element stents. At the 2-year follow-up, the rates of TVF (7.4% vs 6.1%;  $P = .45$ ), target lesion revascularization (3.1% vs 2.8%;  $P = .79$ ), and definite stent thrombosis (1.0% vs 0.5%;  $P = .69$ ) were low for both stent groups. Consistent with these findings in all patients with acute MI, outcomes for the 2 DES were favorable and similar in both, with 370 patients with ST-segment elevation MI (TVF: 5.1% vs 4.9%;  $P = .81$ ) and 447 patients with non-ST-segment elevation MI (TVF: 9.0% vs 7.5%;  $P = .56$ ).

**Conclusions:** Resolute Integrity and Promus Element stents were both safe and efficacious in treating patients with acute MI. The present 2-year follow-up data underline the safety of using these devices in this particular clinical setting.

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

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

FVD: fallo del vaso diana  
IAM: infarto agudo de miocardio  
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST  
IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST  
ICP: intervención coronaria percutánea  
SFA: *stent* farmacoactivo

## INTRODUCCIÓN

Los *stents* farmacoactivos (SFA) de primera generación se asociaban a un aumento del riesgo de trombosis del *stent* tardía o muy tardía, que era especialmente alto después de las intervenciones coronarias percutáneas (ICP) por infarto agudo de miocardio (IAM), en comparación con los *stents* metálicos sin recubrimiento<sup>1–5</sup>. Los SFA de nueva generación (también denominados SFA de segunda generación) tienen recubrimientos de polímero duradero más biocompatible y mostraron unos perfiles de seguridad más favorables en poblaciones de pacientes amplias<sup>6–13</sup> y en pacientes con síndromes coronarios agudos de alto riesgo, como el IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) y sin elevación del segmento ST (IAMSEST)<sup>14–19</sup>.

Actualmente, hay un amplio uso de nuevos SFA de polímero duradero que utilizan las combinaciones de fármaco más polímero establecidas de los SFA de primera generación en nuevas plataformas de *stent* que han sufrido cambios sustanciales en su diseño o su material respecto a los de segunda generación<sup>12,20</sup>. En los pacientes con IAM, estos nuevos diseños de *stents* flexibles pueden ser de especial utilidad, ya que su mayor adaptabilidad a la anatomía de los vasos sanguíneos podría reducir tanto el traumatismo inducido por el dispositivo en la lesión culpable, con frecuencia ya alterada, como la probabilidad de una aposición incompleta del *stent* (un importante factor de riesgo de trombosis del *stent*<sup>21</sup>). No obstante, los datos existentes sobre la seguridad y la eficacia de estos SFA en los pacientes con IAM son escasos.

Los *stents* Resolute Integrity (Medtronic; Santa Rosa, California, Estados Unidos) y Promus Element (Boston Scientific; Natick, Massachusetts, Estados Unidos), que son nuevos SFA de nueva generación con recubrimiento de polímero duradero, hasta ahora solo se han comparado en el ensayo aleatorizado y multicéntrico DUTCH PEERS, en el que se incluyó a pacientes consecutivos no seleccionados (*all-comers*), de los que gran parte había sufrido un IAM<sup>20</sup>. En el presente subestudio, se ha evaluado la seguridad y la eficacia a 2 años de los *stents* Resolute Integrity y Promus Element

en el tratamiento de pacientes a los que se practica una ICP por un IAM.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio y población de pacientes

En el presente subestudio del ensayo multicéntrico, aleatorizado y enmascarado para el paciente DUTCH PEERS (TWENTE II), realizado en pacientes consecutivos no seleccionados ([ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) NCT01331707)<sup>20</sup>, se llevó a cabo un análisis *post hoc* de los datos de todos los pacientes que presentaban un IAM en el momento de la inclusión. El diseño del estudio y los procedimientos aplicados en el ensayo DUTCH PEERS, puesto en marcha por iniciativa de los investigadores, se han descrito en detalle con anterioridad<sup>20</sup> y se han publicado los resultados clínicos a 2 años<sup>22</sup>. En resumen, entre el 25 de noviembre de 2010 y el 24 de mayo de 2012, para el ensayo DUTCH PEERS se incluyó a un total de 1.811 pacientes consecutivos no seleccionados a los que se trató con ICP por lesiones estenóticas *de novo* y lesiones reestenóticas en arterias coronarias o injertos de revascularización. No se establecieron límites de longitud de la lesión, tamaño del vaso de referencia o número de lesiones o vasos afectados que había que tratar. El ensayo se atuvo a lo establecido en la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos y fue aprobado por el Comité de Ética Médica de Twente y por los comités de revisión internos de todos los centros participantes. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

### Intervención coronaria y *stents* implantados

Las intervenciones se llevaron a cabo según las técnicas estándares y con los protocolos clínicos habituales. Se recomendó el tratamiento de todas las lesiones diana con una sola ICP, excepto para los pacientes con IAMCEST. Se permitieron las intervenciones en etapas con los SFA asignados en un plazo de 6 semanas. Se dejó a criterio del operador la predilatación de las lesiones, la aspiración manual del trombo, el empleo de antagonistas del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, el implante directo de *stents* y la posdilatación de los *stents*. La anticoagulación durante la ICP se realizó generalmente con heparina no fraccionada (> 99%). En general, se prescribió un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble, que habitualmente consiste en ácido acetilsalicílico y clopidogrel (> 99%), durante 12 meses.

