

Seguridad y eficacia del empleo de *stents* intracoronarios farmacoactivos en el paciente octogenario

Ramón López-Palop, Pilar Carrillo, Araceli Frutos, Alberto Cordero, Daniel Núñez, Marlon Toro y Vicente Bertomeu-Martínez

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario San Juan de Alicante. Sant Joan d'Alacant. Alicante. España.

Introducción y objetivos. Los resultados de los *stents* coronarios farmacoactivos no han sido suficientemente estudiados en los pacientes muy ancianos, quienes poseen características clínicas que pueden hacerles presentar más efectos secundarios y más eventos clínicos a largo plazo.

Métodos. Se analiza la seguridad y eficacia del empleo de *stents* farmacoactivos en una cohorte histórica de pacientes octogenarios consecutivos sometidos a intervención coronaria percutánea.

Resultados. Entre 2002 y 2006 se trataron con *stent* intracoronario 176 octogenarios (90 con algún *stent* farmacoactivo y 86 sólo con *stents* convencionales). Los pacientes tratados con *stent* farmacoactivo presentaron significativamente mayor número de vasos enfermos ($2,28 \pm 0,85$ frente a $1,87 \pm 0,87$; $p = 0,002$), enfermedad multivascular (el 79 frente al 59%; $p = 0,005$), tratamiento del tronco común (el 20 frente al 1%; $p < 0,0005$), número de vasos tratados ($1,74 \pm 0,79$ frente a $1,17 \pm 0,47$; $p < 0,0005$), mayor longitud ($26,6 \pm 6,7$ frente a $16,6 \pm 4,9$ mm; $p < 0,0005$) y menor diámetro ($2,91 \pm 0,4$ frente a $3,04 \pm 0,4$ mm; $p = 0,049$), de las lesiones tratadas. Se obtuvo un seguimiento medio de $26,3 \pm 12,9$ meses (el 98,3% de los pacientes). Tras ajustar por el resto de las variables y la probabilidad de recibir *stent* farmacoactivo (*propensity score*), el tipo de *stent* recibido no se asoció a distinta mortalidad ni presentación de eventos clínicos adversos al año de seguimiento.

Conclusiones. Con una adecuada selección clínica de los pacientes, el empleo de *stents* farmacoactivos en pacientes octogenarios con un perfil angiográfico muy desfavorable puede ser tan seguro y eficaz como el del *stent* convencional en pacientes con lesiones coronarias de menor riesgo.

Palabras clave: *Stent. Geriátría. Pronóstico. Revascularización.*

Safety and Efficacy of Coronary Drug-Eluting Stents in Octogenarians

Introduction and objectives. The effectiveness of coronary drug-eluting stents has not been fully studied in very elderly patients who have clinical features that predispose them to side effects and long-term adverse events.

Methods. The safety and efficacy of drug-eluting stents were studied in a historical cohort of consecutive octogenarian patients who underwent percutaneous coronary intervention.

Results. Between 2002 and 2006, 176 octogenarian patients were treated using coronary stents: 90 with drug-eluting stents and 86 with bare-metal stents only. Patients treated using drug-eluting stents had a greater number of diseased vessels (2.28 ± 0.85 vs. 1.87 ± 0.87 ; $P = .002$), had more vessels treated (1.74 ± 0.79 vs. 1.17 ± 0.47 ; $P < .0005$), were more likely to have multivessel disease (79% vs. 59%; $P = .005$) and to undergo left main coronary artery treatment (20% vs. 1.0%; $P < .0005$), and had longer (26.6 ± 6.7 mm vs. 16.6 ± 4.9 mm; $P < .0005$) and smaller diameter (2.91 ± 0.4 mm vs. 3.04 ± 0.4 mm; $P = .049$) lesions. The median follow-up period was 26.3 ± 12.9 months (in 98.3% of patients). After adjustment for other variables and for the likelihood of receiving a drug-eluting stent (i.e., the propensity score), there was no significant relationship between the type of coronary stent used and either mortality or the occurrence of adverse clinical events at 1 year of follow-up.

Conclusions. With careful clinical selection of patients, the use of drug-eluting stents in octogenarians with highly unfavorable angiographic characteristics can be as safe and effective as conventional stents for treating low-risk coronary lesions.

Key words: *Stent. Geriatrics. Prognosis. Revascularization.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. R. López Palop.
Vía Láctea, 38. Urbanización la Glorieta. 30110 Churra. Murcia. España.
Correo electrónico: mlopezs@meditex.es

Recibido el 19 de febrero de 2009.
Aceptado para su publicación el 23 de junio de 2009.

INTRODUCCIÓN

Desde su aparición, los *stents* farmacoactivos (SFA) han demostrado importantes beneficios en la disminución de la reestenosis y la necesidad de nuevas intervenciones¹. Tras el entusiasmo inicial

ABREVIATURAS

IAM: infarto agudo de miocardio.
MACE: eventos cardíacos adversos mayores.
SFA: *stent* farmacoactivo.

que favoreció su progresiva generalización, el conocimiento de la posibilidad de trombosis tardías, la necesidad de prolongar la doble antiagregación para disminuir su incidencia y la falta de abolición de la reestenosis ha hecho que se reevalúen de forma general sus indicaciones²⁻⁴.

