

## Stents recubiertos en el infarto agudo de miocardio

Mariano Valdés-Chávarri

Cátedra de Cardiología. Facultad de Medicina de Murcia. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

A pesar del avance que han supuesto los *stents* en el intervencionismo cardiaco, la incidencia de revascularización de la lesión tratada (RLT) se mantiene alrededor del 8% y la reestenosis binaria alrededor del 25% en pacientes tratados con angioplastia coronaria percutánea (ACTP) primaria y *stents* no recubiertos de fármacos (SNR). Resultados preliminares obtenidos con el uso de *stents* recubiertos de fármacos (SR) en estudios no aleatorizados confirmaron que su uso no redujo significativamente las tasas de mortalidad, pero sí consiguió disminuir de manera significativa la RLT y la reestenosis binaria. Con respecto a los estudios aleatorizados sobre su eficacia, su uso disminuye un 30-60% las RLT en función de las tasas de los SNR. Esta reducción no se acompaña de una disminución de muerte ni de reinfarto agudo de miocardio. La reducción significativa de los eventos cardiacos se establece fundamentalmente a expensas de uno de sus componentes, la RLT. En cuanto a la reestenosis, ésta sigue la misma dirección que la RLT, significativamente menor con los SR que con los SNR. En cuanto a la seguridad, puede concluirse que no hay diferencias significativas entre los SR y los SNR, tanto en lo referente a las trombosis del *stent* (TS) agudas, subagudas o tardías, aunque por la duración de los estudios no tenemos datos de las muy tardías. Tampoco hay datos suficientes que nos permitan concluir que un SR es superior a otro.

**Palabras clave:** *Infarto agudo de miocardio. Angioplastia primaria. Stent recubierto.*

### Drug-Eluting Stents in Acute Myocardial Infarction

Despite apparent advances in the use of stents for percutaneous coronary intervention, the target lesion revascularization (TLR) rate remains around 8% and the binary restenosis rate remains around 25% in patients undergoing primary percutaneous transluminal coronary angioplasty with bare metal stents. Preliminary results with drug-eluting stents in nonrandomized studies confirm that their use does not significantly reduce the mortality rate but does lead to significant reductions in TLR and binary restenosis rates. Randomized studies of stent efficacy have shown that the use of drug-eluting stents decreases the TLR rate between 30-60%, depending of the rate observed with bare metal stents. This reduction is not accompanied by a decrease in either mortality or acute myocardial infarction recurrence. The significant reduction in major adverse cardiac events observed is due to a reduction in one type of event: TLR. The restenosis rate is also significantly less with drug-eluting than bare metal stents. With regard to safety, it can be concluded that there is no significant difference between drug-eluting and bare metal stents in either acute, subacute or late stent thrombosis. However, the lengths of the studies were such that no data were available on very late stent thrombosis. Neither were there sufficient data to conclude that one type of drug-eluting stent was better than any other.

**Key words:** *Acute myocardial infarction. Primary percutaneous coronary angioplasty. Drug-eluting stent.*

## INTRODUCCIÓN

El uso de los *stents* recubiertos de fármacos (SR) se ha generalizado desde su introducción en 1999. En Estados Unidos, la cifra alcanza el 86% de todos los *stents*, mientras que en España se sitúa alrededor del 60%. Aunque en las guías actuales europeas o americanas<sup>1-3</sup>

no hay ninguna recomendación específica para el uso de SR en el infarto agudo de miocardio (IAM), al igual que en otras situaciones clínicas, los SR se han utilizado cada vez con mayor frecuencia en este tipo de enfermedad.

Dos hechos condicionan su utilización. Primero, estimulante a su implante, una tasa de reestenosis elevada con los *stents* no recubiertos (SNR), mejorable con los SR. Segundo, una posible mayor tasa de trombosis que frenaría su implante, al realizarlo en una arteria con trombo en la mayoría de los casos y con una medicación y un polímero con riesgo protrombótico más elevado que en los SNR.

Correspondencia: Dr. M. Valdés-Chávarri. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. El Palmar. Murcia. España. Correo electrónico: valdeschavarri@valdeschavarri.e.telefonica.net

## ABREVIATURAS

ACI: arteria causante del infarto.  
 ACTP: angioplastia coronaria percutánea.  
 AVE: accidente vascular encefálico.  
 BCRI: bloqueo completo de rama izquierda.  
 FVI: función ventricular izquierda.  
 FVT: fallo del vaso tratado.  
 IAM: infarto agudo de miocardio.  
 RLT: revascularización de la lesión tratada.  
 SR: *stents* recubiertos de fármacos.  
 SNR: *stents* no recubiertos de fármacos.  
 SEC: Sociedad Española de Cardiología.  
 SES: *stent* recubierto de sirolimus.  
 PES: *stent* recubierto de paclitaxel.

En esta revisión se pretende abarcar dos aspectos, la eficacia y la seguridad, exponiendo la situación actual y las recomendaciones para su uso.

## EL PROBLEMA DE LA REESTENOSIS Y REVASCULARIZACIÓN DE LA LESIÓN TRATADA TRAS EL IMPLANTE DE STENT NO RECUBIERTO EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Se han publicado 2 metaanálisis sobre este tema. El de Zhu et al<sup>4</sup> en 2001 y el de Nordmann et al<sup>5</sup> en 2004. Ambos seleccionan 9 estudios publicados, compartiendo 8. El de Zhu et al<sup>4</sup> incluye el estudio FRESCO, con un total de 4.120 pacientes. El de Nordmann et al<sup>5</sup> no incluye el estudio FRESCO y sí el estudio de Jaksch, con un total de 4.433 pacientes. En ambos, la carga más importante la tiene el CADILLAC<sup>6</sup>, que incluye a 2.082 pacientes, casi la mitad de la población a estudio. Todos cumplían unos criterios semejantes de inclusión: aleatorización antes del procedimiento, coronarias nativas, angioplastia coronaria percutánea (ACTP) primaria realizada en las 24 h desde el comienzo de los síntomas, seguimiento de al menos un mes y que consignaran en el seguimiento al menos la muerte y el IAM. En el estudio de Nordmann et al<sup>5</sup> se especifican los objetivos a 30 días, 6 y 12 meses, si bien sólo 6 de los 9 estudios tienen un seguimiento a 6 y 12 meses. Se excluyeron los estudios que solo incluían a pacientes con shock cardiogénico.

