

Stents liberadores de fármacos frente a stents convencionales en pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: un análisis combinado de los datos de pacientes individuales de 7 ensayos aleatorizados

Raisuke Iijima^a, Robert A. Byrne^a, Alban Dibra^a, Gjin Ndrepepa^a, Christian Spaulding^b, Gerrit J. Laarman^c, Maurizio Menichelli^d, Marco Valgimigli^e, Emilio Di Lorenzo^f, Christoph Kaiser^g, Ilkka Tierala^h, Julinda Mehilli^a, Maarten J. Suttorpⁱ, Roberto Violini^d, Albert Schömig^a y Adnan Kastrati^a

^aDeutsches Herzzentrum. Technische Universität. Múnich. Alemania.

^bAssistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP). Cochin Hospital. Paris 5 Medical School Rene Descartes University e INSERM. París. Francia.

^cOnze Lieve Vrouwe Gasthuis. Ámsterdam. Países Bajos.

^dOspedale San Camillo. Roma. Italia.

^eUniversità di Ferrara. Ferrara. Italia.

^fA.O.R.N. S.G. Moscati. Avellino. Italia.

^gUniversity of Basel. Basilea. Suiza.

^hHelsinki University Central Hospital. Helsinki. Finlandia.

ⁱSt. Antonius Hospital. Nieuwegein. Países Bajos.

Introducción y objetivos. Los resultados obtenidos con los stents liberadores de fármacos (SLF) en el grupo de pacientes de alto riesgo formado por los pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) tratados con angioplastia primaria no se han estudiado con anterioridad. Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de los SLF en pacientes diabéticos con IAMCEST.

Métodos. Llevamos a cabo un análisis combinado de los datos de pacientes individuales de siete ensayos

aleatorizados en los que se comparó el empleo de stents liberadores de sirolimus o de paclitaxel (SLF) con el de stents convencionales (SC) en el contexto de un IAMCEST. Se incluyó en este análisis a 389 pacientes con diabetes mellitus de un grupo total de 2.476. Los objetivos del estudio fueron la revascularización de la lesión diana, la trombosis del stent, la muerte y la variable combinada de muerte o infarto de miocardio recurrente durante un periodo de seguimiento de 12-24 meses.

Resultados. Hubo 206 pacientes diabéticos tratados con SLF y 183 tratados con SC. El riesgo de que se practicara una revascularización de la lesión diana fue significativamente inferior en los pacientes tratados con SLF en comparación con los pacientes tratados con SC (razón de riesgos [HR] = 0,44; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,23-0,88; p = 0,02). El riesgo de trombosis del stent no presentó diferencias significativas entre los pacientes tratados con SLF y los tratados con SC (HR = 0,33; IC del 95%, 0,09-1,13; p = 0,08). De forma análoga, el riesgo de la variable de valoración combinada formada por la muerte y el infarto de miocardio no presentó diferencias significativas entre los pacientes tratados con SLF y los tratados con SC (HR = 0,64; IC del 95%, 0,36-1,13; p = 0,12).

Conclusiones. En comparación con los SC, los SLF mejoran los resultados clínicos en los pacientes diabéticos a los que se practica una angioplastia primaria por un IAMCEST, al reducir la necesidad de reintervención sin incrementar la tasa de mortalidad o infarto de miocardio.

Palabras clave: Infarto agudo de miocardio. Diabetes mellitus. Stents. Stents farmacológicos. Reestenosis. Trombosis del stent.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 343-6

El Dr. Kastrati declara haber recibido pagos por conferencias de Bristol-Meyers, Cordis, Glaxo, Lilly, Medtronic, Novartis y Sanofi-Aventis. Los Drs. Spaulding y Varenne declaran haber recibido pagos por conferencias de Abbott, Boston Scientific, Cordis y Lilly. El Dr. Laarman declara haber formado parte del consejo asesor de Boston Scientific y haber recibido pagos por conferencias de Cordis y Medtronic. El Dr. Valgimigli declara haber recibido honorarios por conferencias, consultoría y subvenciones de investigación de Merck. El Dr. Tierala declara haber recibido subvenciones de investigación no condicionadas a través del Helsinki University Hospital Research Institute de Boston Scientific, Lilly, Roche y Sanofi-Aventis, así como pagos por conferencias de Glaxo-Smith-Kline, MSD, Lilly, Sanofi-Aventis y Bristol-Myers-Squibb. El Dr. Violini declara haber recibido pagos por conferencias de Boehringer Ingelheim y Medtronic. El Dr. Schömig declara haber recibido el apoyo de una subvención no condicionada para el Departamento de Cardiología que dirige de Amersham/General Electric, Bayerische Forschungsstiftung, Bristol-Meyers Squibb, Cordis, Cryocath, Guidant, Medtronic, Nycomed y Schering. El Deutsches Herzzentrum de Munich proporcionó apoyo económico para este estudio.

Correspondencia: Dr. R. Iijima.
Deutsches Herzzentrum.
Lazarettstr. 36, 80636 München. Alemania.
Correo electrónico: raisuke@live.jp

Recibido el 18 de mayo de 2008.
Aceptado para su publicación el 24 de octubre de 2008.

Drug-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Diabetic Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction: A Pooled Analysis of Individual Patient Data From Seven Randomized Trials

Introduction and objectives. The performance of drug-eluting stents (DESs) in high-risk patients with diabetes and acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) who have undergone primary angioplasty has not been previously studied. The objective was to evaluate the efficacy and safety of DESs in diabetic patients with STEMI.

Methods. We performed a pooled analysis of individual patient data from seven randomized trials that compared DESs (i.e., sirolimus- or paclitaxel-eluting stents) with bare-metal stents (BMSs) in patients with STEMI. The analysis involved 389 patients with diabetes mellitus from a total of 2476 patients. The outcomes of interest were target-lesion revascularization, stent thrombosis, death and the composite endpoint of death or recurrent myocardial infarction during a follow-up of 12–24 months.

Results. Overall, 206 diabetic patients received a DES and 183, a BMS. The risk of target-lesion revascularization was significantly lower in patients treated with a DES compared to those treated with a BMS (hazard ratio [HR] 0.44, 95% confidence interval [CI] 0.23–0.88; $P=.02$). There was no significant difference in the risk of stent thrombosis between those treated with a DES or a BMS (HR 0.33, 95% CI 0.09–1.13; $P=.08$). Similarly, the risk of the combined endpoint of death or myocardial infarction was not significantly different between patients treated with a DES or a BMS (HR 0.64, 95% CI 0.36–1.13; $P=.12$).

Conclusions. Compared with BMSs, DES use improved clinical outcomes in diabetic patients undergoing primary angioplasty for STEMI: the need for reintervention was reduced, with no increase in mortality or myocardial infarction.

Key words: Acute myocardial infarction. Diabetes mellitus. Stents. Drug-eluting stents. Restenosis. Stent thrombosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

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

SLF: *stents* liberadores de fármacos.

SC: *stents* convencionales.