Los pacientes ancianos, especialmente los mayores de 80 años, en general han sido excluidos de los grandes ensayos clínicos, bien por el propio diseño de los estudios, bien por una baja tasa de inclusión⁵. Este hecho impide la realización de subanálisis en este grupo de pacientes. En el caso concreto de la revascularización coronaria, el número de pacientes ancianos que son remitidos al laboratorio de hemodinámica para coronariografía es cada vez mayor como consecuencia del envejecimiento de la población y el progresivo abandono de criterios de decisión únicamente basados en la edad⁶. A pesar de ello, la edad avanzada se sigue asociando a una menor utilización de recursos diagnósticos y terapéuticos⁷⁻¹⁰.

Aunque actualmente no existen argumentos para sospechar una menor eficacia en los ancianos de los SFA en términos de reestenosis, su mayor comorbilidad sí podría hacerles susceptibles a más complicaciones debidas tanto a la doble antiagregación prolongada como a una mayor frecuencia de interrupciones de este tratamiento. Estas dudas sobre su seguridad pueden haber motivado la menor utilización de los SFA observada en estos pacientes¹¹. Se desconoce si el probable beneficio de evitar nuevas revascularizaciones en estos pacientes puede compensar la supuesta mayor tasa de complicaciones derivada de la necesidad de mantener el tratamiento antiagregante.

El objetivo del presente estudio es analizar, como objetivo primario, la seguridad (en cuanto a trombosis del *stent* y mortalidad a largo plazo) y la eficacia (en reducción de eventos cardíacos mayores [MACE]) del empleo de los SFA en los pacientes mayores de 80 años en la práctica clínica habitual, comparando la evolución de los pacientes en los que se usaron con aquellos en que, en el mismo periodo, sólo se usaron *stents* convencionales.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional de una cohorte histórica de pacientes, con el objetivo

primario de comparar la seguridad del empleo de SFA frente al *stent* convencional en el paciente octogenario, en un ambiente clínico habitual, en cuanto a trombosis del *stent* y mortalidad de cualquier causa, y el secundario de comparar en la misma población la eficacia del SFA frente al convencional en cuanto a nueva necesidad de revascularización de la lesión tratada y el evento combinado de muerte, infarto no fatal y necesidad de nueva revascularización.

Selección de pacientes

Se incluyó a todos los pacientes mayores de 80 años remitidos a nuestro laboratorio de hemodinámica para coronariografía por sospecha de cardiopatía isquémica entre el 1 de marzo de 2002 y el 30 de noviembre de 2006 que recibieron al menos un *stent* intracoronario. Se excluyeron los casos en que coexistía un diagnóstico de valvulopatía con indicación quirúrgica y aquellos en que la indicación fue únicamente disfunción ventricular izquierda o cualquier miocardiopatía sin la objetivación de isquemia en un test no invasivo. Se excluyó también a los pacientes de los que *a priori* fuera imposible el seguimiento a largo plazo por carecer de posibilidades de contacto, dado su carácter de transeúntes. Para su análisis y comparación, la muestra se dividió en dos grupos: grupo de SFA si se había implantado al menos un SFA y grupo de *stent* convencional cuando ninguno de los *stents* utilizados era un SFA.

Tratamiento realizado

Según la práctica habitual en el centro donde se realizó el estudio, la indicación de revascularización se hizo en cada caso de forma conjunta por su médico responsable y el intervencionista, en función del cuadro clínico, la anatomía coronaria y la opinión del paciente. La técnica de intervencionismo, los dispositivos utilizados y el uso de inhibidores de los receptores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa quedaron a criterio del intervencionista responsable del procedimiento. La elección del tipo de *stent* implantado fue realizada por el intervencionista y el médico responsable del paciente en función de sus características clínicas y angiográficas. Antes de la intervención, todos los pacientes recibieron aspirina (100 mg/día o una dosis de carga de 300 mg), heparina sódica intravenosa ajustada al peso del paciente y clopidogrel (dosis de carga de 300 mg y posteriormente 75 mg/día durante 4 semanas en el caso de implante de *stent* convencional y durante 1 año en el caso de SFA). Esta pauta de antiagregación se mantuvo invariable durante todo el periodo de inclusión.

Variables

Las características basales de los pacientes y los resultados del procedimiento se recogieron de la historia clínica hospitalaria, del registro de procedimientos existente en la unidad de hemodinámica del hospital donde se realizó el estudio o de la visualización de la grabación angiográfica del procedimiento. Se definió el antecedente de insuficiencia renal como creatinina > 2 mg/dl antes del procedimiento. La valoración de la longitud y el diámetro de referencia de las lesiones tratadas se realizó mediante estimación visual por el intervencionista responsable del procedimiento. Se consideró que la muerte tuvo causa cardíaca en los casos en que se pudo confirmar ese origen y las muertes de causa desconocida¹². Se consideró evento combinado (MACE) el compuesto por muerte de cualquier causa, infarto agudo de miocardio no fatal (definido por un ingreso hospitalario con dicho diagnóstico) o nueva necesidad de revascularización coronaria de alguna de las arterias tratadas. Para la definición de trombosis se emplearon los criterios de la Academic Research Consortium (ARC)¹².

Seguimiento

Se realizó telefónicamente y consultando la historia clínica en el caso de que se produjeran nuevos ingresos hospitalarios del paciente. El seguimiento se realizó, siguiendo la metodología propia del análisis de supervivencia, entre diciembre de 2007 y enero de 2008, de forma que todos los pacientes tuvieran al menos 1 año de seguimiento. En caso de duda sobre un evento concreto, se solicitó la presencia del paciente o el envío del informe clínico que pudiera describir dicho evento.