Antes del implante del *stent*, se aleatorizó a los pacientes en proporción 1:1 al tratamiento con uno de los 2 *stents* del estudio: el *stent* Resolute Integrity que libera zotarolimus a partir de un

sistema de polímero permanente conformal BioLynx (formado por la mezcla de 3 polímeros) de 6  $\mu\text{m}$ , que ha resultado muy eficaz en los *stents* Resolute (Medtronic)<sup>8,9</sup> y utiliza la plataforma del *stent* Integrity de diseño celular abierto (*struts* redondos de 91  $\mu\text{m}$ ) basada en una guía única de cobalto-cromo de forma sinusoidal<sup>20</sup>; el SFA Promus Element, que libera everolimus a partir de un recubrimiento de fluoropolímero permanente conformal de 7  $\mu\text{m}$ , cuya eficacia se ha demostrado recientemente en otras poblaciones de pacientes<sup>6-9,23</sup> y que utiliza la aleación de platino-cromo cortada con láser (muy radioopaca), con la plataforma de *stent* Element (*struts* de 81  $\mu\text{m}$ ) de diseño celular abierto (anillos sinuosos conectados por enlaces)<sup>20,24</sup>.

### Análisis angiográfico coronario

Los analistas angiográficos del *Thoraxcentrum Twente* realizaron un análisis centralizado de las angiografías de todos los participantes en el ensayo, con los métodos actuales, sin conocer la evolución clínica de los pacientes. El análisis se llevó a cabo con el programa informático QAngio XA (versión 7.2, Medis; Leiden, Países Bajos)<sup>20</sup>.

### Evaluación del seguimiento clínico y adjudicación de los eventos clínicos

Los métodos de seguimiento se han descrito con anterioridad<sup>20,22</sup>. De manera resumida, se realizaron sistemáticamente exámenes electrocardiográficos y análisis de laboratorio. Un grupo de enfermeras de investigación y analistas, que no conocían el grupo de tratamiento asignado a los pacientes, obtuvieron la información sobre los objetivos clínicos utilizando las historias clínicas y un cuestionario médico o, en caso de no obtener respuesta, mediante un seguimiento telefónico que se basó en las mismas preguntas.

La monitorización corrió a cargo de la CRO (*Contract Research Organization*) independiente Diagram (Zwolle, Países Bajos), según se ha descrito en una publicación previa<sup>20</sup>. El procesamiento de los datos de resultados clínicos y de las adjudicaciones de los eventos por un comité de eventos clínicos independiente corrieron a cargo de la CRO Cardialysis (Rotterdam, Países Bajos). Supervisó los datos de seguridad un comité de ética acreditado.

### Definición de los objetivos clínicos

La definición de los objetivos clínicos, ya descritos en detalle<sup>9,20</sup>, siguió lo propuesto por el *Academic Research Consortium*<sup>25,26</sup>. De manera resumida, el fallo del vaso diana (FVD), que era el objetivo principal, se definió como la combinación de muerte cardiaca, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana y la revascularización del vaso diana indicada clínicamente. Las muertes se consideraron de origen cardiaco salvo que pudiera establecerse de manera inequívoca una causa no cardiaca. Se consideró que había un infarto de miocardio relacionado con el vaso diana cuando se establecía una relación con ese vaso o no se podía relacionarlo con otro. La revascularización del vaso diana y la revascularización de la lesión diana se consideraron clínicamente indicadas si la estenosis del diámetro angiográfico era  $\geq 70\%$  o  $\geq 50\%$  en presencia de signos o síntomas de isquemia. La trombosis de *stent* se clasificó según las definiciones del *Academic Research Consortium*<sup>25,26</sup>. El objetivo clínico combinado de fallo de la lesión diana se definió como el formado por muerte cardiaca, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana y revascularización de la lesión diana indicada clínicamente.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan en forma de media  $\pm$  desviación estándar, y los datos cualitativos se presentan mediante número y porcentaje. Las diferencias en las variables dicotómicas y categóricas se evaluaron con la prueba de la  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher, mientras que las variables continuas se evaluaron con la prueba de la *t* de Student. Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para calcular el tiempo transcurrido hasta los objetivos clínicos, y se aplicó el test de *log rank* para comparar las diferencias entre los grupos. Se realizó un análisis adicional de los datos correspondientes al objetivo principal utilizando el tiempo de supervivencia media restringido (TSMR)<sup>27</sup>. Se aplicó una regresión de Cox para introducir un ajuste respecto a las diferencias entre los 2 grupos. Todos los valores de *p* y los intervalos de confianza fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de *p* < 0,05. El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS versión 17 (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos) y el programa STAT/MP versión 14.0 (StataCorp LP; College Station, Texas, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Características de los pacientes, las lesiones y las técnicas de intervención

Del total de participantes en el ensayo DUTCH PEERS, 817 presentaban un IAM y fueron los evaluados en el presente estudio. Se asignó a un total de 421 (51,5%) al tratamiento con los *stents* Resolute Integrity y a 396 (48,5%) al tratamiento con los *stents* Promus Element; 370 pacientes (45,3%) se presentaron con IAMCEST, tratado con ICP primaria (no de rescate), mientras que 447 (54,7%) se presentaron con IAMSEST. Del total de pacientes con IAMSEST, 72 (16,1%) tenían vasos culpables no permeables y 132 (29,5%), deterioro del flujo coronario. La tasa de implante directo de *stents* fue superior entre los pacientes presentados con IAMCEST que entre los ingresados con IAMSEST (el 36,2 frente al 29,5%; *p* < 0,001). Las características basales de los pacientes y las lesiones, y los datos de la intervención fueron similares en los 2 grupos de *stents* (tabla 1); no obstante, los pacientes del grupo de *stent* Resolute Integrity habían llegado con IAMSEST con más frecuencia (el 58,4 frente al 50,8%; *p* = 0,03); en este grupo fueron menos frecuentes las lesiones diana con calcificaciones intensas (el 17,3 frente al 23,2%; *p* = 0,04) y la posdilatación (el 77,7 frente al 83,3%; *p* = 0,04). No hubo diferencias significativas en ningún otro parámetro relacionado con la intervención (tabla 1).