INTRODUCCIÓN

La angioplastia coronaria primaria ha pasado a ser el tratamiento de elección establecido para los pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)^{1,2}. La implantación de *stents* convencionales (SC) reduce en mayor medida la incidencia de los acontecimientos

adversos cardiacos mayores, principalmente por reducir la necesidad de reintervención^{3,4}. No obstante, muchos pacientes con IAMCEST tratados con la implantación primaria de *stents* convencionales necesitan nuevas intervenciones de revascularización⁵⁻⁷. Se ha demostrado que los *stents* liberadores de fármacos (SLF) son eficaces para reducir las reestenosis y la necesidad de reintervención en diversos subgrupos de pacientes^{8,9}. Recientemente, varios ensayos aleatorizados y un metaanálisis de dichos ensayos, en los que se compararon los SLF (*stents* liberadores de sirolimus o de paclitaxel) con los SC en pacientes con IAMCEST, han demostrado que los SLF aportan una mejora de los resultados clínicos al reducir el riesgo de reintervención¹⁰⁻¹⁶. Por otro lado, a pesar de que hay cierta preocupación respecto a un posible aumento del riesgo de trombosis del *stent* con el empleo de estos dispositivos en pacientes con IAMCEST, se ha comprobado que tienen un buen perfil de seguridad^{17,18}.

La diabetes mellitus comporta un mayor riesgo de evolución adversa en los pacientes con enfermedad coronaria a los que se practican intervenciones coronarias percutáneas¹⁹. Los pacientes diabéticos presentan mayor incidencia de episodios trombóticos y es más frecuente que requieran reintervenciones¹⁹. En los estudios que han excluido a los pacientes con IAMCEST, se ha observado que los SLF reducen el riesgo de tener que realizar nuevas revascularizaciones²⁰, aunque se ha expresado una cierta preocupación por la seguridad de estos dispositivos en los pacientes diabéticos^{21,22}. Sin embargo, no se lo ha estudiado con anterioridad en el contexto del infarto agudo de miocardio (IAM) la eficacia y la seguridad de los SLF en los pacientes diabéticos con IAMCEST tratados con una implantación de *stent* primaria. El número de pacientes con IAMCEST que presentaban diabetes mellitus en los diversos estudios individuales antes mencionados fue demasiado bajo para permitir la realización de un análisis que fuera interpretable¹⁰⁻¹⁶. En consecuencia, hemos llevado a cabo un análisis combinado, basado en los datos de los pacientes individuales, tomando a los pacientes diabéticos incluidos en siete ensayos aleatorizados en los que se ha evaluado la efectividad y la seguridad de los SLF en comparación con los SC en pacientes con IAMCEST.

MÉTODOS

Realizamos una búsqueda de estudios aleatorizados en los que se compararon los SLF (*stents* liberadores de sirolimus o de paclitaxel) con los SC en pacientes tratados con una angioplastia primaria por un IAMCEST. Se incluyeron en este análisis combinado los estudios en los que se habían

presentado o los investigadores del ensayo proporcionaban los resultados relativos a la presencia de diabetes mellitus y un seguimiento medio de un mínimo de 12 meses.

Para identificar los estudios de interés, llevamos a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos de PubMed, el U.S. National Institute of Health, el Cochrane Central Register of Controlled Trials y los resúmenes de congresos de la American Heart Association, el American College of Cardiology y la Sociedad Europea de Cardiología. Se efectuó también una búsqueda en fuentes de información disponibles en internet sobre los resultados de ensayos clínicos de cardiología (www.cardiosource.com/clinicaltrials, www.theheart.org, www.clinical-trialresults.com y www.tctmd.com). Identificamos, asimismo, las revisiones y artículos editoriales de interés publicados en las principales revistas médicas en el último año, y examinamos su contenido para identificar la posible información sobre ensayos de interés. La última búsqueda bibliográfica se realizó en noviembre de 2007. Se dispuso de un total de siete ensayos para este análisis combinado¹⁰⁻¹⁶.

La variable de valoración principal de la eficacia en el análisis combinado fue la necesidad de reintervención (revascularización de la lesión diana). La variable de valoración principal de la seguridad en el análisis combinado fue la trombosis del *stent*. Según los protocolos utilizados en los ensayos clínicos originales, la trombosis del *stent* se definió como la existencia de signos angiográficos de un trombo en presencia de signos clínicos de isquemia. Las variables secundarias fueron la muerte y la combinación de muerte e infarto de miocardio recurrente. La adjudicación de los episodios observados en cada ensayo la llevó a cabo el mismo comité de episodios durante todo el periodo de seguimiento. La supervivencia se calculó a partir de la fecha de la aleatorización y hasta la fecha de la muerte. Los datos relativos a los pacientes supervivientes se censuraron en la fecha del último seguimiento. Se envió a todos los investigadores principales de los ensayos un formulario electrónico para recoger los datos paciente por paciente.

Los datos solicitados de cada paciente consistieron en la fecha de la asignación aleatoria, el tratamiento asignado, la presencia de diabetes, los episodios de valoración identificados (incluida la muerte, el infarto de miocardio recurrente, la reintervención coronaria [percutánea o quirúrgica], la trombosis del *stent* y sus respectivas fechas de aparición) y la fecha del último seguimiento. Se verificó detalladamente la consistencia de todos los datos (verificación lógica y verificación con las publicaciones originales). El investigador responsable del ensayo resolvió todas las dudas y verificó las entradas finales en la base de datos.

Análisis estadístico

Utilizamos el método de Mantel-Cox, estratificado según el ensayo, para realizar el análisis de supervivencia. Se calcularon las razones de riesgos (HR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%, mediante *log-rank test*. Los ensayos en los que el episodio de interés no se había observado en ninguno de los grupos de tratamiento no se incluyeron en el análisis de ese episodio clínico. Para los ensayos en los que solamente uno de los grupos de tratamiento no había presentado episodios de interés, la estimación del efecto del tratamiento y su error estándar se aproximaron a partir de tablas de contingencia de 2×2 tras la adición de 0,5 a cada casilla²³. Utilizamos la prueba de Cochran para evaluar la heterogeneidad entre los distintos ensayos. Calculamos, además, el estadístico I^2 para medir la consistencia de los diversos ensayos, de tal manera que los valores del 25, el 50 y el 75% correspondían a grados bajo, moderado y alto de heterogeneidad, respectivamente²⁴. Se combinaron las HR de los ensayos individuales utilizando el método de DerSimonian y Laird para efectos aleatorios²⁵. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos para un valor bilateral de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa informático Stata, versión 9.2 (Stata Corp, College Station, Texas, Estados Unidos). Las curvas de supervivencia se presentan mediante curvas de Kaplan-Meier simples, sin estratificar, en los diversos ensayos, y se elaboran con el programa informático S-Plus versión 4.5. (Insightful Corporation, Seattle, Washington, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se seleccionaron para este análisis siete ensayos aleatorizados en los que habían participado 2.476 pacientes con IAMCEST tratados con SLF o SC. En este total, se identificó y analizó a 389 pacientes diabéticos (15,7%). Las características principales y los criterios de inclusión de estos ensayos se resumen en las tablas 1 y 2. Un total de 206 pacientes diabéticos fueron asignados al grupo de SLF (127 tratados con *stents* liberadores de sirolimus y 79 pacientes tratados con *stents* liberadores de paclitaxel) y 183 pacientes diabéticos fueron asignados al grupo de SC. En la tabla 3 se indica la definición de la diabetes mellitus en cada uno de los ensayos. Se estudiaron más concretamente los *stents* liberadores de sirolimus en el ensayo SESAMI (Randomized Trial of Sirolimus Stent vs. Bare Stent in Acute Myocardial Infarction) y en el STRATEGY (Single High Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus Eluting Stent vs. Abciximab and Bare Metal Stent in Myocardial Infarction) y el