Análisis estadístico

Las variables continuas se muestran como media \pm desviación estándar y las cualitativas, como valor absoluto y porcentaje. Las diferencias entre grupos se calcularon por la prueba de la *t* de Student para las variables continuas y de la χ^2 para las proporciones. Se realizaron los análisis de supervivencia libre de los eventos: muerte de cualquier causa, muerte de causa cardíaca, infarto agudo de miocardio, revascularización coronaria de la arteria tratada y MACE, mediante el método de Kaplan-Meier, y las comparaciones entre ambos grupos, mediante el *log-rank test*. Se realizaron dos análisis de Cox: el primero de ellos, con la finalidad de analizar la seguridad de los SFA, incluyó como variable dependiente el evento combinado de mortalidad de cualquier causa y trombosis confirmada o probable del *stent*. El segundo, para

analizar la eficacia de los SFA con el evento combinado (MACE) como variable dependiente. En ambos modelos se incluyeron como variables independientes las conocidas en el momento de la coronariografía que se asociaron de forma significativa en el análisis bivariable a los eventos analizados, junto con las asociadas en la literatura a un peor pronóstico de la enfermedad coronaria. Dadas las diferencias observadas en el tiempo de seguimiento entre los pacientes tratados y los no tratados con SFA, los dos análisis de Cox realizados se circunscribieron a los eventos ocurridos en el primer año tras el intervencionismo. Los modelos de Cox resultantes se ajustaron por un *propensity score* logístico, obtenido mediante un modelo de regresión logística efectuado con las variables que se pudo asociar a que se emplearan o no SFA^{13,14}. Mediante este modelo se obtuvo la probabilidad individual de recibir o no SFA. Dicha variable fue incluida como independiente en los dos modelos de Cox realizados. En dichos modelos se evaluaron las interacciones de primer nivel entre las variables, manteniendo en ellos las que resultaron significativas. El poder predictivo del modelo utilizado para obtener el *propensity score* se evaluó mediante el cálculo del área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) elaborada con la probabilidad individual predicha de recibir un SFA frente a haberlo recibido en realidad. Se emplearon en los análisis los paquetes estadísticos SPSS (versión 15.0) y PASS-2008/NCSS-2007 para Windows.

RESULTADOS

Características basales y del procedimiento

Durante el periodo de estudio se trató con *stent* en nuestro centro a 176 octogenarios (90 con SFA y 86 con *stent* convencional). Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1. Los pacientes tratados con SFA tuvieron un perfil angiográfico más desfavorable, con una frecuencia de afección del tronco común izquierdo significativamente mayor, mayor frecuencia de calcificación severa, lesiones bifurcadas y ostiales, más enfermedad multivaso y mayores número de vasos enfermos, vasos tratados, lesiones tratadas, *stents* implantados, número de *stents* por paciente y longitud de las lesiones tratadas y menor diámetro de las lesiones tratadas. También recibieron tratamiento del tronco común izquierdo y la arteria descendente anterior con frecuencia significativamente mayor. Los tipos de SFA empleados fueron el *stent* liberador de paclitaxel Taxus (Boston Scientific Corporation, Natick, Massachusetts) en el 43%; *stent* liberador de zotarolimus Endeavor (Medtronic Vascular, Santa Rosa, California) en el 46%, y *stent* liberador

TABLA 1. Características basales según se empleara o no *stent* farmacactivo

	<i>Stent</i> convencional (n = 86)	<i>Stent</i> farmacactivo (n = 90)	p
Antecedentes personales, n (%)			
Edad (años)	82,9 ± 2,8	82,8 ± 2,5	0,81
Mujeres	40 (46,5)	298 (32,2)	0,052
Diabetes mellitus	26 (30,2)	38 (42,2)	0,098
HTA	71 (82,6)	67 (74,4)	0,191
Dislipemia	34 (39,5)	40 (44,4)	0,510
Tabaquismo	14 (16,3)	31 (34,4)	0,006
Infarto de miocardio previo	18 (20,9)	18 (20)	0,878
Revascularización coronaria previa	11 (12,8)	8 (8,9)	0,404
ICP previo	5 (5,8)	4 (4,4)	0,680
Cirugía coronaria previa	7 (8,1)	5 (5,6)	0,497
Insuficiencia renal (Cr > 2)	9 (10,5)	12 (13,3)	0,557
EPOC	8 (9,3)	14 (15,6)	0,210
Historia de neoplasia maligna	3 (3,5)	3 (3,3)	0,955
ACV previo	4 (4,7)	12 (13,3)	0,045
Indicación de coronariografía			
Angina estable	8 (9,3)	6 (6,7)	0,518
Infarto de miocardio	30 (34,9)	38 (42,2)	0,318
Función ventricular	55,4 ± 14,7	55,1 ± 13,6	0,905
Características angiográficas y del procedimiento			
Trombo intraluminal ^a	22 (25,9)	18 (20,5)	0,397
Calcificación severa ^a	37 (43,5)	57 (64,8)	0,005
Lesión en bifurcación ^a	17 (20)	40 (45,5)	< 0,0005
Lesión ostial ^a	6 (7,1)	27 (30,7)	< 0,0005
Número de vasos enfermos	1,87 ± 0,87	2,28 ± 0,85	0,002
Enfermedad multivaso	51 (59,3)	71 (78,9)	0,005
Número de vasos tratados	1,17 ± 0,47	1,74 ± 0,79	< 0,0005
Revascularización completa	41 (47,7)	46 (51,1)	0,702
Procedimientos multivaso	12 (14)	49 (54,4)	< 0,0005
Número de <i>stents</i> por paciente	1,51 ± 0,79	2,30 ± 1,36	< 0,0005
Número de SFA por paciente	0	1,97 ± 1,29	< 0,0005
Longitud máxima de la lesión ^b	16,6 ± 4,9	26,6 ± 6,7	< 0,0005
Diámetro de referencia de las lesiones ^c	3,04 ± 0,4	2,91 ± 0,4	0,049
Diámetro de referencia mínimo ^d	2,97 ± 0,45	2,73 ± 0,41	< 0,0005
Empleo de abcixima ^b	11 (12,8)	18 (20)	0,197
Éxito del procedimiento	81 (94,2)	84 (93,3)	0,800