Aunque ambos metaanálisis son los mejores datos que tenemos al respecto, sus estudios no son muy representativos de la práctica actual. Los *stents*, salvo el Multilink del CADILLAC, no se han utilizado en la última década (Palmaz-Schatz en 3, Wiktor en uno, Gianturco-Roubin en uno, Tensum en uno y PS recubierto de heparina en uno). Son estudios de bajo riesgo, como lo demuestran las bajas tasas de mortalidad y re-IAM, por lo

que es muy difícil encontrar diferencias significativas en esos valores tan bajos.

Los resultados obtenidos (tabla 1) demuestran que no había diferencias en la mortalidad entre la ACTP con balón o con SNR en los 6-12 meses de seguimiento. Tan sólo en el *stent* PAMI se observó una mayor mortalidad en el grupo con implante de *stent*, aunque este hecho no se ha confirmado en otros estudios. Incluso, la mortalidad no fue diferente al eliminar a los pacientes con shock cardiogénico incluidos en algunos estudios.

Con respecto al re-IAM, en el metaanálisis de Zhu et al<sup>4</sup>, sólo el subanálisis de los estudios sin inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa alcanzaba una significación en el límite, en el sentido de una reducción en los pacientes tratados con *stent*, aunque otros estudios mayores, como el CADILLAC, no mostraron dicho beneficio. Sin embargo, en el estudio de Nordmann et al<sup>5</sup> la diferencia alcanza valor significativo, tanto a los 30 días como a los 6 y 12 meses, con reducciones del 48, el 37 y el 37%, respectivamente.

En contraste con la muerte y el re-IAM, ambos metaanálisis encuentran una consistente evidencia de que el implante de *stents* reduce significativamente la revascularización de la lesión tratada (RLT) a los 6 y 12 meses tras el IAM. Estos resultados se observaron en todos los estudios, fuera cual fuera el tipo de *stent* empleado. Ello lleva, además, a la reducción significativa de los eventos cardiacos mayores, debido principalmente a la menor incidencia de RLT.

**TABLA 1. Metaanálisis de Nordmann et al<sup>5</sup> y Zhu et al<sup>4</sup>. Comparación de la angioplastia con balón frente al implante de *stent* no recubierto en el seno de un infarto agudo de miocardio**

Metaanálisis de Nordmann et al <sup>5</sup>	30 días	6 meses	12 meses	
	OR (IC del 95%)	OR (IC del 95%)	OR (IC del 95%)	
Muerte	1,17 (0,78-1,74)	1,07 (0,76-1,52)	1,09 (0,80-1,50)	
Re-IAM	0,52 (0,31-0,87)	0,67 (0,45-1,00)	0,67 (0,45-0,99)	
Revascularización	0,46 (0,34-0,61)	0,42 (0,35-0,51)	0,48 (0,39-0,59)	

Metaanálisis de Zhu et al <sup>4</sup>	Muerte	Re-IAM	Revascularización	Eventos cardiacos totales
	OR (IC del 95%)	OR (IC del 95%)	OR (IC del 95%)	OR (IC del 95%)
		0,71 (0,47-1,08)	0,43 (0,36-0,52)	0,52 (0,44-0,62)
	1,04 (0,75-1,44)	0,61 (0,38-1,00)*		

IAM: infarto agudo de miocardio; OR: *odds* ratio; IC: intervalo de confianza.

\*Sin los pacientes tratados con abciximab.

El estudio más representativo, tanto por su número, 2.082 pacientes, como por los *stents* empleados, Multilink y Multilink Duet, es el CADILLAC. En él no se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad, el re-IAM y los accidentes vasculares encefálicos (AVE) en ninguno de los 4 grupos de estudio, y sí en la disminución significativa de la RLT a los 6 y 12 meses y en el objetivo combinado a expensas de la menor tasa de RLT. La reestenosis angiográfica fue del 23,7% en el grupo con implante de *stent* y del 20,8% en el del *stent* con abiximab, cifras significativamente menores que las de los grupos controles con balón, pero valores que está claro que se pueden mejorar de manera considerable.

Más actuales son los datos de RLT de los estudios aleatorizados recientemente publicados en sus grupos de control con SNR, con variaciones entre el 7,8% del *Passion*<sup>7</sup>, comparable a los del Cadillac con el Multilink, al 20% del *Strategy*<sup>8</sup>, y el 12,6 y el 11,2% del *Typhoon*<sup>9</sup> y el *Sesami*<sup>10</sup>, respectivamente. En los estudios con controles angiográficos, la reestenosis binaria osciló entre el 20,3% en el *Typhoon*, al 21,3% en el *Sesami* y 36% en el *Strategy*.

Las tasas de reestenosis binaria y RLT han disminuido con los SNR de tercera generación pero, aun así, la RLT se mantiene alrededor del 8% y la reestenosis binaria, alrededor del 25%. Dada la reducción del RLT y la reestenosis angiográfica que se consigue con los SR, es lógico pensar que su utilización mejoraría ambos parámetros.

Además, en el IAM, la RLT se acompaña de una mayor cantidad de eventos y una menor recuperación de la función ventricular izquierda (FVI). En 2 subestudios del Cadillac de 2004 y 2005, Halkin et al<sup>11,12</sup> muestran que la reoclusión de la arteria causante del infarto (ACI) se asocia de manera significativa con un mayor número de eventos cardíacos y que dicha reoclusión es un factor predictivo independiente de ausencia de mejoría de la FVI.

## EFICACIA DE LOS STENTS RECUBIERTOS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

### Estudios no aleatorizados

Desde su introducción se han publicado varios estudios y registros<sup>13-18</sup>. El grupo que más trabajó inicialmente en este campo fue el de Rotterdam, de Serruys et al. Ya en 2003 publicó sus primeros resultados a los 30 días con *stent* recubierto de sirolimus (SES)<sup>13</sup> y algo más tarde, a los 6 meses<sup>14</sup>. En 2004 publicaron los resultados a corto y largo plazo, comparándolos con una serie anterior de SNR<sup>15</sup>, y en 2005, la comparación de una serie de pacientes tratados con SR con paclitaxel (PES) con la serie anterior de SES<sup>16</sup>.