### Resultados clínicos en los grupos de *stents* farmacoactivos

Un paciente del grupo de *stent* Resolute Integrity retiró su consentimiento, pero se obtuvieron datos de seguimiento a 2 años de los 816 pacientes restantes (99,9%). En la tabla 2 se presentan los diversos parámetros de resultados clínicos específicos y combinados y se comparan en los 2 grupos de SFA. El análisis de tiempo hasta el episodio del objetivo clínico principal, el FVD (el 7,4 frente al 6,1%; *p* = 0,45) reveló ausencia de diferencias significativas entre los 2 grupos de *stents* (figura 1). El TSMR estimado hasta los 720 días en los pacientes del grupo de *stent* Resolute Integrity fue 686,1 días, mientras que en el grupo del *stent* Promus Element fue 694,4 días. La diferencia estimada de los 2 TSMR (es decir, el del Promus Element menos el del Resolute Integrity) fue de 8,3 días (IC95%, -8,7 a 25,3 días; *p* = 0,34). Los diferentes componentes tampoco revelaron diferencia alguna y la tasa de trombosis del *stent* definitiva en el seguimiento de 2 años fue baja en ambos grupos de *stent* (el 1,0 frente al 0,5%; *p* = 0,69) (tabla 2 y figura 2). La

**Tabla 1**

Características de los pacientes, las lesiones diana y las intervenciones

|   | Todos los pacientes (n = 817) | Resolute Integrity (n = 421) | Promus Element (n = 396) | p                 |
|---|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Edad (años)   | 62,48 ± 11,55                 | 62,65 ± 11,45                | 62,30 ± 11,67            | 0,67              |
| Varones   | 590 (72,2)                    | 294 (69,8)                   | 296 (74,7)               | 0,12              |
| Diabetes mellitus   | 117 (14,3)                    | 70 (16,6)                    | 47 (11,9)                | 0,05 <sup>a</sup> |
| Hipertensión arterial   | 389 (47,6)                    | 208 (49,4)                   | 181 (45,7)               | 0,29              |
| Hipercolesterolemia   | 285 (34,9)                    | 140 (33,3)                   | 145 (36,6)               | 0,31              |
| Fumador actual <sup>b</sup>                                   | 296 (36,3)                    | 139 (33,2)                   | 157 (39,6)               | 0,07              |
| Antecedentes familiares de EC <sup>c</sup>                    | 376 (46,1)                    | 199 (47,4)                   | 177 (44,8)               | 0,46              |
| Infarto de miocardio previo                                   | 185 (22,6)                    | 94 (22,3)                    | 91 (23,0)                | 0,82              |
| ICP previa  | 95 (11,6)                     | 49 (11,6)                    | 46 (11,6)                | 0,99              |
| CABG previa   | 46 (5,6)                      | 22 (5,2)                     | 24 (6,1)                 | 0,61              |
| <b>Infarto agudo de miocardio a la presentación</b>           |                               |                              |                          |                   |
| IAMCEST   | 370 (45,3)                    | 175 (41,6)                   | 195 (49,2)               | 0,03              |
| IAMSEST   | 447 (54,7)                    | 246 (58,4)                   | 201 (50,8)               |                   |
| Uso de antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa              | 338 (41,4)                    | 170 (40,4)                   | 168 (42,4)               | 0,55              |
| <b>Número de lesiones tratadas/paciente</b>                   |                               |                              |                          |                   |
| 1 lesión  | 628 (76,9)                    | 319 (75,8)                   | 309 (78,0)               | 0,44              |
| ≥ 2 lesiones  | 189 (23,1)                    | 102 (24,2)                   | 87 (22,0)                |                   |
| Lesión de novo <sup>d</sup>                                   | 762 (93,3)                    | 393 (93,3)                   | 369 (93,2)               | 0,92              |
| Lesión de arteria descendente anterior izquierda              | 358 (43,8)                    | 193 (45,8)                   | 165 (41,7)               | 0,23              |
| Al menos 1 vaso pequeño (DVR < 2,75 mm)                       | 431 (52,8)                    | 230 (54,6)                   | 201 (50,8)               | 0,27              |
| Al menos 1 calcificación intensa                              | 165 (20,2)                    | 73 (17,3)                    | 92 (23,2)                | 0,04              |
| Al menos 1 lesión con flujo TIMI 0-1 antes de la intervención | 276 (33,8)                    | 144 (34,2)                   | 132 (33,3)               | 0,79              |
| Tipo de lesión B2 o C de ACC/AHA                              | 624 (76,4)                    | 328 (77,9)                   | 296 (74,7)               | 0,29              |
| Al menos 1 lesión bifurcada                                   | 190 (23,3)                    | 101 (24,0)                   | 89 (22,5)                | 0,61              |
| Al menos 1 lesión de ostium aórtico                           | 41 (5,0)                      | 16 (3,8)                     | 25 (6,3)                 | 0,10              |
| Al menos 1 aspiración de trombo                               | 301 (36,8)                    | 146 (34,7)                   | 155 (39,1)               | 0,19              |
| Al menos 1 stent con posdilatación                            | 657 (80,4)                    | 327 (77,7)                   | 330 (83,3)               | 0,04              |
| Al menos 1 implante directo de stent                          | 241 (29,5)                    | 118 (28,0)                   | 123 (31,1)               | 0,34              |
| Longitud total del stent por paciente (mm)                    | 35,39 ± 23,90                 | 35,64 ± 23,75                | 35,11 ± 24,08            | 0,75              |

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; DVR: diámetro del vaso de referencia; EC: enfermedad coronaria; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

Los datos se expresan en forma de n (%) o media ± desviación estándar.

<sup>a</sup> p = 0,052.

<sup>b</sup> Datos de 419 pacientes tratados con Resolute Integrity y 396 tratados con Promus Element.

<sup>c</sup> Datos de 420 pacientes tratados con Resolute Integrity y 395 tratados con Promus Element.

<sup>d</sup> Incluida la oclusión total crónica, pero no los injertos ni las reestenosis del *stent*.