ACV: accidente cerebrovascular; Cr: creatinina plasmática; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SFA: *stents* farmacactivos.

^aAl menos una lesión tratada en el paciente presentando la característica.

^bLongitud mayor de las tratadas en el paciente.

^cMedia de los diámetros de referencia de las lesiones tratadas.

^dMedia de los diámetros de referencia de las lesiones con mínimo diámetro de referencia tratadas en cada sesión.

Los datos expresan media ± desviación estándar, salvo otra indicación.

de rapamicina Cypher (Cordis, Johnson & Johnson, Warren, New Jersey) en el 13%.

Eventos durante el seguimiento

Se logró el seguimiento completo de 173 (98,3%) pacientes. Se produjo 1 pérdida de seguimiento en el grupo de SFA y 2 en el de *stent* convencional. El seguimiento medio fue de 26,3 ± 12,9 meses, con una mediana de seguimiento de 21,5 (percentiles 25-75, 15-37) meses. La tasa de empleo de SFA aumentó durante el periodo de inclusión, y resultó en un tiempo de seguimiento de los pacientes con SFA significativamente menor (19,1 ± 7 frente

a 34,3 ± 13 meses; p < 0,0005). No se observaron diferencias significativas en las complicaciones surgidas durante la hospitalización de los pacientes, salvo por una tendencia no significativa a la aparición de hemorragia hospitalaria y empeoramiento de la función renal en el grupo de SFA (tabla 2). Fallecieron por shock cardiogénico en los grupos de SFA y convencional, respectivamente, 7 y 6 pacientes, otro por taponamiento en el grupo de *stent* convencional y otro por muerte súbita en el grupo de SFA.

En todos los pacientes en quienes se trató el tronco común izquierdo se desestimó la cirugía de revascularización por alto riesgo quirúrgico. De

TABLA 2. Complicaciones hospitalarias y durante el seguimiento

	<i>Stent</i> convencional (n = 86)	<i>Stent</i> farmacológico (n = 90)	p
Fase hospitalaria			
Complicaciones hospitalarias, n (%)			
Muerte	7 (8,1)	8 (8,9)	0,859
Muerte cardiaca	7 (8)	8 (9,1)	0,859
Infarto agudo de miocardio	2 (2,3)	4 (4,4)	0,439
Angina recidivante	4 (4,7)	2 (2,2)	0,375
Coronariografía no programada	4 (4,7)	2 (2,2)	0,375
Angioplastia no programada	1 (1,2)	2 (2,2)	0,587
Cirugía cardiaca no programada	0	0	—
Hemorragia mayor*	1 (1,2)	5 (5,6)	0,108
Accidente cerebrovascular	0	0	—
Insuficiencia renal	1 (1,2)	6 (6,7)	0,062
Complicaciones vasculares	0	1 (1,1)	0,327
Oclusión aguda	2 (2,3)	0	0,146
Seguimiento al año, n (%)			
Muerte por cualquier causa	16 (19)	16 (18)	0,86
Muerte de causa cardiaca o desconocida	14 (16,3)	13 (14,4)	0,736
IAM	7 (9,1)	4 (4,9)	0,305
IAM no fatal	1 (1,2)	1 (1,1)	0,97
Nueva coronariografía	7 (8,3)	8 (9,8)	0,848
Nueva revascularización	1 (1,2)	5 (6)	0,116
Revascularización quirúrgica	0	0	—
Revascularización del vaso tratado	1 (1,2)	3 (3,3)	0,33
Ingreso por hemorragia/anemia	5 (5,9)	6 (6,7)	0,830
MACE	18 (21,4)	19 (21,3)	0,99
Seguimiento completo, n (%)			
Seguimiento (meses), media ± DE	34,3 ± 13	19,1 ± 7	< 0,0005
Muerte por cualquier causa	23 (27,4)	21 (23,6)	—
Muerte de causa cardiaca o desconocida	19 (22,1)	13 (14,4)	—
IAM no fatal	5 (5,8)	3 (3,3)	—
Revascularización del vaso tratado	2 (2,3)	7 (7,8)	—
MACE	30 (35,7)	27 (30,3)	—
Reingreso	32 (48,7)	35 (51,3)	—
Reingreso por causa cardiaca	14 (18,2)	22 (27,2)	—
Revascularización quirúrgica	0	1 (1,2)	—
Trombosis confirmada o probable	3 (3,5)	5 (5,6)	0,439
Trombosis confirmada	0	0	—
Trombosis probable	3 (3,5)	5 (5,6)	0,439

DE: desviación estándar; IAM: infarto agudo de miocardio; MACE: muerte de cualquier causa, infarto agudo de miocardio o nueva revascularización coronaria. Los datos del seguimiento a 1 año incluyen la fase hospitalaria. Las comparaciones se han realizado entre los grupos 1 y 2.