Inicialmente, a los 30 días no hubo diferencias significativas entre ambos tipos de *stents*. Sin embargo, a los 300 días, la reducción fue significativa, tanto para la

RLT, (el 8,2 frente al 1,1%) como para el objetivo combinado de muerte, re-IAM y RLT (el 17,0 frente al 9,4%). Con un seguimiento angiográfico del 70%, no hubo ningún paciente con reestenosis angiográfica. En el estudio comparativo entre PES y SES se observó una diferencia significativa a favor del SES a los 30 días, por el hecho de una mayor incidencia de trombosis precoz del *stent* con PES (4 pacientes, 2 de ellos con 2 SR en bifurcación), lo que llevó a una RLT significativamente mayor (el 1,1 frente al 5,1%), sin diferencias en cuanto a la incidencia de muerte o re-IAM. En el seguimiento de un año no hubo diferencias entre ambos tipos ni ninguna trombosis adicional.

El grupo del Washington Center ha obtenido resultados similares con SES<sup>17</sup>. No han observado diferencias intrahospitalarias y las tasas de eventos cardíacos a los 6 meses han sido más bajas debido a la menor tasa de RLT con SES (el 9 frente al 24%), cifras de todas formas claramente diferentes del 1,1% publicado por el grupo de Rotterdam. Igualmente, un grupo canadiense<sup>18</sup>, esta vez con PES, obtiene una reducción, aunque no significativa, por la baja tasa de ambos grupos (el 4 frente al 2%) para la RLT, aunque sí lo es el combinado de muerte, re-IAM y RLT (el 20 frente al 7%). En esta serie no hubo ninguna trombosis de los PES a los 30 días y sí las hubo en el grupo de SNR.

En resumen, en estos resultados preliminares y no aleatorizados, al igual que en los estudios comparativos de ACTP con balón frente al SNR, el uso de SR no redujo significativamente las tasas de mortalidad, pero sí consiguió reducir de manera significativa la RLT y la reestenosis binaria.

### Estudios aleatorizados. *Stents* no recubiertos frente a *stents* recubiertos

#### *Características metodológicas*

Cinco son los estudios aleatorizados realizados. Tres de ellos, *Strategy*, *Typhoon* y *Passion*, ya han sido publicados, y dos han sido presentados, el *Sesami* en el EuroPCR 2006 y el *Haamu-Stent* en el Congreso TCT de 2006. Es importante reseñar que tan sólo podemos considerar como definitivo lo publicado. Lo presentado pero no publicado no pasa de ser un resultado preliminar.

Las características más importantes de los 3 estudios publicados se resumen en la tabla 2. Según los criterios de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), *Typhoon* y *Passion* tendrían mayor peso que el *Strategy*, que es un estudio monocéntrico y, además, con unas características algo particulares, y el *Typhoon* algo más de peso que el *Passion*, al ser de más centros y países. El *Strategy*, un estudio realizado en la Universidad de Ferrera, con 175 pacientes, combina, además del estudio SES frente a SNR, una estrategia con tirofiban en el grupo de SES, frente a abiximab en el grupo de SNR, considerado a priori como el estándar de tratamiento del IAM.

**TABLA 2. Características de los estudios aleatorizados**

	Strategy	Thyphoon	Passion
Tipo de estudio	Pr/Ciego/A/GC	Pr/Ciego/A/GC	Pr/Ciego/A/GC
Multicéntrico	No	Sí (48 centros, 15 países)	Sí (2 centros, 1 país)
Arterias nativas	—	Sí	Sí
Dolor y BCRI	No	No	Sí
IAM < 12 h	Sí	Sí	Sí
IAM > 12 h	Si persiste dolor	No	No
Excluye fibrinolíticos	Sí	Sí	Sí
Excluye shock cardiogénico	?	—	Sí
Excluye situaciones clínicas/angiográficas <sup>a</sup>	?	Sí	—
Objetivo primario	Combinado 8 m <sup>b</sup>	FVT <sup>c</sup>	Eventos cardiacos 1 año <sup>d</sup>
Objetivo secundario	Supervivencia libre de eventos 30 días, 8 meses <sup>e</sup>	Pérdida tardía angioplastia 8 meses	Combinada (muerte e IAM)
Seguimiento	Angiográfico 87% 8 meses	Clínico y angiográfico (82%) 1 año	Clínico 97,4% SNR y 98,1% SR 2 años

BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FVT: fallo del vaso tratado; IAM: infarto agudo de miocardio; Pr/Ciego/A/GC: estudio prospectivo, ciego, aleatorizado y con grupo control.

<sup>a</sup>Insuficiencia cardiaca franca, FEVI < 30%, el IAM previo y varios criterios angiográficos como lesiones ostiales, tronco, bifurcaciones, trombo importante, calcio y/o tortuosidad de la arteria causante del IAM.

<sup>b</sup>Objetivo combinado de muerte, IAM no fatal y accidente vascular encefálico (AVE) o reestenosis binaria a los 8 meses.

<sup>c</sup>Revascularización de la lesión tratada (RLT), tanto clínica como angiográfica, si la estenosis es > 70%, el IAM es recurrente y la muerte cardiaca está relacionada con el vaso tratado.

<sup>d</sup>Muerte cardiaca excluidas sólo las muertes de causa no cardiaca comprobada, el IAM recurrente con hospitalización y la RLT inducida sólo por isquemia clínica.

<sup>e</sup>Supervivencia libre de eventos cardiacos (muerte, re-IAM, AVE y RLT) a los 30 días y 8 meses.

Sus resultados, por lo tanto, pueden estar influidos no sólo por la dualidad SR/SNR, sino también por la de tirofiban/abciximab. Con respecto a los criterios de inclusión, son parecidos en los tres, aunque algo menos restrictivos en el Passion.