**Tabla 2**Resultados clínicos a 2 años del conjunto de pacientes tratados por infarto agudo de miocardio y los grupos asignados a cada *stent*

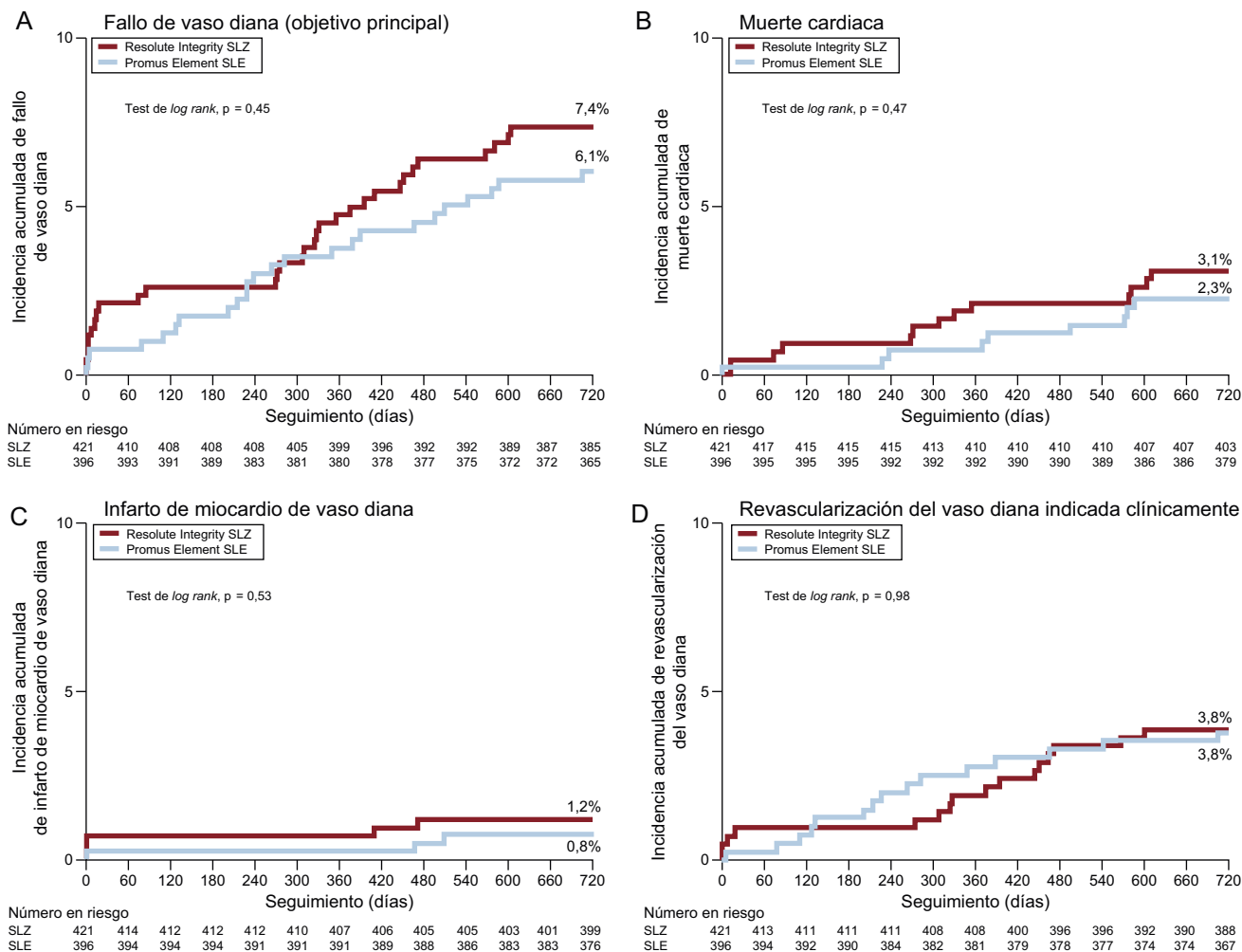
|  | Todos los pacientes (n = 816) | Resolute Integrity (n = 420) | Promus Element (n = 396) | p    |
|--|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|------|
| <b>Objetivos específicos</b>                       |                               |                              |                          |      |
| Muerte cardíaca                                    | 22 (2,7)                      | 13 (3,1)                     | 9 (2,3)                  | 0,47 |
| Infarto de miocardio relacionado con el vaso diana | 8 (1,0)                       | 5 (1,2)                      | 3 (0,8)                  | 0,73 |
| Revascularización del vaso diana                   | 31 (3,8)                      | 16 (3,8)                     | 15 (3,8)                 | 0,99 |
| Revascularización de lesión diana                  | 24 (2,9)                      | 13 (3,1)                     | 11 (2,8)                 | 0,79 |
| Trombosis del <i>stent</i> definitiva              | 6 (0,7)                       | 4 (1,0)                      | 2 (0,5)                  | 0,69 |
| Trombosis del <i>stent</i> definitiva o probable   | 8 (1,0)                       | 6 (1,4)                      | 2 (0,5)                  | 0,29 |
| <b>Objetivos combinados</b>                        |                               |                              |                          |      |
| Fallo de la lesión diana <sup>a</sup>              | 49 (6,0)                      | 29 (6,9)                     | 20 (5,1)                 | 0,27 |
| Fallo del vaso diana <sup>b</sup>                  | 55 (6,7)                      | 31 (7,4)                     | 24 (6,1)                 | 0,45 |

Las revascularizaciones se indicaron con criterios clínicos.