*La que produce caída de la hemoglobina > 2 g/dl, muerte, disfunción grave o prolongación de hospitalización o motiva transfusión sanguínea.

los 18 de estos pacientes en que se empleó SFA, 2 fallecieron en el mismo ingreso de las revascularizaciones, ambas realizadas en situación de shock cardiogénico en el contexto de síndrome coronario agudo con elevación de ST. Otro de ellos murió a los 19 meses por insuficiencia cardiaca congestiva sin evidencia de eventos coronarios isquémicos, y el cuarto, a los 12 meses por infarto secundario a oclusión de otra arteria.

En 19 pacientes del grupo de SFA se implantaron, además, *stents* convencionales. En los pacientes en quienes se empleó *stent* convencional junto con SFA, no se observó ningún caso de trombosis confirmada o probable, infarto no fatal o

necesidad de nueva revascularización de los *stents* convencionales implantados.

No se observaron diferencias significativas durante el primer año de seguimiento en la presentación de eventos clínicos, salvo mayor frecuencia de necesidad de repetir la coronariografía (de forma no programada) en los pacientes con SFA. Se observó una tendencia no significativa a una mayor tasa de revascularización del vaso tratado en el grupo de SFA.

Trombosis durante el seguimiento

No se objetivaron trombosis confirmadas, pero la incidencia de trombosis probables fue superior

TABLA 3. Modelo de regresión logística para la obtención del *propensity score* con las variables asociadas a la utilización de *stent* farmacoactivo

	OR (IC del 95%)	p
Edad (por año)	0,84 (0,70-1,01)	0,067
Mujer	1,38 (0,46-4,17)	0,565
HTA	0,60 (0,18-2,04)	0,416
Diabetes mellitus	1,74 (0,69-4,34)	0,236
Hiperlipemia	1,74 (0,65-4,68)	0,274
Tabaquismo	3,75 (1,08-13,05)	0,038
Infarto previo	0,63 (0,19-2,07)	0,447
Solicitud por angina estable	1,32 (0,24-7,40)	0,752
Solicitud por infarto	0,93 (0,35-2,47)	0,878
EPOC	0,90 (0,21-3,91)	0,886
ACV previo	4,18 (0,76-22,98)	0,100
FEVI	1,01 (0,98-1,05)	0,486
Insuficiencia renal previa	2,58 (0,58-11,48)	0,215
Neoplasia maligna	3,03 (0,34-27,43)	0,324
Número de vasos enfermos (por vaso)	0,89 (0,47-1,70)	0,729
TCl significativamente enfermo	32,25 (3,55-293,08)	0,002
DA significativamente enferma	2,56 (0,79-8,30)	0,116
Revascularización coronaria previa	0,40 (0,1-1,86)	0,244
Año de realización del ICP	4,20 (2,50-7,06)	< 0,001
Longitud máxima de la lesión	1,13 (1,05-1,21)	0,002

ACV: accidente cerebrovascular; DA: arteria coronaria descendente anterior; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; TCl: tronco coronario común.

en los pacientes con SFA (el 5,6 frente al 3,5%), sin que esta diferencia alcanzara la significación estadística. No se observó ninguna trombosis del *stent* después de los 6 meses desde el implante. En los pacientes con SFA, una de las trombosis probables fue aguda y otras 2, durante el ingreso hospitalario. Otra se expresó como muerte súbita en el domicilio 1 mes tras el implante y la última, como infarto inferior no fatal 5 meses después del tratamiento. En los pacientes sin SFA, las 3 trombosis probables se presentaron como reinfaros hospitalarios en 2 pacientes. El tercero falleció por infarto anterior 2 meses después del tratamiento.

Análisis de supervivencia y multivariable

En los análisis de supervivencia no ajustada realizados para cada uno de los eventos clínicos, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, salvo en la necesidad de nueva revascularización del vaso tratado, superior en los pacientes con SFA (fig. 1).

En el modelo de regresión logística realizado para la obtención de un *propensity score* logístico, se excluyeron todas las interacciones de primer nivel entre variables por no alcanzar la significación estadística. El modelo final (tabla 3) tuvo un poder predictivo del 90,4% (intervalo de confianza

[IC] del 95%, 86%-94,8%) determinado mediante el área bajo la curva *receiver operator characteristic* (ROC). En los dos modelos de Cox realizados, sólo la función ventricular izquierda y el éxito del procedimiento resultaron predictores independientes de los eventos. Estos resultados se mantuvieron ajustando por el *propensity score* logístico calculado previamente. El empleo de SFA no se asoció de forma independiente con la presencia de los eventos analizados a una distinta mortalidad (tabla 4).

DISCUSIÓN

El presente estudio fue diseñado para analizar la seguridad y la eficacia de los SFA en una población no seleccionada de pacientes octogenarios con indicación de revascularización. Aun con características angiográficas más desfavorables, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad, trombosis del *stent* o el evento combinado de muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal o necesidad de nueva revascularización del vaso tratado entre los pacientes tratados con SFA y los que sólo recibieron *stents* convencionales.