Los criterios metodológicos de los otros 2 estudios no publicados son menos claros. El Sesami, un estudio monocéntrico de un hospital de Roma de 320 pacientes, 160 con SES y 160 con SNR, es también prospectivo, aleatorizado, ciego y con grupo control. El 17% de su población de estudio ha recibido angioplastias de resca-

te. Se excluyen el tronco, el shock cardiogénico y los puentes venosos. En el 50% de los casos se realiza un seguimiento angiográfico; su objetivo principal es la reestenosis angiográfica al año y sus objetivos secundarios, la RLT, la revascularización del vaso tratado (RVT), los eventos cardiacos mayores y el FVT.

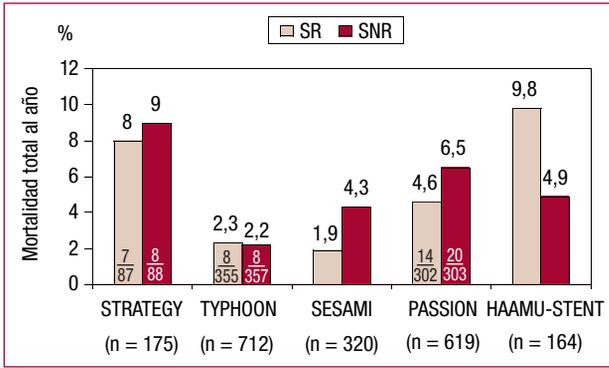
Por último, el estudio Haamu-Stent (Helsinki Area Acute Myocardial infarction treatment re-evaluation), también tiene unas características especiales. Inicialmente, el estudio, de 213 pacientes, comparaba la eficacia clínica y angiográfica de 2 modalidades de reperusión en el IAM: fibrinólisis con reteplasa o facilitada con abciximab. En el primer caso se realizaba una angiografía precoz si la fibrinólisis no había sido eficaz y 180 min tras trombolisis si ésta era eficaz. Los resultados presentados en el congreso TCT de 2005 demostraron que la angioplastia facilitada era significativamente superior a la trombolisis y posterior angioplastia en lo referente al número de pacientes que alcanzaron un flujo TIMI 3 y un tatuaje miocárdico 3, y significativamente menor para la muerte a los 30 días (el 3,6 frente al 11,7%). De los 213 pacientes del primer estudio, en el estudio de PES frente a SNR se incluyó a 164, que fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir cada tipo de *stent*, con implantación del PES en la ACI cuando ésta tenía una obstrucción > 70% o > 50% con un flujo lento asociado. En el seguimiento, en 19 no se pudo hacer control angiográfico. Entre los criterios de inclusión de los pacientes, tenían que ser pacientes con menos de 12 h tras el comienzo de los síntomas, con una elevación del segmento ST de al menos 1 mm en las derivaciones de los miembros y de 2 mm en las precordiales, sin bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) ni contraindicación para los fibrinolíticos o los bloqueadores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, con tiempos de traslado inferiores a 90 min. Por lo tanto, es un estudio con unas características algo limitadas y diferentes de la práctica real, excluidas las contraindicaciones a los fibrinolíticos, que en todas las series tienen mayor riesgo que los no excluidos, y a los que presentaban BCRI en el momento del ingreso.

### Eficacia

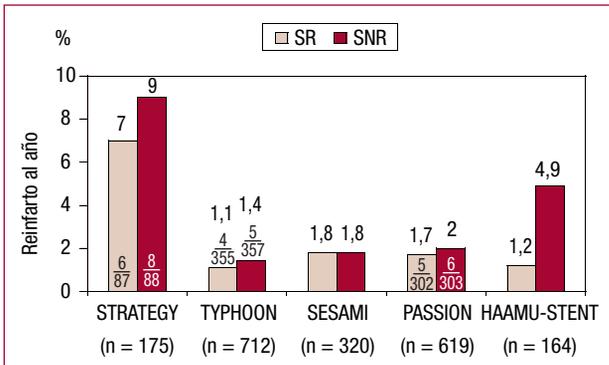
Todos los estudios demuestran que no hay diferencias significativas en cuanto a la mortalidad y el reinfarcto (figs. 1 y 2). Tres de ellos, Typhoon, Strategy y Sesami, obtienen diferencias significativas en la RLT, los 3 con la utilización de SES.

En el Passion no hay diferencias significativas y en el Haamu-Stent hay tan sólo una tendencia hacia menores tasas con el PES, aunque el estudio no tenía el suficiente poder para detectar diferencias clínicas significativas (fig. 3).

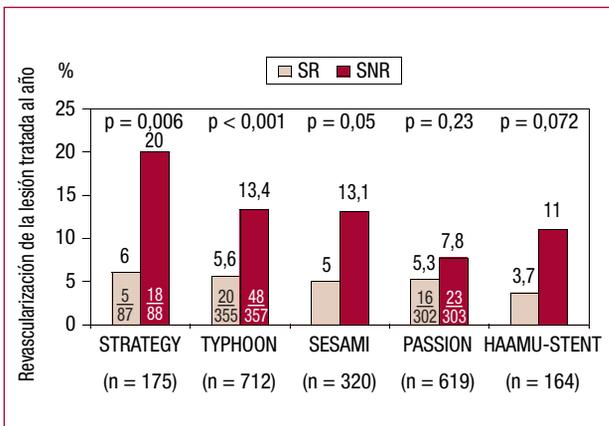
Con respecto al objetivo principal, en los 4 estudios donde está claramente especificado (no lo está en el Haamu-stent), en todos menos en el Passion el objetivo principal es significativamente mejor para los SES, y en



**Fig. 1.** Mortalidad total al año en los estudios aleatorizados de *stent* recubierto (SR) frente a *stent* no recubierto (SNR) en el seno del infarto agudo de miocardio (IAM). Los números en las barras representan el número de pacientes. Los números encima de las barras representan el porcentaje (%). Los números debajo de los estudios representan el número de pacientes del estudio.