TABLA 1. Características principales de los ensayos

| Estudio | Pacientes, n | Edad (años), media | Pacientes diabéticos, n (%) | Tipo de SLF | Objetivo principal | Duración tratamiento con del tienopiridina (meses) | Duración del seguimiento (meses), media |
|-------------|--------------|--------------------|-----------------------------|-------------|--|--|---|
| BASKET-AMI | 216 | 62,2 | 31 (14,4) | SLP, SLS | Muerte cardiaca, infarto de miocardio o reintervención | 6 | 18 |
| Di Lorenzo | 270 | 64 | 59 (21,9) | SLP, SLS | Muerte, infarto de miocardio o reintervención | 6 | 12 |
| HAAMU-STENT | 164 | 63 | 24 (14,6) | SLP | Pérdida tardía de la luz angiográfica | 12 | 16,7 |
| PASSION | 619 | 60,8 | 68 (11) | SLP | Muerte cardiaca, infarto de miocardio o reintervención | 6 | 12 |
| SESAMI | 320 | 61,6 | 65 (20,3) | SLS | Reestenosis binaria angiográfica | 12 | 12,3 |
| STRATEGY | 175 | 62,6 | 26 (14,9) | SLS | Muerte, infarto de miocardio, ictus o reestenosis binaria angiográfica | 3 | 24,2 |
| TYPHOON | 712 | 59,3 | 116 (16,3) | SLS | Muerte cardiaca, infarto de miocardio o reintervención | 6 | 12,1 |

BASKET-AMI: ensayo Basel Stent Kosten Effektivitäts in Acute Myocardial Infarction; HAAMU-STENT: ensayo Helsinki area acute myocardial infarction-treatment re-evaluation —Should the patient get a drug-eluting or a normal stent trial; PASSION: ensayo Paclitaxel-Eluting Stent versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation; SESAMI: ensayo Randomized Trial of Sirolimus Stent vs. Bare Stent in Acute Myocardial Infarction; SLF: *stent* liberador de fármacos; SLP: *stent* liberador de paclitaxel; SLS: *stent* liberador de sirolimus; STRATEGY: ensayo Single High Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus Eluting Stent vs. Abciximab and Bare Metal Stent in Myocardial Infarction; TYPHOON: ensayo Trial to Assess the Use of the Cypher Stent in Acute Myocardial Infarction Treated with Balloon Angioplasty.

TABLA 2. Principales criterios de inclusión y exclusión de los ensayos

| Estudio | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|-------------|--|---|
| BASKET-AMI | Infarto agudo de miocardio en un plazo de 12 h | Diámetro del vaso diana ≥ 4 mm, lesión reestenótica, falta de consentimiento |
| Di Lorenzo | Inicio de dolor torácico en un plazo de 12 h | Hemorragia interna activa o antecedentes de diátesis hemorrágica en los 30 días previos. Tratamiento trombolítico/fibrinolítico en un plazo de 24 h |
| HAAMU-STENT | Inicio de dolor torácico en un plazo de 12 h | Contraindicación para el tratamiento trombolítico, bloqueo de rama izquierda del haz de His, falta de consentimiento |
| PASSION | Edad 18-80 años, perfusión a obtener en un plazo de 6 h, anatomía apropiada para una implantación primaria de <i>stent</i> | Trombolisis previa, infarto causado por reestenosis/trombosis, shock cardiogénico, intubación/ventilación, enfermedad intracraneal |
| SESAMI | Edad > 18 años, duración de los síntomas ≥ 30 minutos y ≤ 12 h | Shock cardiogénico, diátesis hemorrágica, disfunción hepática/renal grave, enfermedad de coronaria principal izquierda/injerto de <i>bypass</i> , falta de consentimiento |
| STRATEGY | Duración del dolor torácico ≥ 30 minutos, ingreso en un plazo de 12 h tras el inicio del dolor o entre 12 y 24 h con isquemia | Trombolisis en un plazo de 30 días, diátesis hemorrágica, cirugía mayor en un plazo de 15 días, ictus en un plazo de 6 meses |
| TYPHOON | Síntomas iniciados menos de 12 h antes del cateterismo | Trombolisis previa, insuficiencia cardiaca manifiesta, infarto de miocardio previo, fracción de eyección ventricular izquierda $< 30\%$ |

BASKET-AMI: ensayo Basel Stent Kosten Effektivitäts in Acute Myocardial Infarction; HAAMU-STENT: ensayo Helsinki area acute myocardial infarction-treatment re-evaluation —Should the patient get a drug-eluting or a normal stent trial; PASSION: ensayo Paclitaxel-Eluting Stent versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation; SESAMI: ensayo Randomized Trial of Sirolimus Stent vs. Bare Stent in Acute Myocardial Infarction; SLF: *stent* liberador de fármacos; SLP: *stent* liberador de paclitaxel; SLS: *stent* liberador de sirolimus; STRATEGY: ensayo Single High Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus Eluting Stent vs. Abciximab and Bare Metal Stent in Myocardial Infarction; TYPHOON: ensayo Trial to Assess the Use of the Cypher Stent in Acute Myocardial Infarction Treated with Balloon Angioplasty.