Seguridad en mortalidad

A pesar del perfil angiográfico más desfavorable de los pacientes tratados con SFA (el 20% de los pacientes con tratamiento del tronco común izquierdo frente al 1,2%; el 54% con procedimientos multivaso frente al 14%; 1,74 vasos tratados frente a 1,17; lesiones significativamente más largas en vasos más pequeños en el grupo de SFA), la mortalidad total y cardiaca y la incidencia de IAM no fatal fueron similares en ambos grupos. En términos de eventos adversos mayores, los potenciales beneficios del empleo del SFA probablemente compensaron las posibles complicaciones asociadas a su uso y a la necesidad de doble antiagregación, igualando en eventos a una subpoblación más desfavorable a otra con menos gravedad de su enfermedad coronaria. El empleo de SFA no se asoció a mayor mortalidad a largo plazo ni a MACE después de ajustar por las variables clínicas que pudieran diferenciar a las dos subpoblaciones de pacientes comparadas.

Seguridad en trombosis

En lo que se refiere a la incidencia de trombosis subaguda y tardía del *stent*, en nuestro estudio no observamos diferencias significativas entre los pacientes tratados y los no tratados con SFA. A pesar de ello, la presencia de trombosis probable según los criterios del ARC¹² fue elevada en ambos grupos, especialmente en el grupo de SFA (5,6%). La cifra

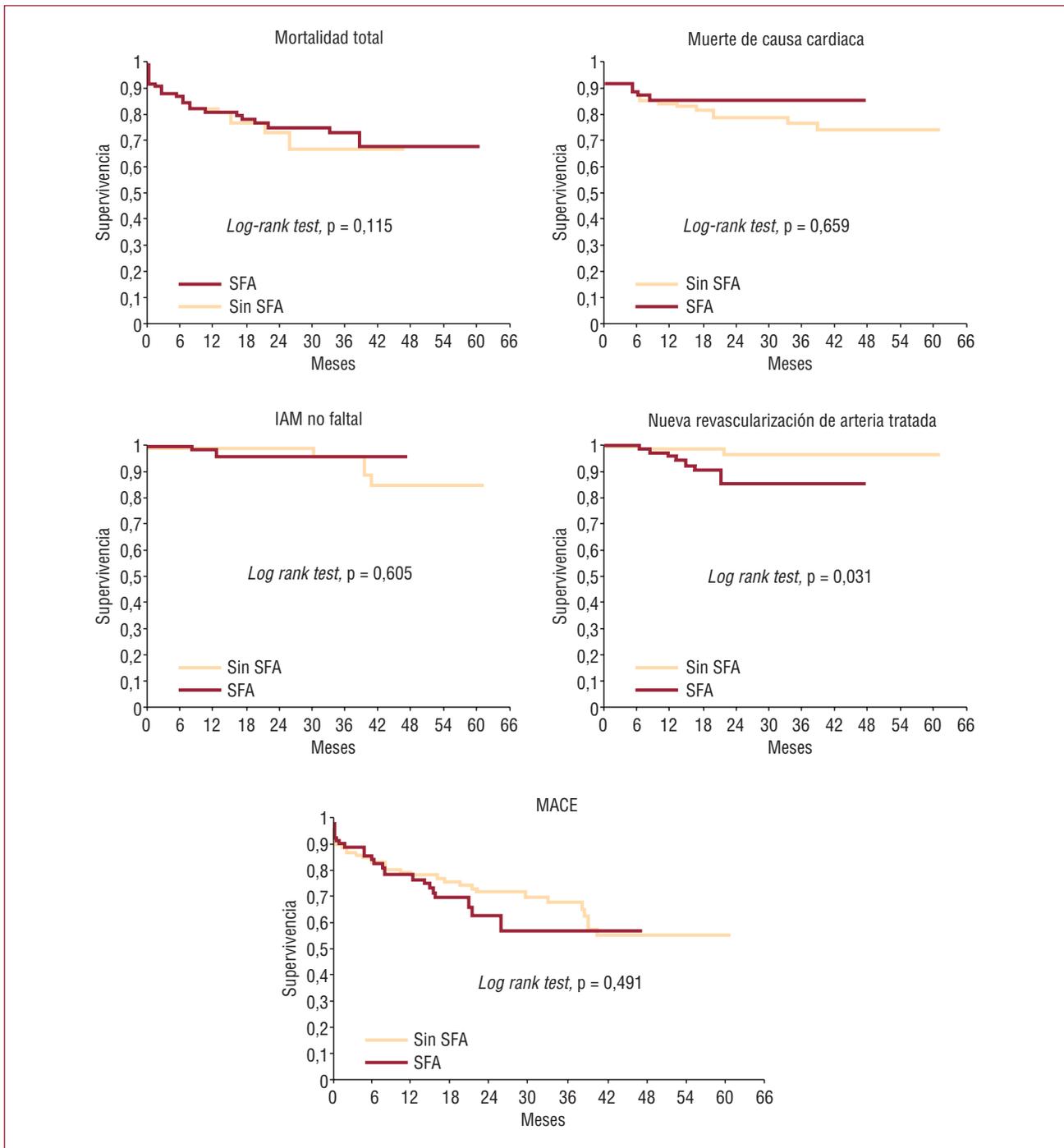


Fig. 1. Distribución temporal de las trombosis del *stent* confirmadas y probables observadas durante el seguimiento en función del tipo de *stent* implantado. IAM: infarto agudo de miocardio; SFA: *stent* farmacoactivo.

es sustancialmente superior al 3% encontrado por Vlaar et al¹⁵ en un estudio previo en octogenarios, si bien las cantidades de lesiones tratadas, pacientes con enfermedad multivaso, procedimientos en el seno del IAM y, especialmente, SFA implantados por paciente (1,3) fueron claramente inferiores a los de nuestra serie (1,96). La cifra observada por Costa et al¹⁶ también fue notablemente inferior,

aunque también con unas características angiográficas y clínicas (ausencia de síndromes coronarios con elevación de ST) menos desfavorables.