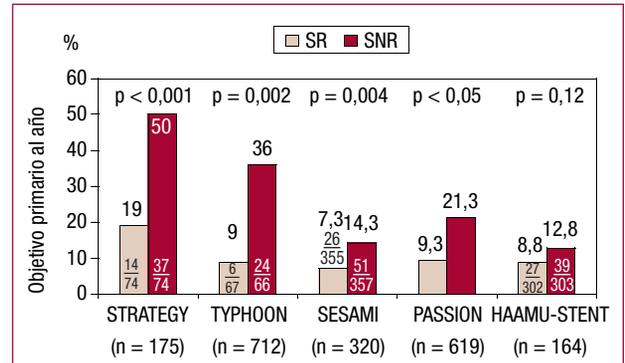
**Fig. 2.** Reinfarto al año en los estudios aleatorizados de *stent* recubierto (SR) frente a *stent* no recubierto (SNR) en el seno del infarto agudo de miocardio (IAM). Los números en las barras representan el número de pacientes. Los números encima de las barras representan el porcentaje (%). Los números debajo de los estudios representan el número de pacientes del estudio.



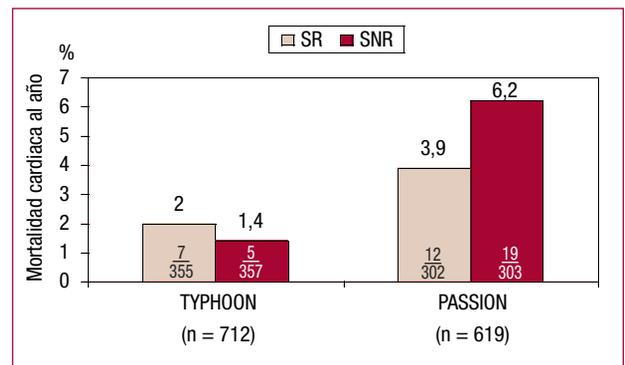
**Fig. 3.** Revascularización de la lesión tratada (RLT) al año en los estudios aleatorizados de *stent* recubierto (SR) frente a *stent* no recubierto (SNR) en el seno del infarto agudo de miocardio (IAM). Los números en las barras representan el número de pacientes. Los números encima de las barras representan el porcentaje (%). Los números debajo de los estudios representan el número de pacientes del estudio.

todos ellos la diferencia se consigue a expensas de la significativa reducción de la RLT (fig. 4). Tampoco se alcanzan diferencias significativas para la mortalidad cardiaca (fig. 5).

Dos factores podrían haber influido en que el Passion no alcanzara significación estadística. La primera, que el Passion no tenía seguimiento angiográfico, con lo que la RLT se hacía tan sólo por la clínica, mientras que en los demás había control angiográfico que conlleva una mayor número de revascularizaciones sin clínica, el denominado «reflejo oculoestenótico». Así, por ejemplo, en el Taxis IV, el impacto del protocolo sistemático de angiografía a los 9 meses condujo a mayores tasas de revascularización, tanto con PES como con SNR, al compararlos con las de pacientes sin control angiográfico (el 19,5 frente al 14,3%) con SNR (el 8,4 frente al 5,5%) y para los PES. En las series de SR en el IAM, recordemos que el Strategy tiene control angiográfico



**Fig. 4.** Objetivo primario al año en los estudios aleatorizados de *stent* recubierto (SR) frente a *stent* no recubierto (SNR) en el seno del infarto agudo de miocardio (IAM). Los números en las barras representan el número de pacientes. Los números encima de las barras representan el porcentaje (%). Los números debajo de los estudios representan el número de pacientes del estudio.



**Fig. 5.** Mortalidad cardiaca al año en los estudios aleatorizados de *stent* recubierto (SR) frente a *stent* no recubierto (SNR) en el seno del IAM. Los números en las barras representan el número de pacientes. Los números encima de las barras representan el porcentaje (%). Los números debajo de los estudios representan el número de pacientes del estudio.

en el 76% de los casos y es precisamente el de mayor tasa de RLT, un 20% en el grupo control de SNR y un 6% en el de SES. En el Typhoon, el control angiográfico es de un 13,4% en el SNR y de un 5,6% en el SES, y los valores del Sesami son parecidos, con un 13,1% en el SNR y un 5% en el SES. El Passion, a pesar de que diferencia no alcanza significación estadística, tiene la menor tasa de RLT de los estudios publicados, tanto para los SR como para los NR, el 5 y el 7,8%. Cuando se observa las curvas del objetivo primario en el Typhoon<sup>9</sup> se ve claramente que las diferencias para la RLT no son significativas a los 6 meses (el 6,2 frente al 4,2%), pero sí a partir de los 240 días, que es cuando ocurre el control angiográfico. En ese momento es precisamente cuando las curvas se separan y alcanzan al año la máxima separación (el 14,3 frente al 7,3%).

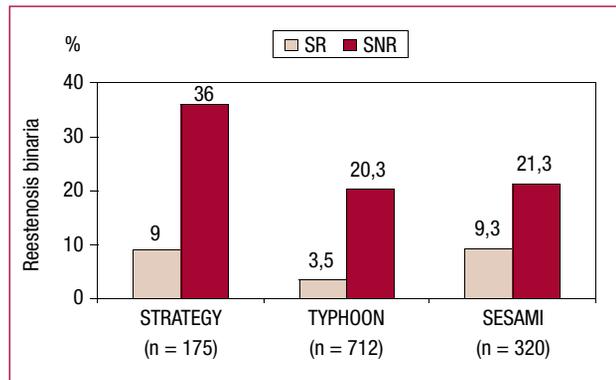
En segundo lugar, las diferencias entre el SNR y el SR son significativas. Por lo tanto, cuanto mayores valores de RLT tenga el SNR mayores diferencias se darán. Si observamos la figura 3 de la RLT podemos observar que la tasa de RLT con el SNR en el Passion es la más baja de las series, del 7,8%, entre 2 y 3 veces más baja que en los otros estudios (el 30, el 13,4, el 13,1 y el 11%). Además, la tasa de RLT del Passion en el grupo de SR, el 5,3%, es ligeramente superior a la del Sesami, del 5%, y del HAAMU, el 3,7%, pero menor que en el Strategy, el 6%, y el Typhoon, el 5,6%. Por lo tanto, es muy posible que la no significación se deba a la baja tasa de RLT con el SNR y la ausencia de control angiográfico que disminuye la tasa de revascularizaciones.