TYPHOON (Trial to Assess the Use of the Cypher Stent in Acute Myocardial Infarction Treated with Balloon Angiography)^{12,13,15}. Se estudiaron los *stents* liberadores de paclitaxel en el ensayo HAAMU-STENT (Helsinki area acute myocardial infarction-treatment re-evaluation —Should

the patient get a drug-eluting or a normal stent trial) y en el PASSION (Paclitaxel-Eluting Stent versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation)^{10,11}. En el ensayo BASKET-AMI (Basel Stent Kosten Effektivitäts in Acute Myocardial Infarction) y en el estudio de Di

TABLA 3. Definición de la diabetes mellitus

| Estudio | Definición de la diabetes |
|-------------|--|
| BASKET-AMI | Antecedentes de diabetes conocidos por el paciente y/o tratamiento concomitante para la diabetes en el momento del ingreso |
| Di Lorenzo | Tratamiento farmacológico (insulina o fármacos hipoglucemiantes) durante al menos 1 mes |
| HAAMU-STENT | No se indica |
| PASSION | Antecedentes de diabetes conocidos por el paciente y/o tratamiento concomitante para la diabetes en el momento del ingreso |
| SESAMI | Diagnóstico realizado por un diabetólogo antes de la intervención que motiva la inclusión en el estudio |
| STRATEGY | Antecedentes de diabetes conocidos por el paciente y/o tratamiento concomitante para la diabetes en el momento del ingreso |
| TYPHOON | Antecedentes de diabetes conocidos por el paciente y/o tratamiento concomitante para la diabetes en el momento del ingreso |

BASKET-AMI: ensayo Basel Stent Kosten Effektivitäts in Acute Myocardial Infarction; HAAMU-STENT: ensayo Helsinki area acute myocardial infarction-treatment re-evaluation—Should the patient get a drug-eluting or a normal stent trial; PASSION: ensayo Paclitaxel-Eluting Stent versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation; SESAMI: ensayo Randomized Trial of Sirolimus Stent vs. Bare Stent in Acute Myocardial Infarction; SLF: *stent* liberador de fármacos; SLP: *stent* liberador de paclitaxel; SLS: *stent* liberador de sirolimus; STRATEGY: ensayo Single High Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus Eluting Stent vs. Abciximab and Bare Metal Stent in Myocardial Infarction; TYPHOON: ensayo Trial to Assess the Use of the Cypher Stent in Acute Myocardial Infarction Treated with Balloon Angioplasty.

Lorenzo et al, se estudiaron los *stents* liberadores de sirolimus o de paclitaxel^{14,16}. La duración recomendada del tratamiento con tienopiridinas tras la intervención fue de 3¹², 6^{11,13,14,16} o 12 meses^{10,15}. La duración media del seguimiento fue de entre 12 y 24,2 meses. Todos los ensayos fueron de diseño abierto y todos excepto 2^{11,16} incluyeron una angiografía de seguimiento exigida por protocolo. No se observó ninguna interacción significativa entre la diabetes y el efecto del tratamiento obtenido con los SLF en el conjunto de la población respecto a la reintervención ($p = 0,60$), la trombosis del *stent* ($p = 0,24$), la muerte ($p = 0,30$) ni la variable de valoración combinada formada por la muerte y el infarto de miocardio recurrente ($p = 0,64$).

En la figura 1A se indica el número absoluto de pacientes que presentaron la variable de valoración principal de la eficacia consistente en la reintervención, en cada uno de los ensayos, según el grupo de tratamiento, y se indica también la HR en cada ensayo. En general, el uso de SLF se asoció a una HR para la reintervención de 0,44 (IC del 95%, 0,23-0,88; $p = 0,02$) en comparación con el uso de SC. No había heterogeneidad entre los diversos ensayos ($I^2 = 0$) y no se observó una interacción significativa ($p = 0,52$) entre el efecto del tratamiento y el tipo de SLF utilizado (*stent* liberador de sirolimus o *stent* liberador de paclitaxel). En la figura 1B se muestran las curvas de probabilidad a 1 año para la reintervención en los dos grupos de tratamiento. Se aprecia fácilmente una separación continua de las curvas. La probabilidad de reintervención fue del 6,8% en el grupo de SLF y el 13,7% en el grupo de SC.

En la figura 2A se muestra el número de pacientes que presentaron la variable de valoración principal de seguridad consistente en la trombosis del *stent* (según lo definido en cada uno de los ensayos). La HR para la trombosis del *stent* fue 0,33 (IC del 95%, 0,09-1,13; $p = 0,08$). No se observó heterogeneidad entre los diversos ensayos ($I^2 = 0$) y no hubo interacciones significativas ($p = 0,98$) entre

el efecto del tratamiento y el tipo de SLF utilizado (*stent* liberador de sirolimus o *stent* liberador de paclitaxel). En la figura 2B se muestran las curvas de probabilidad de trombosis del *stent* a 1 año para los dos grupos de tratamiento. La probabilidad de trombosis del *stent* fue del 1,5% en el grupo de SLF y el 4,4% en el grupo de SC.

En la figura 3A se muestra el número absoluto de muertes en cada ensayo según el grupo de tratamiento, y se indica también la HR de cada ensayo. No hubo evidencia estadística alguna de heterogeneidad entre los siete ensayos. En total, se produjeron 15 muertes de pacientes tratados con SLF y 18 muertes de pacientes tratados con SC. No hubo heterogeneidad entre los diversos ensayos ($I^2 = 0$) y no se observaron interacciones significativas ($p = 0,69$) entre el efecto del tratamiento y el tipo de SLF utilizado (*stent* liberador de sirolimus o *stent* liberador de paclitaxel). En general, el uso de SLF se asoció a una HR para la mortalidad de 0,55 (IC del 95%, 0,26-1,16; $p = 0,12$) en comparación con la de los SC. En la figura 3B se muestran las curvas de mortalidad a 1 año para los dos grupos de tratamiento. La probabilidad de muerte fue del 6,3% en el grupo de SLF y el 8,7% en el grupo de SC. Cuatro pacientes fallecieron después de 1 año: 2 en el grupo de SLF y 2 en el grupo de SC.

En la figura 4A se muestra el número de pacientes que fallecieron o sufrieron un infarto de miocardio recurrente en cada ensayo según el grupo de tratamiento, y se indica también la HR para cada ensayo. No hubo evidencia estadística alguna de heterogeneidad entre los ensayos. En general, el uso de SLF se asoció a una HR para la mortalidad y el infarto de miocardio de 0,64 (IC del 95%, 0,36-1,13; $p = 0,12$) en comparación con el uso de SC. En la figura 4B se muestran las curvas de episodios a 1 año para los dos grupos de tratamiento. La probabilidad de muerte o infarto de miocardio fue del 12,6% en el grupo de SLF y el 13,1% en el grupo de SC.