La edad avanzada no se ha asociado en ningún estudio a un mayor riesgo de trombosis del *stent*¹⁷⁻²⁰. Un reciente estudio observacional en pacientes no seleccionados ha señalado su incidencia más frecuente en pacientes más jóvenes, aunque ese trabajo

TABLA 4. Análisis de Cox con las variables asociadas a la mortalidad de cualquier causa o trombosis del *stent* y el evento combinado (MACE) durante el seguimiento. Modelos ajustados por *propensity score* logístico

	HR (IC del 95%)	p
Modelo 1: mortalidad o trombosis del <i>stent</i> como variable dependiente		
Edad (por año)	1,07 (0,93-1,24)	0,34
Mujer	1,16 (0,54-2,51)	0,70
HTA	0,88 (0,35-2,22)	0,79
Diabetes mellitus	0,82 (0,35-1,93)	0,66
Solicitud por SCACEST	1,49 (0,69-3,23)	0,31
Revascularización quirúrgica previa	2,65 (0,86-8,19)	0,09
ACV previo	0,84 (0,24-2,96)	0,78
Número de vasos enfermos (por vaso)	1,14 (0,70-1,85)	0,59
FEVI	0,95 (0,93-0,98)	< 0,0005
Insuficiencia renal previa	1,32 (0,48-3,65)	0,59
Neoplasia maligna	1,35 (0,17-10,85)	0,78
Revascularización completa	0,75 (0,29-1,94)	0,55
Procedimiento exitoso	0,22 (0,07-0,69)	0,01
Empleo de SFA	1,3 (0,50-3,42)	0,59
Modelo 2: MACE como variable dependiente		
Edad (por año)	1,10 (0,97-1,26)	0,140
Mujer	1,15 (0,56-2,37)	0,70
HTA	0,85 (0,36-1,99)	0,70
Diabetes mellitus	0,79 (0,36-1,75)	0,56
Solicitud por SCACEST	1,66 (0,81-3,44)	0,17
Revascularización quirúrgica previa	2,27 (0,75-6,81)	0,15
ACV previo	0,73 (0,21-2,53)	0,62
Número de vasos enfermos (por vaso)	1,04 (0,65-1,66)	0,87
FEVI	0,96 (0,94-0,99)	0,003
Insuficiencia renal previa	1,63 (0,65-4,1)	0,30
Neoplasia maligna	1,12 (0,14-8,80)	0,92
Revascularización completa	0,58 (0,23-1,42)	0,23
Procedimiento exitoso	0,25 (0,08-0,76)	0,02
Empleo de SFA	1,29 (0,51-3,27)	0,60

ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; MACE: muerte, infarto agudo de miocardio no fatal o necesidad de revascularización de la arteria tratada; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SFA: *stent* farmacoactivo.

incluye un porcentaje de octogenarios desconocido y analiza únicamente las trombosis confirmadas²¹. En nuestra serie, la alta cifra de trombosis probable encontrada puede responder más al mal perfil clínico y angiográfico de los pacientes tratados con SFA que a una idiosincrasia propia de la edad avanzada.

Seguridad en hemorragias

El riesgo de sangrado y de retirada precoz de la doble antiagregación en el paciente anciano tratado con SFA no se planteó como uno de los objetivos del estudio. Observamos una incidencia de ingresos por anemia o hemorragia en el primer año en torno al 6% en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos (tabla 4). Las características de nuestro trabajo (observacional y retrospectivo) obligan a tomar esta cifra con cautela. Aunque no se detectó ningún fallecimiento por hemorragia como causa principal, no nos es posible precisar si se produjeron

anemizaciones o hemorragias en los estadios finales de los pacientes fallecidos por neoplasias o muertes repentinas domiciliarias. Las cifras observadas en nuestro trabajo, circunscritas únicamente a ingresos por esta causa (no se realizaron análisis sistemáticos de control ni otras exploraciones durante el seguimiento), probablemente subestimen este problema en la población anciana y deben ser objetivo de otros estudios con un diseño distinto.

Eficacia clínica

Al no tratarse de un estudio aleatorizado, los grupos comparados fueron claramente diferentes, especialmente en sus características angiográficas basales. La indicación del empleo de SFA en nuestra serie se basó fundamentalmente en criterios angiográficos, que fueron mucho más desfavorables en los pacientes tratados con SFA. Ello puede explicar el hecho paradójico de que los pacientes tratados con SFA hayan presentado mayor tasa

de revascularización del vaso tratado que los pacientes tratados únicamente con *stent* convencional. Estudios previos en octogenarios han observado cifras de revascularización del vaso tratado del 4%²² y el 4,8%¹⁵, pero con pacientes y lesiones claramente más favorables que las incluidas en este estudio. En un estudio con un diseño diferente del nuestro (comparando dos series históricas de pacientes mayores de 65 años tratados o no con SFA antes y después de la aparición de éstos)²³, los pacientes tratados con SFA presentaron una tasa de nuevas revascularizaciones, infarto no fatal y mortalidad durante el seguimiento significativamente menor que los pacientes tratados con *stent* convencional.