Aunque no se han publicado, en el congreso TCT de 2006 se presentaron de forma preliminar los resultados del Passion de los primeros 465 pacientes que alcanzaron los 2 años de seguimiento<sup>19</sup>. Las reducciones, aunque no significativas, se mantienen a los 2 años a favor de los PES, con una reducción del 27% para la mortalidad cardiaca (el 8,1% para SNR frente al 6,2% para el SR), de un 30% para los eventos clínicos totales (el 16,0% para el SNR frente al 11,5% para el SR) y de un 33% para la RLT (el 9,3% con el SNR frente al 6,3% con el SR).

Podríamos, pues, concluir sobre la eficacia de los SR en el IAM que, al igual que en las otras lesiones, el uso de SR disminuye entre un 30 y un 60% las RLT en función de las tasas de los SNR. Esta reducción no se acompaña de una disminución de muerte ni reinfarcto. La reducción significativa de los eventos cardiacos se establece fundamentalmente a expensas de uno de sus componentes, la RLT. En cuanto a la reestenosis, ésta sigue la misma dirección que la RLT, significativamente menor con los SR que con los NR (fig. 6).

### Estudios comparativos entre sirolimus y paclitaxel. El estudio Cezar

El estudio Cezar (Cypher vs Taxus drug-Eluting stent: A Zwolle AMI Randomized trial), con 265 pacientes, fue presentado en el reciente congreso TCT de 2006<sup>20</sup>.



**Fig. 6.** Reestenosis binaria en los estudios aleatorizados de *stent* recubierto (SR) frente a *stent* no recubierto (SNR) en el seno del infarto agudo de miocardio (IAM). Los números en las barras representan el número de pacientes. Los números encima de las barras representan el porcentaje (%). Los números debajo de los estudios representan el número de pacientes del estudio.

En el estudio se aleatoriza a 134 tratados con Taxus (PES) y 135 con Cypher (SES). Los resultados son tan sólo preliminares a 30 días, sin resultados significativos para muerte, re-IAM ni cirugía de revascularización. Habrá que esperar a los resultados al año para obtener datos concluyentes.

## SEGURIDAD DE LOS STENTS RECUBIERTOS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

### Trombosis del *stent*

Una de las complicaciones más temidas en todo tipo de *stent* es la TS<sup>21</sup>. Al ser el IAM la entidad clínica más directamente relacionada con la trombosis, con trombos intracoronarios en cerca del 90% de los pacientes en el IAM precoz, era lógico pensar que una situación trombótica y un material protrómbotico como es el *stent*, el polímero y la propia medicación podrían aumentar el riesgo de TS.

Aunque hay consenso general en cuanto la clasificación de las trombosis en el tiempo como agudas si ocurren en las primeras 24 horas, subagudas desde el primer día hasta el día 30 y tardías a partir del día 30, no hay en cuanto al modo de confirmarla. Así, el Strategy y el Passion exigen confirmación angiográfica con evidencia de trombo u oclusión, mientras que los criterios en el Typhoon son menos estrictos e iguales a los que se utilizaron en otros estudios con Chipre: confirmación angiográfica, o IAM con onda Q en el territorio del vaso tratado, o muerte cardiaca de cualquier causa para las trombosis agudas y subaguda; IAM recurrente en el territorio del IAM con confirmación angiográfica para las trombosis tardías. El Sesami y el Haamu-Stent no definen cómo las confirmaron. En general, cuanto más restrictiva es la definición, menor es la incidencia de TS, y cuanto más amplias son las definiciones, mayores son

las tasas de trombosis. Por ello, se puede valorar en cada estudio sus propias tasas en relación con el grupo control, al tener los mismos criterios de confirmación, pero es difícil, si no imposible, efectuar comparaciones entre los diferentes estudios si las definiciones adoptadas han sido distintas. Tan importante es este hecho que un grupo de expertos reunidos en Washington y en Dublín ha adoptado unos criterios uniformes en los que se diferencian las trombosis definitivas, posibles y probables. Dichos criterios deberán adoptarse desde ahora en adelante y, si fuera posible, reevaluar los estudios publicados a la luz de esas definiciones. Hasta entonces, las comparaciones no serán válidas.

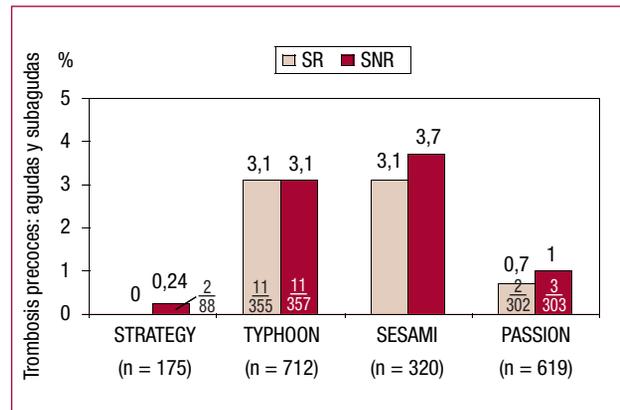
Los estudios no aleatorizados<sup>13-18</sup> tienen unas tasas prácticamente insignificantes, incluso inferiores, que las de los SNR, a saber: el 0% en las series de Lemos et al<sup>13</sup>, Saia et al<sup>14</sup>, Cheneau et al<sup>17</sup> y Schwalm et al<sup>18</sup> para los SR, mientras que llega al 0,6% (3 pacientes) a los 30 días en la de Cheneau et al<sup>17</sup> y el 3% en la de Schwalm<sup>18</sup> para los SNR. Tan sólo en la serie de Hofma et al<sup>16</sup> con PES aparecen 4 (1,2%) trombosis en los primeros 30 días, 2 de ellas en una bifurcación, sin que haya ningún otro episodio a partir del mes.

Con respecto a los estudios aleatorizados, puede concluirse que no hay diferencias significativas entre los SR y los NR en lo referente a las trombosis agudas, subagudas o tardías. Incluso en las muy tardías (> 1 año), el Passion tiene 3 casos, 2 en el grupo de SR y uno en el de SNR, a los 13 y 22 meses, respectivamente, y en todos, cuando ya no estaban tomando clopidogrel (figs. 7 y 8).