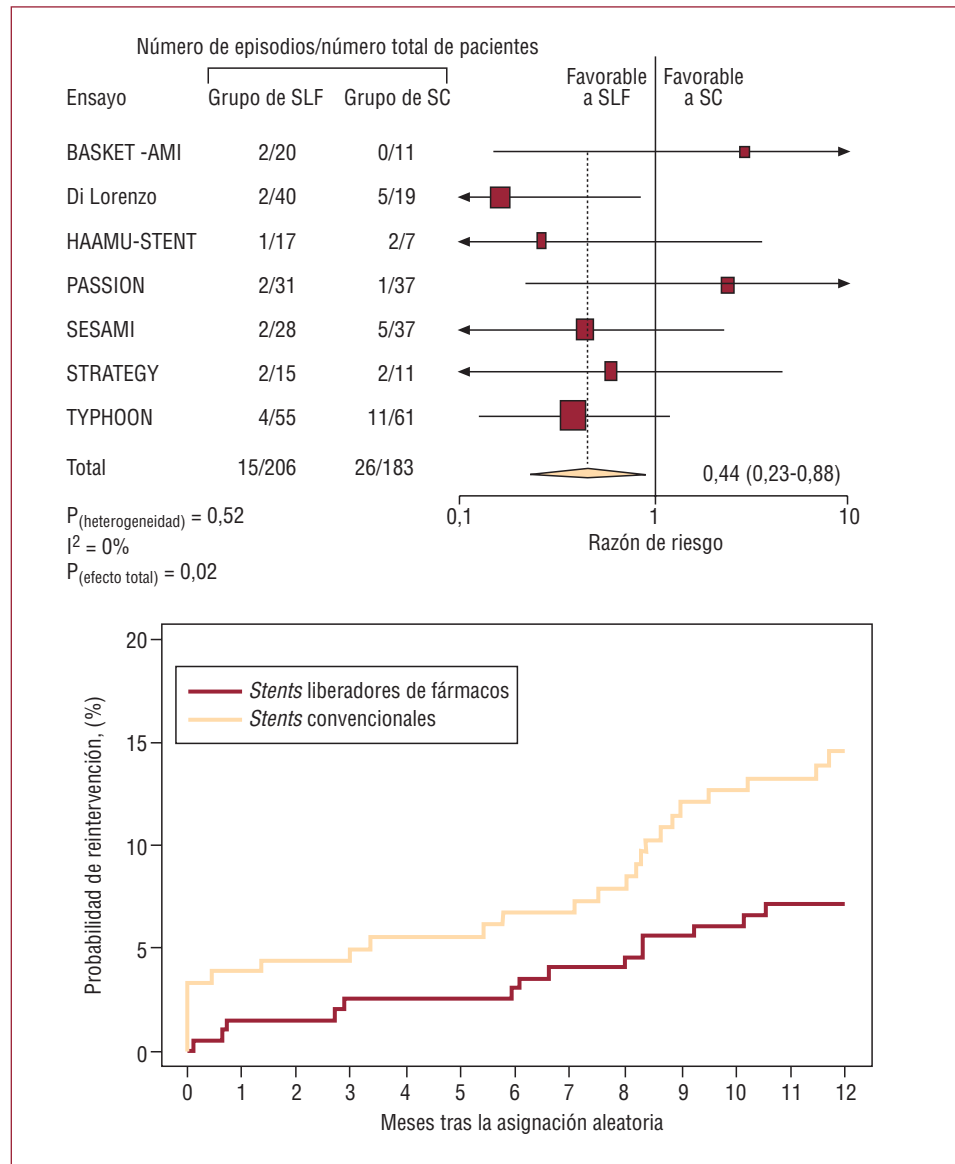


Figura 1. A: número absoluto de pacientes que necesitaron reintervenciones y razón de riesgos para esta variable de valoración con los *stents* liberadores de fármacos en comparación con los *stents* convencionales, en los ensayos individuales y en la población total combinada. Las razones de riesgos se muestran en una escala logarítmica. El tamaño del cuadrado es proporcional a la ponderación de cada estudio individual, medida con el inverso de la varianza estimada del log de razón de riesgo. B: curvas de Kaplan-Meier de la reintervención en cada uno de los grupos de *stent* para la población total combinada. SC: *stent* metálico sin recubrimiento; SLF: *stent* liberador de fármacos.

DISCUSIÓN

En este estudio hemos realizado un análisis combinado de los datos de los pacientes individuales de siete ensayos aleatorizados en los que se compararon los *stents* liberadores de sirolimus o de paclitaxel con los SC en pacientes diabéticos a los que se practicó una angioplastia primaria para un IAMCEST. Los resultados de este estudio indican que el uso de SLF reduce de manera extraordinaria el riesgo de que sea necesaria una nueva revascularización, sin que ello comporte aumento alguno del riesgo de episodios trombóticos relacionados, en comparación con el uso de SC.

Aunque se ha establecido que los SLF son, en general, muy eficaces para reducir las reestenosis y la necesidad de reintervenciones en diversos subgrupos de pacientes y de lesiones, hasta hace

poco la evidencia existente sobre el uso de SLF en pacientes con infarto agudo de miocardio ha sido escasa. El posible aumento del riesgo de trombosis aguda o subaguda del *stent* ha sido un motivo de especial preocupación respecto al uso de los SLF en este grupo de pacientes²⁶. Este aumento del riesgo se ha explicado por un aumento de la reactividad plaquetaria en el infarto agudo de miocardio, la presencia de un entorno inflamatorio y trombogénico pronunciado en el núcleo necrótico expuesto al flujo de sangre, los efectos protrombogénicos del polímero no erosionable y los fármacos incorporados a la plataforma del *stent*²⁶. El riesgo de trombosis del *stent* con los SLF podría ser incluso mayor y la efectividad de estos dispositivos podría ser menor en los pacientes con diabetes mellitus a los que se practica una implantación primaria de un *stent* por un IAMCEST. La evidencia existente