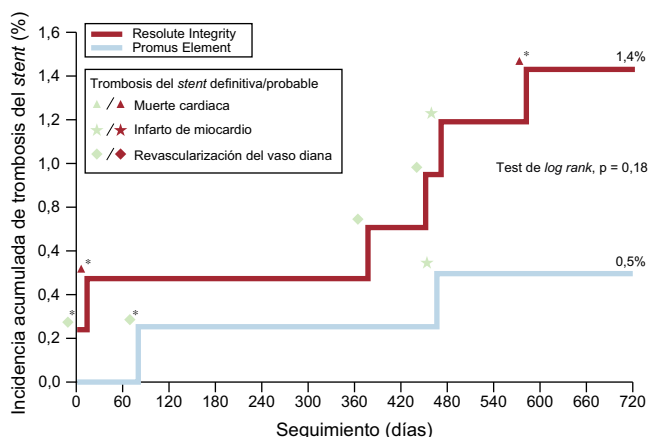
Los datos expresan n (%).

<sup>a</sup> Combinación de muerte cardíaca, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana y revascularización de la lesión diana indicada clínicamente.

<sup>b</sup> Combinación de muerte cardíaca, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana y revascularización del vaso diana indicada clínicamente.



**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo combinado principal del fallo del vaso diana y sus diversos componentes. Se muestran las curvas de tiempo hasta el evento de los pacientes del ensayo DUTCH PEERS, a los que inicialmente se trató por un infarto de miocardio. SLE: *stent* liberador de everolimus; SLZ: *stent* liberador de zotarolimus.



**Figura 2.** Incidencia acumulada de trombosis del *stent* definitiva o probable en los grupos de *stents* farmacoactivos y eventos cardiovasculares adversos asociados. En la fase periintervención (es decir, en las primeras 48 h), hubo tan solo 1 trombosis del *stent* definitiva en un paciente del grupo de Resolute Integrity en TAPD. De los 8 pacientes con trombosis del *stent*, se trató con TAPD a 4 (50%). En esta población, la trombosis del *stent* definitiva mientras el paciente recibía TAPD no se produjo más de 3 meses después del implante de los *stents*. TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble. \*Trombosis del *stent* durante el TADP.

introducción de un ajuste por edad, sexo, diabetes mellitus, tabaquismo y posdilatación del *stent* no modificó los resultados.

**Resultados en los pacientes con infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST**

Los resultados clínicos a 2 años fueron favorables para los pacientes con IAMCEST y con IAMSEST. En los pacientes llegados con IAMCEST (n = 370), las incidencias de FVD (el 5,1 frente al 4,9%; p = 0,81), fallo de la lesión diana y diversos objetivos clínicos específicos fueron bajas y similares en ambos grupos (tabla 3). Además, en los pacientes que se presentaron con IAMSEST (n = 447), no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en el FVD (el 9,0 frente al 7,5%; p = 0,56) y otros objetivos clínicos.

**DISCUSIÓN**

En el presente subestudio del ensayo DUTCH PEERS, tanto los *stents* Resolute Integrity como los Promus Element resultaron seguros y eficaces en el tratamiento de los pacientes con IAM. En el seguimiento a 2 años, las tasas de trombosis del *stent* fueron bajas con ambos dispositivos. Las bajas tasas de eventos observadas en esta población con IAM son atribuibles principalmente al SFA



**Tabla 3**

Resultados clínicos de los pacientes con infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST (seguimiento de 2 años)

|   | IAMCEST                         |                             |      | IAMSEST                         |                             |      |
|---|---------------------------------|-----------------------------|------|---------------------------------|-----------------------------|------|
|   | Resolute Integrity<br>(n = 175) | Promus Element<br>(n = 195) | p    | Resolute Integrity<br>(n = 245) | Promus Element<br>(n = 201) | p    |
| <i>Objetivos específicos</i>                                  |                                 |                             |      |                                 |                             |      |
| Muerte cardiaca   | 4 (2,3)                         | 4 (2,1)                     | 1,00 | 9 (3,7)                         | 5 (2,5)                     | 0,48 |
| Infarto de miocardio relacionado con el vaso diana            | 1 (0,6)                         | 1 (0,5)                     | 1,00 | 4 (1,6)                         | 2 (1,0)                     | 0,70 |
| Revascularización del vaso diana                              | 5 (2,9)                         | 6 (3,1)                     | 0,90 | 11 (4,5)                        | 9 (4,5)                     | 1,00 |
| Revascularización de lesión diana                             | 5 (2,9)                         | 5 (2,6)                     | 1,00 | 8 (3,3)                         | 6 (3,0)                     | 0,87 |
| Trombosis del <i>stent</i> definitiva o probable (0-720 días) | 3 (1,7)                         | 1 (0,5)                     | 0,35 | 3 (1,2)                         | 1 (0,5)                     | 0,63 |
| <i>Objetivos combinados</i>                                   |                                 |                             |      |                                 |                             |      |
| Fallo de la lesión diana <sup>a</sup>                         | 9 (5,1)                         | 8 (4,1)                     | 0,63 | 20 (8,2)                        | 12 (6,0)                    | 0,37 |
| Fallo del vaso diana <sup>b</sup>                             | 9 (5,1)                         | 9 (4,9)                     | 0,81 | 22 (9,0)                        | 15 (7,5)                    | 0,56 |

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

Las revascularizaciones se indicaron con criterios clínicos.

Los datos expresan n (%).

<sup>a</sup> Combinación de muerte cardiaca, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana y revascularización de la lesión diana indicada clínicamente.<sup>b</sup> Combinación de muerte cardiaca, infarto de miocardio relacionado con el vaso diana y revascularización del vaso diana indicada clínicamente.

utilizado y no al tratamiento farmacológico concomitante, que fue muy convencional<sup>28</sup>. Además, no se observó ninguna diferencia significativa entre los *stents* en los resultados clínicos de los pacientes con IAMCEST y con IAMSEST. En el ensayo DUTCH PEERS hubo un elevado porcentaje (45,1%) de pacientes con un IAM como forma de presentación<sup>20</sup>. El porcentaje de pacientes con IAMCEST (20,4%) —el grupo con mayor riesgo hospitalario tras la ICP— es uno de los más altos que se ha observado en los ensayos multicéntricos y aleatorizados que han comparado SFA en pacientes consecutivos no seleccionados<sup>8,29–33</sup>. El alto porcentaje de pacientes con IAM, en especial IAMCEST, indica que el sesgo de selección, presente en casi todos los ensayos clínicos aleatorizados, puede haber sido relativamente bajo. Al mismo tiempo, la evaluación sistemática de los marcadores cardiacos tras la ICP y los cambios electrocardiográficos, la monitorización rigurosa y la disponibilidad del seguimiento de hasta el 99,9% de los pacientes hacen que la posibilidad de infranotificación de la trombosis del *stent* u otros eventos clínicos importantes sea muy improbable.