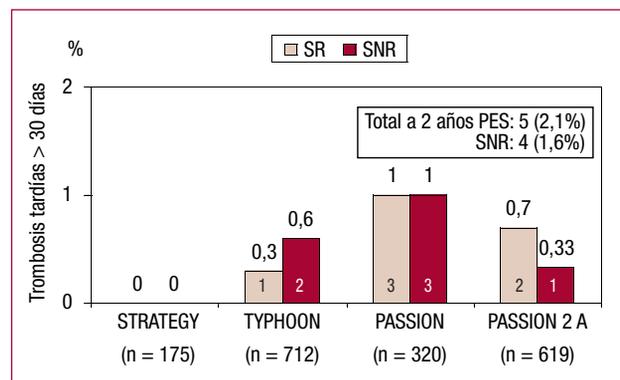
### Factores de riesgo para las trombosis del stent

Los factores pronósticos para TS en los SR en el seno del IAM son desconocidos. Ninguno de los estudios publicados hace referencia al tema. Tan sólo la serie de Hofma et al<sup>16</sup> se hace referencia a la posibilidad de que su uso en bifurcaciones podría ser un factor añadido de riesgo para TS. Son conocidos los FR de los SR y, así, sabemos que la suspensión del clopidogrel por una u otra causa, la diabetes y la insuficiencia renal, junto con el implante de 2 SR en bifurcaciones, son factores, entre otros, claramente relacionados con la TS<sup>22-26</sup>.

El único dato real que tenemos al respecto proviene de una presentación en el congreso TCT2 de 006 por el grupo de Rotterdam<sup>27</sup>. El estudio consta de 812 pacientes, estudiados desde abril de 2002 hasta diciembre de 2004, a los que se les implantó un SR. En 798 se hizo un seguimiento completo y en 792, además del seguimiento clínico, se clasificó el trombo presente en la ACI. El trombo se clasificó en grande o pequeño, según si tenía o no una dimensión mayor o menor de 2 veces el diámetro del vaso causante del IAM. En el seguimiento a 2 años hubo 22 eventos atribuibles a TS. Tras analizar las características basales y del procedimiento llegaron a la conclusión de que la edad, la presentación del IAM como



**Fig. 7.** Trombosis precoces: agudas y subagudas en los estudios aleatorizados de stent recubierto (SR) frente a stent no recubierto (SNR) en el seno del infarto agudo de miocardio (IAM). Los números en las barras representan el número de pacientes. Los números encima de las barras representan el porcentaje (%). Los números debajo de los estudios representan el número de pacientes del estudio.



**Fig. 8.** Trombosis tardías, más de 30 días, en los estudios aleatorizados de stent recubierto (SR) frente a stent no recubierto (SNR) en el seno del infarto agudo de miocardio (IAM). Los números en las barras representan el número de pacientes. Los números encima de las barras representan el porcentaje (%). Los números debajo de los estudios representan el número de pacientes del estudio. PES: stent recubierto de paclitaxel.

TS, el implante en bifurcaciones, el uso de trombectomía reolítica y la presencia de un material trombótico considerado como grande eran predictores independientes de TS. La trombectomía con reolisis hay que tomarla más como una indicación de gran cantidad trombótica que como un riesgo en sí mismo.

### Muerte e infarto agudo de miocardio

Dadas las limitaciones que hemos observado en las definiciones de la TS y el hecho que su presentación clínica sea la muerte y el IAM, la seguridad de los stents podría también evaluarse por sus complicaciones: muerte e IAM.

Como ya quedó claro en el apartado de la efectividad, en ninguna de las series de estudios publicados, aleato-

rizados o no, pudieron observarse diferencias significativas entre ambos tipos de *stents*; incluso en las 2 series donde se registra la muerte y el IAM (Strategy y Passion), aun sin diferencias significativas, las tasas son mayores en las dos para los SNR (fig. 9).

Sin embargo, en el congreso TCT de 2005 se presentó el registro PREMIER<sup>28</sup>, que incluye 19 hospitales americanos mayoritariamente académicos y 769 pacientes. De manera prospectiva, compara los eventos clínicos a los 6 meses en un grupo consecutivo de pacientes con IAM, tratados con SR (n = 197) o SNR (n = 572). A los 6 meses, la mortalidad total fue significativamente mayor con los SR (el 3,6 frente al 1,2%; p = 0,04), y lo mismo sucedió con la mortalidad cardiaca (el 3,1 frente al 0,9%; p = 0,037), aunque el número de rehospitalizaciones por cualquier causa fue casi el doble con los SNR que con los SR (el 30 frente al 17,5%; p = 0,003). Estos resultados son claramente diferentes y, aunque es sólo un registro y, además, no está publicado, podría indicar la necesidad de realizar nuevos estudios.

### Hemorragias, trombocitopenia y otras complicaciones

Tan sólo el Strategy evalúa otros efectos secundarios diferentes de la TS. Sin embargo, el hecho de que se empleen, además de SR o NR, dos tipos diferentes de bloqueadores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa, tirofiban o abciximab, hace que las diferencias entre los grupos sean más atribuibles a las medicaciones que a los *stents*. En otras series comparativas de SR frente a SNR en otros tipos lesionales no se han podido encontrar diferencias en este sentido, por lo que tampoco parece probable que las vaya a haber en el seno del IAM.

### ACTUALIZACIÓN DE LAS GUÍAS TRAS LA PUBLICACIÓN DE LOS ESTUDIOS ALEATORIZADOS

Hasta la publicación de los diferentes estudios aleatorizados se consideraba que los SR podrían ser de utilidad en el IAM, pero no se establecían unas recomendaciones específicas. A la vista de los resultados actuales, podríamos considerar que el uso de los SR en el IAM podrá tener una recomendación de grado IIb con un nivel de evidencia B.