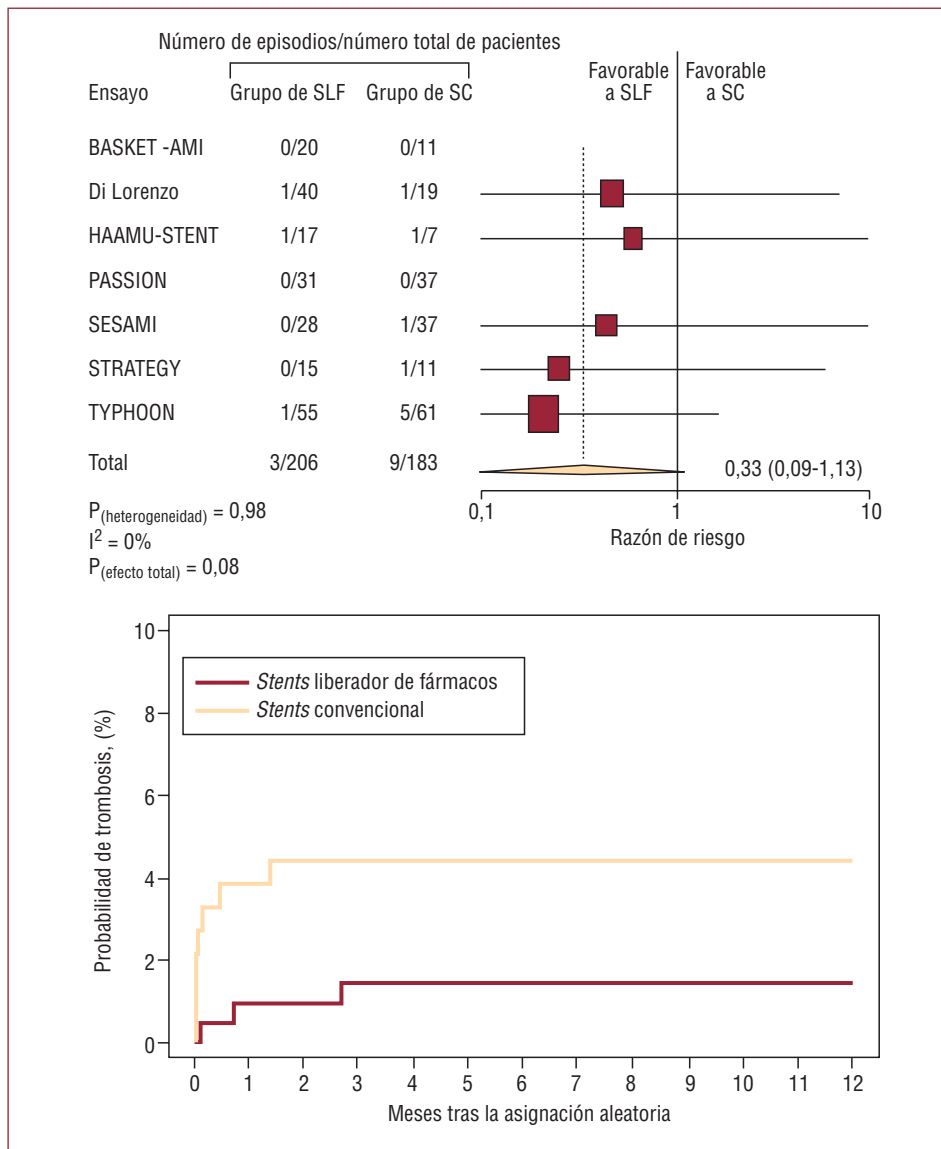


Figura 2. A: número absoluto de pacientes con trombosis de *stent* y razón de riesgos para esta variable de valoración con los *stents* liberadores de fármacos en comparación con los *stents* convencionales, en los ensayos individuales y en la población total combinada. Las razones de riesgos se muestran en una escala logarítmica. El tamaño del cuadrado es proporcional a la ponderación de cada estudio individual, medida con el inverso de la varianza estimada del log de razón de riesgo. B: curvas de Kaplan-Meier de la trombosis del *stent* en cada uno de los grupos de *stent*. SC: *stent* convencional; SLF: *stent* liberador de fármacos.

indica que la presencia de diabetes mellitus se asocia a una peor evolución en los pacientes con infarto agudo de miocardio; los pacientes diabéticos presentan tasas de mortalidad y de reestenosis coronaria tras la intervención más altas que los pacientes no diabéticos¹⁹. Este mal pronóstico de los pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio se ha relacionado con diversos factores, como la hipercoagulabilidad, la disfunción endotelial y plaquetaria, la aterosclerosis diseminada y la comorbilidad¹⁹. Teniendo en cuenta que la prevalencia de la diabetes mellitus en los pacientes con infarto agudo de miocardio ha aumentado durante la última década y que el pronóstico de los pacientes con diabetes mellitus ha continuado siendo peor a pesar de los avances en el tratamiento del infarto de miocardio, la evaluación de la eficacia y la seguridad de los SLF en pacientes diabéticos con IAMCEST

constituye una cuestión de gran interés²⁷. No obstante, no se han realizado estudios centrados específicamente en los pacientes diabéticos tratados con SLF por un IAMCEST. Por otro lado, estudios previos sobre el uso de SLF en pacientes diabéticos sin IAMCEST han puesto de relieve la superioridad de los SLF respecto a los SC para reducir las tasas de nuevas revascularizaciones, pero han planteado también una cierta preocupación respecto a un posible mayor riesgo de episodios relacionados con la trombosis al utilizar SLF^{20,21}.

En los últimos 2 años se han presentado los resultados de varios estudios aleatorizados de los SLF en comparación con los SC en pacientes tratados con la implantación primaria de *stents* por un IAMCEST¹⁰⁻¹⁶. Estos estudios han puesto de manifiesto la seguridad y la eficacia del empleo de SLF en pacientes con IAMCEST. Sin embargo, en ellos