El ensayo DUTCH PEERS es el primer ensayo clínico aleatorizado que compara los *stents* de nueva generación Resolute Integrity y Promus Element en pacientes consecutivos no seleccionados. En un ensayo aleatorizado de menor tamaño, se comparó anteriormente el *stent* Promus Element con el Xience V (Abbott Vascular; Santa Clara, California, Estados Unidos) en pacientes consecutivos no seleccionados de España<sup>12</sup>. El ensayo HOST-ASSURE comparó el *stent* Promus Element con el Resolute liberador de zotarolimus de segunda generación (Medtronic) en pacientes del este de Asia. El ensayo DUTCH PEERS difirió de ese estudio (entre otros) en el hecho de incluir porcentajes más altos de pacientes con IAMCEST (el 20,4 frente al 11,2%) y IAMSEST (el 24,7 frente al 17,6%)<sup>30</sup>. Por último, el ensayo en pacientes consecutivos no seleccionados SORT OUT VI<sup>33</sup> ha comparado recientemente el *stent* Resolute Integrity con un SFA de polímero bioabsorbible (Biosensors; Singapur), y ha mostrado unos resultados clínicos a 1 año similares.

### Stents farmacoactivos de nueva generación en el infarto agudo de miocardio

Los pacientes con IAMSEST y IAMCEST tienen un sustrato fisiopatológico común, y se ha demostrado que las tasas de mortalidad a medio y largo plazo son similares después de un

IAMSEST o un IAMCEST<sup>34</sup>. En consecuencia, parece razonable que varios estudios comparativos de SFA, al igual que el presente ensayo, hayan evaluado conjuntamente a los pacientes con IAMCEST y con IAMSEST<sup>15,35</sup>. Las lesiones culpables de los pacientes con síndromes coronarios agudos muestran una respuesta de cicatrización y una cobertura de neointima del SFA que difieren de lo observado en los pacientes con angina estable<sup>36</sup>. No obstante, con los SFA de nueva generación se ha prestado más atención a los resultados clínicos de los pacientes con IAMCEST<sup>14,17,18,37</sup> pero, tal como pone de relieve el presente estudio, el riesgo de eventos puede ser igual de alto o más en los pacientes con IAMSEST.

Los datos obtenidos en estudios aleatorizados en los que se han evaluado SFA de nueva generación en el contexto del IAM correspondían principalmente a los *stents* de cobalto-cromo liberadores de everolimus Xience V/Promus<sup>14–17</sup>. Tras un seguimiento de 1 año del ensayo EXAMINATION, los *stents* Xience V y los metálicos sin recubrimiento no mostraron diferencias significativas en el objetivo combinado principal orientado al paciente, formado por mortalidad por cualquier causa, cualquier infarto de miocardio recurrente y revascularización (el 11,9 frente al 14,2%; p = 0,19) en un total de 1.498 pacientes con IAMCEST<sup>14</sup>, de los que se trató por vía radial a un elevado porcentaje<sup>38</sup>. De todos modos, las tasas a 1 año de revascularización de la lesión diana (el 2,1 frente al 5,0%; p = 0,003) y de trombosis del *stent* (definida o probable, el 0,9 frente al 2,5%; p = 0,019) fueron significativamente inferiores después de usar un SFA<sup>14</sup>. Además, en el seguimiento a 2 años, se observó un efecto especialmente beneficioso con el *stent* liberador de everolimus<sup>39</sup>. Se han presentado los datos de seguimiento a 5 años del estudio EXAMINATION, e indican una muy notable reducción a largo plazo de los eventos clínicos relacionados con el dispositivo y con el paciente tras el tratamiento con SFA en comparación con el uso de *stents* metálicos sin recubrimiento<sup>40</sup>. En el ensayo XAMI<sup>16</sup>, en el que se trató a 625 pacientes con IAM (el 96% con IAMCEST) mediante ICP con *stents* Xience V o Cypher liberadores de sirolimus (Cordis; Warren, New Jersey, Estados Unidos), la tasa del objetivo principal consistente en los eventos adversos cardiovasculares mayores fue significativamente inferior con el Xience V (el 4,0 frente al 7,7%; p = 0,048). Además, la tasa de trombosis del *stent* definitiva o probable fue inferior con el Xience V, sin que la diferencia fuera significativa (el 1,2 frente al 2,7%; p = 0,21). En un metanálisis en red global<sup>17</sup> y un análisis mixto de comparación de tratamientos con los datos a nivel de ensayo<sup>18</sup>, se

observó que, con el tratamiento del IAMCEST mediante los SFA de nueva generación, había una reducción sustancial de la necesidad de repetir la revascularización sin que ello afectara a la seguridad y se observaron tasas de trombosis del *stent* relativamente bajas con Xience V/Promus.