### EL FUTURO

El Estudio HORIZON podría aclarar de manera definitiva el uso de los SR en el IAM. El estudio, ya en marcha, incluye a 3.400 pacientes tratados con angioplastia primaria, incluidos 2 grupos de tratamiento. El primero es la valoración de 2 regímenes antitrombóticos, heparina y antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa frente a bivaliridina con IIb/IIIa si se juzga necesario. La aleatorización es 1:1 y tiene como objetivo

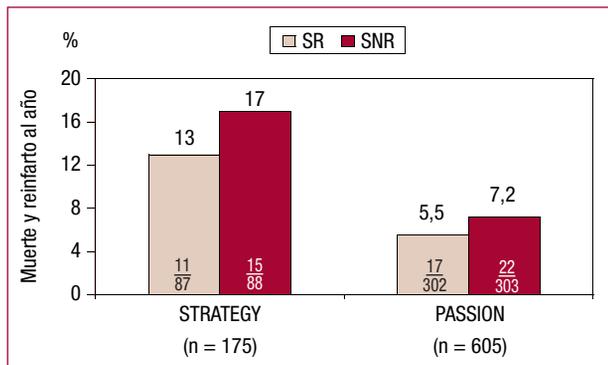


Fig. 9. Muerte y reinfarto agudo de miocardio (IAM) al año, en los estudios aleatorizados de *stent* recubierto (SR) frente a *stent* no recubierto (SNR) en el seno del IAM. Los números en las barras representan el número de pacientes. Los números encima de las barras representan el porcentaje (%). Los números debajo de los estudios representan el número de pacientes del estudio.

primario el combinado de muerte, re-IAM, RLT, AVE y hemorragias mayores a los 30 días. En el segundo, el implante de SR tipo TAXUS frente al NR Express, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 3:1 con la hipótesis de que el SR Taxus reducirá la RLT al año. Los resultados de este segundo grupo ayudarán a confirmar o modificar las recomendaciones actuales para los SR en el seno del IAM.

### CONCLUSIONES

Los SR parecen tan seguros y eficaces en el IAM como en otras situaciones patológicas. Sin embargo, los datos son todavía limitados y con algunos resultados contradictorios. Se hacen necesarios otros estudios que confirmen los primeros resultados. Con los datos disponibles en la actualidad no se puede afirmar que el implante de SR en el IAM deba hacerse de manera sistemática.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Kern MJ, King III SB, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention- Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2006;113:156-75.
2. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2006;113:e166-e286.
3. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-47.

4. Zhu MM, Feit A, Chadow H, Alam M, Kwan T, Clark LT. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2001;88:297-301.
5. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004;116:253-62.
6. Stone GW, Grines CL, Cox DA, García E, Theng JE, Griffin JJ, et al, for the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. *N Eng J Med.* 2002;346:957-66.
7. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, Van Heerebeek L, Kiemenij F, Slagboom T, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2006;355:1105-13.
8. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, Campo G, Ferrari F, Barbieri D, et al, for the STRATEGY Investigators. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction. A randomized Trial. *JAMA.* 2005;293:2109-17.
9. Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrié D, et al, for the TYPHOON Investigators. *N Engl J Med.* 2006;355:1093-104.
10. Menichelli M. Randomized trial of Sirolimus Stent vs Bare Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI Trial). *EuroPCR* 2006. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1924-30.
11. Halkin A, Aymong E, Cox DA, Mehran R, Lansky AJ, Fahy M, et al. Relation between late patency of the infarct-related artery, left ventricular function, and clinical outcomes after primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction (CADILLAC Trial). *Am J Cardiol.* 2004;93:349-53.
12. Halkin A, Stone GW, Dixon SR, Grines CL, Tchong JE, Cox DA, et al. Impact and determinants of left ventricular function in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005;96:325-31.
13. Lemos PA, Lee Ch, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis ChA, et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2093-9.
14. Saia F, Lemos PA, Lee ChH, Arampatzis ChA, Hoye A, Degertekin M, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in ST-elevation acute myocardial infarction. A clinical and angiographic study. *Circulation.* 2003;108:1927-9.
15. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, Daemen J, Ong ATL, Arampatzis ChA, et al. Short and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:704-8.
16. Hofma SH, Ong ATL, Aoki J, Van Mieghem CAG, Rodríguez GA, Valgimigli M, et al. One year clinical follow up of paclitaxel eluting stents for acute myocardial infarction compared with sirolimus eluting stents. *Heart.* 2005;91:1176-80.
17. Cheneau E, Rha SW, Kuchulakanti PK, Stabile E, Kinnaird T, Torguson R, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome of patients treated for acute myocardial infarction by primary angioplasty. *Cath Cardiovasc Intervent.* 2005;65:469-72.
18. Schwalm JDR, Ahmad M, Velianou JL, Xie Ch, Natarajan MK. Primary and rescue percutaneous coronary intervention with paclitaxel-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006;97:1308-10.
18. Tierala I, Syvanne M, Kupari M, for the HAAMU Study Group. Comparison of paclitaxel-eluting with bare metal stents in acute myocardial infarction. The HAAMU-STENT study (Helsinki Area Acute Myocardial infarction treatment re-evaluation). *TCT,* 2006.
19. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, Van Heerebeek L, Kiemenij F, Slagboom T, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. Preliminary long term data: 2 years. *TCT,* 2006.
20. The CEZAR trial Cypher vs Taxus drug-eluting stent: a Zwolle AMI randomized trial. *TCT,* 2006.
21. Ong ATL, Hoye A, Aoki J, Van Mieghem CAG, Rodriguez GA, Sonnenschein K, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:947-53.
22. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293:2126-30.
23. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus and paclitaxel-eluting stents. *Circulation.* 2006;113:1108-13.
24. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans. Delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:193-201.
25. Moreno R, Fernández C, Hernández R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabaté M, et al. Drug-eluting stent thrombosis. Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:954-9.
26. Park DW, Park SW, Park KH, Lee BK, Kim YH, Lee CW, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol.* 2006;98:352-6.
27. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, Van Mieghem CA, Van Domburg RT, et al. Incidence and predictors of stent thrombosis in patients treated with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation for acute ST elevation myocardial infarction. *TCT,* 2006.
28. Kerbnis SJ. DES vs BMS in Primary PCI in AMI. The multicenter PREMIER registry. *Am J Cardiol.* 2005;96:47H.