Creemos que el empleo del SFA en nuestra serie permitió obtener en un subgrupo de pacientes octogenarios con características angiográficas muy desfavorables unos resultados clínicos similares a los observados en los pacientes con anatomía más favorable tratados con *stents* convencionales. Dados los beneficios que se puede obtener con su uso y a la espera de resultados de estudios aleatorizados específicos para ancianos, el empleo del SFA no debería limitarse en el anciano únicamente por su edad, sino que se debe individualizar según las características clínicas y angiográficas de cada paciente.

Limitaciones

Por tratarse de un estudio observacional, pese a los ajustes realizados no es posible conocer si se han controlado todas las variables que pueden interferir entre los dos grupos de pacientes comparados. Por el contrario, a diferencia de un ensayo clínico, el trabajo recoge la práctica clínica habitual y los resultados esperables con el empleo del SFA en octogenarios sin las restricciones propias de los ensayos clínicos.

Un mayor número de pacientes podría haber ofrecido más datos sobre la diferencia real en las tasas de trombosis entre los dos grupos y hacer más difícil el concurso del azar en los datos observados. También podría haber permitido analizar los eventos observados según el tipo de SFA utilizado. Con el tamaño de muestra de 176 pacientes habría sido posible detectar como significativa una *hazard ratio* de 2,17 (potencia, 80%; error alfa = 0,05; incidencia del evento al año (MACE) del 20%; R² de uso de *stent* farmacoactivo frente al resto de variables = 0,1 y desviación estándar de 0,5).

CONCLUSIONES

El resultado del presente estudio indica que se puede emplear los SFA de forma segura en los pacientes de 80 o más años con lesiones coronarias más complejas, y su pronóstico se iguala a largo

plazo al de los pacientes con anatomías coronarias más favorables. Dadas las peculiaridades del paciente anciano, en especial en lo que se refiere a la extensión y la complejidad de su enfermedad coronaria y sus posibles limitaciones para un cumplimiento estricto de la doble antiagregación, deberían iniciarse ensayos clínicos específicos para analizar los resultados de los SFA en este subgrupo de población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004;364:583-91.
2. Bavry AA, Bhatt DL. Appropriate use of drug-eluting stents: balancing the reduction in restenosis with the concern of late thrombosis. *Lancet*. 2008;371:2134-43.
3. Íñiguez Romo A. Trombosis de los *stents* farmacoactivos: claridad en la confusión y defensa de lo obvio. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:674-7.
4. Colombo A, Chieffo A. Drug-eluting stent update 2007: part III: Technique and unapproved/unsettled indications (left main, bifurcations, chronic total occlusions, small vessels and long lesions, saphenous vein grafts, acute myocardial infarctions, and multivessel disease). *Circulation*. 2007;116:1424-32.
5. Hordijk-Trion M, Lenzen M, Wijns W, De JP, Simoons ML, Scholte Op Reimer WJ, et al. Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice: results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *Eur Heart J*. 2006;27:671-8.
6. Gerber Y, Rihal CS, Sundt TM III, Killian JM, Weston SA, Therneau TM, et al. Coronary revascularization in the community. A population-based study, 1990 to 2004. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1223-9.
7. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Foody JM, et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1479-87.
8. Halon DA, Adawi S, Dobrecky-Mery I, Lewis BS. Importance of increasing age on the presentation and outcome of acute coronary syndromes in elderly patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:346-52.
9. Schoenenberger AW, Radovanovic D, Stauffer JC, Windecker S, Urban P, Eberli FR, et al. Age-related differences in the use of guideline-recommended medical and interventional therapies for acute coronary syndromes: a cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:510-6.
10. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the EuroHeart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J*. 2006;27:789-95.
11. Ting HH, Roe MT, Gersh BJ, Spertus JA, Rumsfeld JS, Ou FS, et al. Factors associated with off-label use of drug-eluting stents in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101:286-92.
12. 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.
13. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*. 1998;17:2265-81.
14. Martí H, Pérez-Barcelona J, Fiol M, Marrugat J, Navarro C, Aldasoro E, et al. Análisis de la asociación entre un tratamiento

- y un acontecimiento de interés en estudios observacionales utilizando la probabilidad de recibir el tratamiento (*propensity score*). Un ejemplo con la reperfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:126-36.
15. Vlaar PJ, Lennon RJ, Rihal CS, Singh M, Ting HH, Bresnahan JF, et al. Drug-eluting stents in octogenarians: early and intermediate outcome. *Am Heart J*. 2008;155:680-6.
 16. Costa JR Jr, Sousa A, Moreira AC, Costa RA, Maldonado G, Cano MN, et al. Drug-eluting stents in the elderly: long-term (> one year) clinical outcomes of octogenarians in the DESIRE (Drug-Eluting Stents In the REal world) registry. *J Invasive Cardiol*. 2008;20:404-10.
 17. Windecker S, Meier B. Late coronary stent thrombosis. *Circulation*. 2007;116:1952-65.
 18. Webster MW, Ormiston JA. Drug-eluting stents and late stent thrombosis. *Lancet*. 2007;370:914-5.
 19. 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.
 20. De la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, Elízaga J, Sanmartín M, Pinar E, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROmbosis de stents FARmacoactivos). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:986-90.
 21. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, Van DR, Juni P, Vaina S, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1134-40.
 22. Vijayakumar M, Lemos PA, Hoye A, Ong AT, Aoki J, Granillo GR, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of coronary artery disease in octogenarians. *Am J Cardiol*. 2004;94:909-13.
 23. Groeneveld PW, Matta MA, Greenhut AP, Yang F. Drug-eluting compared with bare-metal coronary stents among elderly patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2017-24.