### Limitaciones

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. Como otros muchos subestudios de ensayos clínicos aleatorizados grandes, el presente análisis *post hoc* del ensayo clínico aleatorizado DUTCH PEERS debe interpretarse con precaución. Además, los resultados deben considerarse solo generadores de hipótesis. La aleatorización no se estratificó respecto al infarto de miocardio. En ambos grupos de *stents*, muchas de las características basales de los pacientes, las lesiones y las intervenciones fueron similares. No obstante, a pesar de la asignación aleatoria, los pacientes tratados con Resolute Integrity tenían una frecuencia de casos de IAMSEST ligeramente superior y entre ellos había tendencia a mayor número de diabéticos. En cambio, se trató a los pacientes del grupo de Promus Element con una frecuencia algo superior por lesiones con calcificación intensa y necesitaron con más frecuencia posdilataciones del *stent*. Como en todos los demás estudios aleatorizados en los que se han comparado *stents* con patrones angiográficos distintos o con una diferencia de radioopacidad, no puede descartarse por completo que los miembros del comité de eventos clínicos, al examinar las angiografías coronarias, pudieran haberse hecho una idea del tipo de *stent* utilizado. El estudio tiene una potencia estadística insuficiente para la evaluación de los eventos de baja frecuencia (p. ej., trombosis del *stent*) en los subgrupos de infarto de miocardio. Continuarán teniendo interés los datos de futuros ensayos clínicos prospectivos aleatorizados al objeto específico de comparar los modernos *stents* de polímeros duraderos flexibles que se ha utilizado en el presente estudio en el contexto del IAMCEST y el IAMSEST. Mientras no se disponga de estos datos, las observaciones del presente estudio pueden tener interés para comparar los resultados clínicos de la ICP con los nuevos dispositivos, como los SFA sin polímero, los SFA de polímero biodegradable y los armazones bioabsorbibles<sup>41</sup>, al implantarlos en pacientes con IAM.

### CONCLUSIONES

Los *stents* Resolute Integrity y Promus Element fueron seguros y eficaces en el tratamiento de pacientes con IAM. Los datos de seguimiento a 2 años que se presentan subrayan la seguridad de emplear estos dispositivos en este contexto clínico específico.

### FINANCIACIÓN

El ensayo aleatorizado DUTCH PEERS, puesto en marcha a iniciativa de los investigadores, fue financiado por subvenciones de investigación iguales de Boston Scientific y Medtronic.

### CONFLICTO DE INTERESES

C. von Birgelen ha sido consultor de Medtronic y Boston Scientific y ha recibido pagos por conferencias de AstraZeneca y MSD. Su centro ha recibido subvenciones de investigación de AstraZeneca, Biotronik, Boston Scientific y Medtronic. Todos los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los SFA coronarios de primera generación se asociaban a un aumento del riesgo de eventos adversos que era especialmente elevado después de intervenciones realizadas por un IAM.
- Los SFA de segunda generación fueron más biocompatibles y mostraron perfiles de seguridad más favorables.
- Actualmente se usan ampliamente los nuevos SFA de nueva generación que utilizan plataformas de *stents* en las que se han introducido cambios sustanciales en cuanto al diseño o el material.
- Estos diseños de *stents* flexibles pueden ser de especial utilidad para los pacientes con infarto de miocardio, puesto que podrían reducir los traumatismos inducidos por el dispositivo en las lesiones culpables, pero los datos existentes sobre la eficacia y la seguridad de estos SFA en el contexto del infarto de miocardio son escasos.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En el DUTCH PEERS, que es el primer ensayo clínico aleatorizado que compara los *stents* de nueva generación Resolute Integrity y Promus Element en pacientes consecutivos no seleccionados, se trató por IAM a muchos de los participantes (n = 817/1.811 [45,1%]).
- A los 2 años, ambos *stents* resultaron seguros y eficaces, y la tasa de trombosis definitiva del *stent* fue baja con ambos tipos (el 1,0 frente al 0,5%; p = 0,69).
- No se observó diferencia significativa alguna entre los *stents* en cuanto a los resultados clínicos obtenidos en los pacientes con IAMCEST e IAMSEST.
- Los datos de resultados a 2 años subrayan la seguridad del empleo de ambos SFA de nueva generación en el contexto del infarto agudo de miocardio.

### BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, Raber L, Stefanini GG, Valgimigli M, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:977-87.
3. Vink MA, Dirksen MT, Suttorp MJ, Tijssen JG, Van Etten J, Patterson MS, et al. 5-year follow-up after primary percutaneous coronary intervention with a paclitaxel-eluting stent versus a bare-metal stent in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a follow-up study of the PASSION trial. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2011;4:24-9.
4. Holmvang L, Kelbaek H, Kaltoft A, Thuesen L, Lassen JF, Clemmensen P, et al. Long-term outcome after drug-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 5 years follow-up from the randomized DEDICATION trial. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2013;6:548-53.
5. Ferreira-González I, Marsal JR, Ribera A, Permanyer-Miralda G, García-Del Blanco B, Martí G, et al. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug-eluting stent implantation. *Circulation*. 2010;122:1017-25.
6. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1663-74.
7. Kedhi E, Joeseof 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.