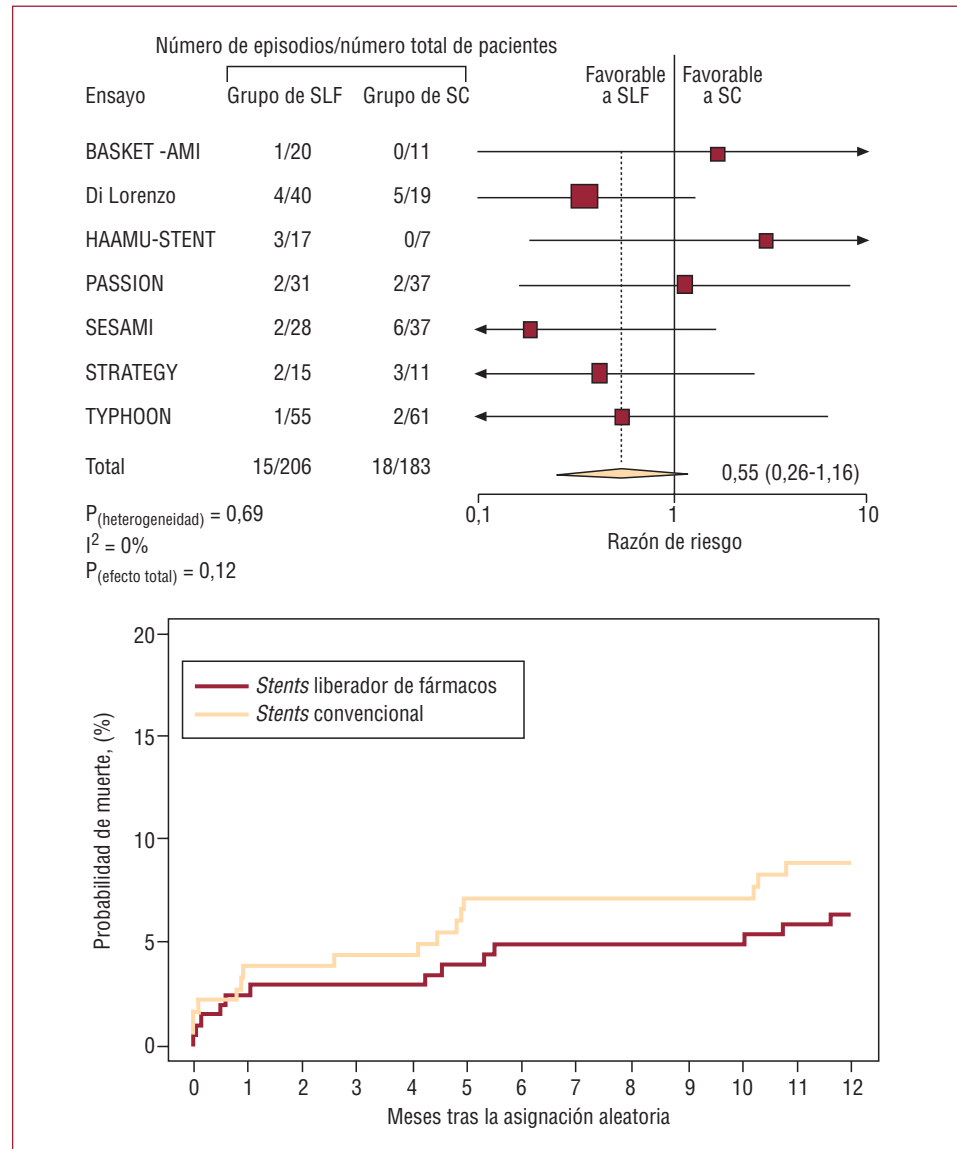


Figura 3. A: número absoluto de pacientes que fallecieron y razón de riesgos para esta variable de valoración con los *stents* liberadores de fármacos en comparación con los *stents* convencionales, en los ensayos individuales y en la población total combinada. Las razones de riesgos se muestran en una escala logarítmica. El tamaño del cuadrado es proporcional a la ponderación de cada estudio individual, medida con el inverso de la varianza estimada del log de razón de riesgo. B: curvas de Kaplan-Meier de la mortalidad en cada uno de los grupos de *stent*.

no se han realizado análisis por separado de los pacientes diabéticos. El número de pacientes con diabetes mellitus en cada uno de estos estudios fue demasiado bajo (entre 24¹⁰ y 116¹³ pacientes) y ello impidió realizar un análisis de subgrupo que fuera interpretable. En un análisis combinado de 389 pacientes con diabetes a los que se practicó una implantación primaria de *stents* por un IAMCEST en siete ensayos aleatorizados, observamos que el uso de SLF se asociaba a una reducción del 56% en el riesgo de que fuera necesaria una reintervención. Esta cifra es comparable a la reducción del 62% observada en el riesgo de necesidad de reintervención que se ha descrito recientemente en un meta-análisis en el que se incluyó a todos los pacientes de ensayos aleatorizados en los que se compararon los SLF con los SC en el IAMCEST¹⁷. Además, no observamos indicio alguno de una tasa superior de

trombosis del *stent*, de mortalidad o de la variable de valoración combinada formada por la muerte y el infarto de miocardio. La probabilidad de trombosis del *stent* a 1 año fue del 4,4% en el grupo de SC. La información disponible sobre la incidencia de esta complicación en los pacientes diabéticos con IAMCEST tratados con SC es muy limitada. Dicha incidencia ha sido de hasta un 18% en una cohorte muy pequeña de pacientes diabéticos del estudio de Silva et al²⁸. En el ensayo Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC), la incidencia de trombosis del *stent* no se recogió para los pacientes diabéticos; sin embargo, los pacientes presentaron una tasa de mortalidad del 6,1% y una tasa de infarto recurrente del 3,4% a 1 año²⁹. Se ha señalado que los SLF aumentan el riesgo de trombosis tardía del *stent* en comparación con los SC no sólo

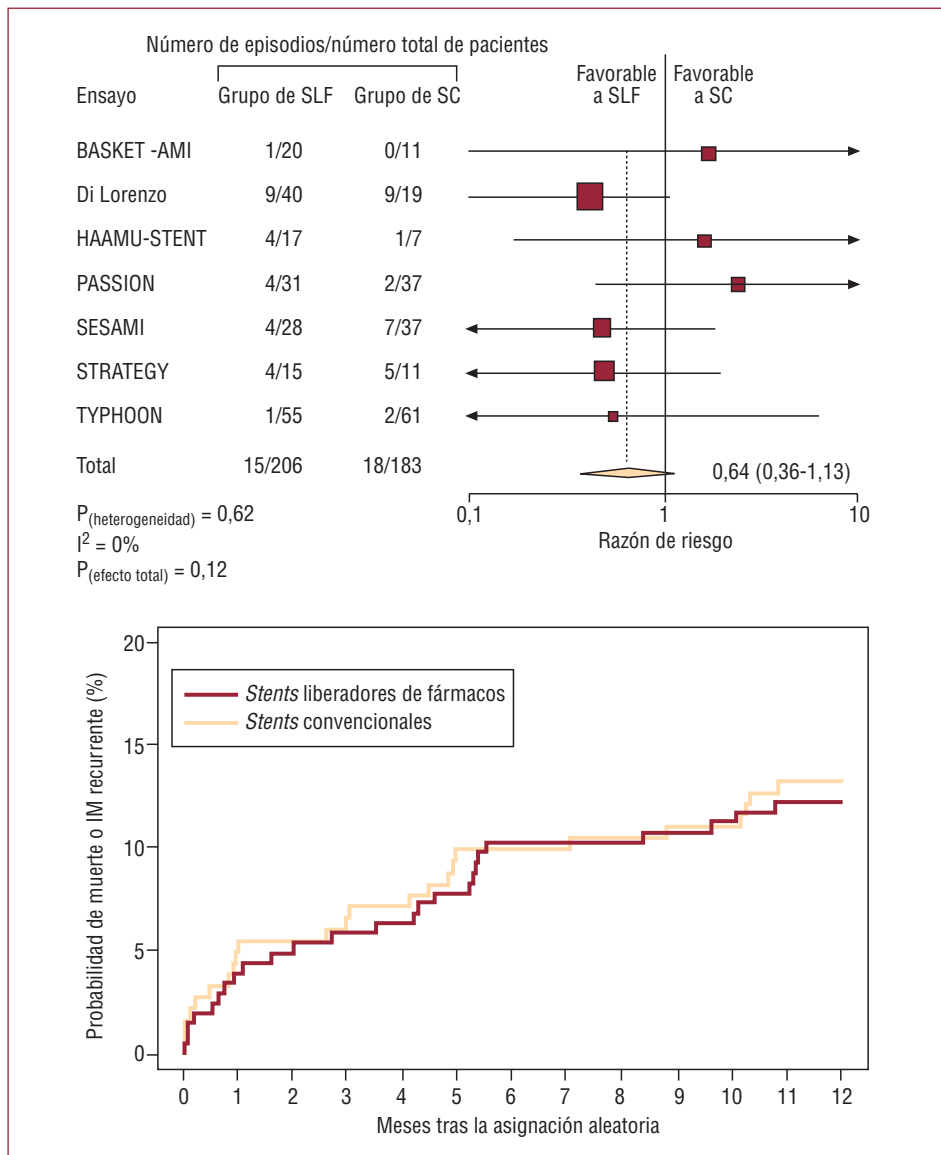


Figura 4. A: número absoluto de pacientes que fallecieron o presentaron un infarto de miocardio recurrente y razón de riesgos para esta variable de valoración con los *stents* liberadores de fármacos en comparación con los *stents* convencionales, en los ensayos individuales y en la población total combinada. Las razones de riesgos se muestran en una escala logarítmica. El tamaño del cuadrado es proporcional a la ponderación de cada estudio individual, medida con el inverso de la varianza estimada del log de razón de riesgo. B: curvas de Kaplan-Meier de la muerte o infarto de miocardio recurrente en cada uno de los grupos de *stent* para la población total combinada. SC: *stent* metálico sin recubrimiento; SLF: *stent* liberador de fármacos.