8. Serruys PW, Silber S, Garg S, Van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med.* 2010;363:136–46.
9. Von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, Van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg JH, et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: the TWENTE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1350–61.
10. Sen H, Lam MK, Tandjung K, Löwik MM, Van Houwelingen KG, Stoel MG, et al. Impact of previous coronary artery bypass surgery on clinical outcome after percutaneous interventions with second generation drug-eluting stents in TWENTE trial and non-enrolled TWENTE registry. *Int J Cardiol.* 2014;176:885–90.
11. De la Torre Hernández JM, Alfonso F, Gimeno F, Diarte JA, Lopez-Palop R, Perez de Prado A, et al. Thrombosis of second-generation drug-eluting stents in real practice results from the multicenter Spanish registry ESTROFA-2. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2010;3:911–9.
12. De la Torre Hernández JM, García Camarero T, Lerena P, Lee DH, Sainz Laso F, Gorria GM, et al. A real all-comers randomized trial comparing Xience Prime and Promus Element stents. *J Invasive Cardiol.* 2013;25:182–5.
13. De la Torre Hernández JM, Alfonso F, Martín Yuste V, Sánchez Recalde A, Jimenez Navarro MF, Pérez de Prado A, et al. Comparison of paclitaxel and everolimus-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction and influence of thrombectomy on outcomes. ESTROFA-IM study. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:999–1006.
14. Sabate M, Cequier A, Iniguez 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.
15. Kedhi E, Gomes M, Joesoef KS, Wassing J, Goedhart D, McFadden E, et al. Everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients presenting with myocardial infarction: insights from the two-year results of the COMPARE prospective randomised controlled trial. *EuroIntervention.* 2012;7:1376–85.
16. Hofma SH, Brouwer J, Velders MA, Van't Hof AW, Smits PC, Quere 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 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:381–7.
17. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Valgimigli M, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:496–504.
18. Bangalore S, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Feit F. Outcomes with various drug-eluting or bare metal stents in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: a mixed treatment comparison analysis of trial level data from 34 068 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:378–90.
19. Widimsky P, Motovska Z, Belardi J, Serruys P, Silber S, Windecker S, et al. Long-term outcomes of patients receiving zotarolimus-eluting stents in ST elevation myocardial infarction, non-ST elevation acute coronary syndrome, and stable angina: data from the Resolute program. *Int J Cardiol.* 2013;168:3522–6.
20. Von Birgelen C, Sen H, Lam MK, Danse PW, Jessurun GA, Hautvast RW, et al. Third-generation zotarolimus-eluting and everolimus-eluting stents in all-comer patients requiring a percutaneous coronary intervention (DUTCH PEERS): a randomised, single-blind, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;383:413–23.
21. Nakano M, Yahagi K, Otsuka F, Sakakura K, Finn AV, Kutys R, et al. Causes of early stent thrombosis in patients presenting with acute coronary syndrome: an ex vivo human autopsy study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2510–20.
22. Sen H, Lam MK, Löwik MM, Danse PW, Jessurun GA, Van Houwelingen KG, et al. Clinical events and patient-reported chest pain in all-comers treated with Resolute Integrity and Promus Element stents: two-year follow-up of the randomized DUTCH PEERS (TWENTE II) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:889–99.
23. Valgimigli M, Sabaté M, Kaiser C, Brugaletta S, De la Torre Hernandez JM, Galati S, et al. Effects of cobalt-chromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2014;349:g6427.
24. Meredith IT, Teirstein PS, Bouchard A, Carrie D, Mollmann H, Oldroyd KG, et al. Three-year results comparing platinum-chromium PROMUS element and cobalt-chromium XIENCE V everolimus-eluting stents in de novo coronary artery narrowing (from the PLATINUM Trial). *Am J Cardiol.* 2014;113:1117–23.
25. 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.
26. 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;5:871–4.
27. Royston P, Parmar MK. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. *Stat Med.* 2011;30:2409–21.
28. De la Torre Hernández JM, Oteo Domínguez JF, Hernández F, García Camarero T, Abdul-Jawad Altisent O, Rivero Crespo F, et al. Dual antiplatelet therapy for 6 months vs 12 months after new-generation drug-eluting stent implantation: Matched analysis of ESTROFA-DAPT and ESTROFA-2. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:838–45.
29. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2008;372:1163–73.
30. Park KW, Kang SH, Kang HJ, Koo BK, Park BE, Cha KS, et al. A randomized comparison of platinum chromium-based everolimus-eluting stents versus cobalt chromium-based zotarolimus-eluting stents in all-comers receiving percutaneous coronary intervention: HOST-ASSURE, a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2805–16.
31. Smits PC, Hofma S, Togni M, Vazquez N, Valdes M, Voudris V, et al. Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381:651–60.
32. Christiansen EH, Jensen LO, Thayssen P, Tilsted HH, Krusell LR, Hansen KN, et al. Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381:661–9.
33. Raugaard B, Jensen LO, Tilsted HH, Christiansen EH, Maeng M, Terkelsen CJ, et al. Zotarolimus-eluting durable-polymer-coated stent versus a biolimus-eluting biodegradable-polymer-coated stent in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention (SORT OUT VI): a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;385:1527–35.
34. Van Leeuwen MA, Daemen J, Van Mieghem NM, De Boer SP, Boersma E, Van Geuns RJ, et al. Comparison of long-term outcomes in STEMI and NSTEMI-ACS after coronary stent placement: an analysis in a real world BMS and DES population. *Int J Cardiol.* 2013;167:2082–7.
35. Antonsen L, Thayssen P, Hansen HS, Maeng M, Tilsted HH, Botker HE, et al. Outcomes after revascularisation with everolimus- and sirolimus-eluting stents in patients with acute coronary syndromes and stable angina pectoris: a substudy of the SORT OUT IV trial. *EuroIntervention.* 2014;10:212–23.
36. Raber L, Zanchin T, Baumgartner S, Taniwaki M, Kalesan B, Moschovitis A, et al. Differential healing response attributed to culprit lesions of patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery after implantation of drug-eluting stents: an optical coherence tomography study. *Int J Cardiol.* 2014;173:259–67.
37. Bangalore S, Gupta N, Guo Y, Feit F. Trend in the use of drug eluting stents in the United States: insight from over 8.1 million coronary interventions. *Int J Cardiol.* 2014;175:108–19.
38. Marti V, Brugaletta S, García-Picart J, Delgado G, Cequier A, Iniguez A, et al. Radial versus femoral access for angioplasty of ST-segment elevation acute myocardial infarction with second-generation drug-eluting stents. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:47–53.
39. Regueiro A, Fernández-Rodríguez D, Brugaletta S, Martín-Yuste V, Masotti M, Freixa X, et al. Sex-related impact on clinical outcome of everolimus-eluting versus bare-metal stents in ST-segment myocardial infarction. Insights from the EXAMINATION trial. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:382–9.
40. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Jiménez-Quevedo P, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2016;387:357–66.
41. Alfonso F. New drug-eluting stents: polymer-free, biodegradable polymers or bioabsorbable scaffolds? *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:423–6.