en un metaanálisis³⁰, sino también en un registro de IAMCEST reciente³¹. Así pues, es posible que nuestra media de seguimiento de más de 15 meses haya limitado nuestra capacidad de detectar la incidencia real de la trombosis muy tardía del *stent* en nuestra población. Además, los episodios menos frecuentes se asocian a valores de estimación más extremos e inestables. Por otro lado, un reciente análisis combinado ha puesto de manifiesto que, durante un seguimiento de 4 años, la incidencia de trombosis del *stent* no difiere significativamente en los pacientes tratados con SLF y los tratados con SC en los ensayos clínicos aleatorizados³². Estos resultados respaldan la seguridad del empleo de SLF en pacientes diabéticos durante la implantación primaria de *stents* para un IAMCEST. Sin embargo, debe señalarse que la baja frecuencia de aparición de estos episodios puede impedir que este análisis

detecte posibles diferencias entre SLF y SC. A pesar del gran número de pacientes de los que se dispuso para este análisis combinado en comparación con los de cada ensayo individual, los resultados del presente análisis deben interpretarse con precaución. No sólo el número de pacientes diabéticos es relativamente pequeño, sino que este estudio constituye, además, un análisis de subgrupo *post hoc*. En el contexto de un análisis de subgrupo, la asignación aleatoria podría haber sido ineficaz. Serán necesarios estudios de la potencia estadística suficiente y con un seguimiento más prolongado para disponer de respuestas definitivas a las cuestiones de eficacia y seguridad de la implantación de SLF en pacientes diabéticos con IAMCEST. Por otra parte, es preciso señalar que el IAMCEST todavía es un uso de los SLF fuera de las indicaciones aprobadas. Los resultados de este metaanálisis son aplicables al

tipo de pacientes incluidos en los ensayos que se utilizaron. Sin embargo, la evidencia reciente obtenida en pacientes no incluidos en ensayos clínicos indica un efecto beneficioso similar de los SLF en el contexto del infarto agudo de miocardio^{33,34}.

CONCLUSIONES

En resumen, el uso de SLF en pacientes diabéticos a los que se trata con la implantación primaria de *stents* por un IAMCEST reduce la necesidad de nuevas intervenciones sin aumentar por ello la tasa de episodios relacionados con la trombosis, en comparación con los SC.

BIBLIOGRAFÍA

- Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006;27:779-88.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.
- Nordmann AJ, Bucher H, Hengstler P, Harr T, Young J. Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD005313.
- 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.
- Suryapranata H, Van't Hof AW, Hoorntje JC, De Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:2502-5.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;346:957-66.
- Maillard L, Hamon M, Khalife K, Steg PG, Beygui F, Guernonprez JL, et al. A comparison of systematic stenting and conventional balloon angioplasty during primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. STENTIM-2 Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1729-36.
- Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Perez-Vizcayno MJ, Mehilli J, et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:616-23.
- Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1030-9.
- Helsinki Area Acute Myocardial Infarction Treatment Re-Evaluation — Should the Patients Get a Drug-Eluting or Normal Stent (HAAMU-STENT) trial [citado 5 Mar 2007]. Disponible en: <http://wwwcardiosource.com/pops/trialSumasp?trialID=1492>
- Laarman GJ, Suttrop MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355:1105-13.
- Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, Campo G, Ferrari F, Barbieri D, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293:2109-17.
- Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrie D, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1093-104.
- Di Lorenzo E, Varricchio A, Lanzillo T, Sauro R, Cianciulli G, Manganelli F, et al. Paclitaxel and sirolimus stent implantation in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2005;112:U538.
- Menichelli M, Parma A, Pucci E, Fiorilli R, De Felice F, Nazzaro M, et al. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1924-30.
- Pittl U, Kaiser C, HP. B-LR, Hunziker P, Linka A, Osswald S, et al. Safety and efficacy of drug eluting stents versus bare metal stents in primary angioplasty of patients with acute ST-elevation myocardial infarction - a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2006;27:650.
- Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2706-13.
- Pasceri V, Patti G, Speciale G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;153:749-54.
- Klein L, Gheorghide M. Management of the patient with diabetes mellitus and myocardial infarction: clinical trials update. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 5A:S47-63.
- Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112:2175-83.
- Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:989-97.
- Jiménez-Quevedo P, Sabaté M, Angiolillo DJ, Alfonso F, Hernández-Antolín R, SanMartín M, et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J*. 2007;28:1946-52.
- Sterne JA, Bradburn M, Egger M. *Meta-analysis in Stata™*. En: Egger M, Smith GD, Altman D, editores. *Systematic reviews in health care*. London: Blackwell BMJ Books; 2001. p. 357.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-60.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-88.
- Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115:1051-8.
- Cubbon RM, Wheatcroft SB, Grant PJ, Gale CP, Barth JH, Sapsford RJ, et al. Temporal trends in mortality of patients with diabetes mellitus suffering acute myocardial infarction: a comparison of over 3000 patients between 1995 and 2003. *Eur Heart J*. 2007;28:540-5.
- Silva JA, Ramee SR, White CJ, Collins TJ, Jenkins JS, Nunez E, et al. Primary stenting in acute myocardial infarction: influence of diabetes mellitus in angiographic results and clinical outcome. *Am Heart J*. 1999;138:446-55.
- Stuckey TD, Stone GW, Cox DA, Tchong JE, Garcia E, Carroll J, et al. Impact of stenting and abciximab in patients with diabetes mellitus undergoing primary angioplasty in acute myocardial infarction (the CADILLAC trial). *Am J Cardiol*. 2005;95:1-7.

30. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med.* 2006;119:1056-61.
31. Kindermann M, Adam O, Werner N, Bohm M. Clinical Trial Updates and Hotline Sessions presented at the European Society of Cardiology Congress 2007:(FINESSE, CARESS, OASIS 5, PRAGUE-8, OPTIMIST, GRACE, STEEPLE, SCAAR, STRATEGY, DANAMI-2, ExTRACT-TIMI-25, ISAR-REACT 2, ACUITY, ALOFT, 3CPO, PROSPECT, EVEREST, COACH, BENEFIT, MERLIN-TIMI 36, SEARCH-MI, ADVANCE, WENBIT, EUROASPIRE I-III, ARISE, getABI, RIO). *Clin Res Cardiol.* 2007;96:767-86.
32. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2007;356:1020-9.
33. Planas-del Viejo AM, Pomar-Domingo F, Vilar-Herrero JV, Jacas-Osborn V, Nadal-Barangé M, Pérez-Fernández E. Resultados clínicos y angiográficos tardíos de stents liberadores de fármacos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:360-8.
34. Flores Ríos X, Marzoa Rivas R, Abugattás de Torres JP, Piñón Esteban P, Aldama López G, Salgado Fernández J, et al. Pronóstico a largo plazo del uso no aprobado de *stents* liberadores de paclitaxel. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:695-704.