

Artículo original

Influencia del sexo en los resultados clínicos de los *stents* liberadores de everolimus en comparación con los *stents* metálicos sin recubrimiento en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Perspectivas del ensayo EXAMINATION



Ander Regueiro^a, Diego Fernández-Rodríguez^a, Salvatore Brugaletta^a, Victoria Martín-Yuste^a, Monica Masotti^a, Xavier Freixa^a, Ángel Cequier^b, Andrés Íñiguez^c, Patrick W. Serruys^d y Manel Sabaté^{a,*}, en nombre de los investigadores del ensayo clínico EXAMINATION

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

^b Área de Enfermedades del Corazón, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^d Thoraxcenter, Department of Cardiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos

Historia del artículo:

Recibido el 12 de noviembre de 2013

Aceptado el 11 de abril de 2014

On-line el 29 de octubre de 2014

Palabras clave:

Sexo

Infarto de miocardio

Stent

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los *stents* liberadores de fármaco (farmacoactivos) de segunda generación, en comparación con los *stents* metálicos sin recubrimiento, reducen la tasa de eventos adversos cardíacos mayores de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El objetivo es evaluar la influencia del sexo del paciente en el resultado obtenido con los *stents* liberadores de everolimus en comparación con los *stents* metálicos sin recubrimiento en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST a los 2 años de seguimiento.

Métodos: Se llevó a cabo un subestudio del ensayo clínico EXAMINATION, en el que se aleatorizó a 1.498 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados con intervención coronaria percutánea al grupo de *stents* liberadores de everolimus o al de *stents* metálicos sin recubrimiento. El objetivo principal fue la combinación de muerte por cualquier causa, cualquier recurrencia de infarto agudo de miocardio y cualquier revascularización. Todos los objetivos se analizaron en función del sexo del paciente en el seguimiento realizado a los 2 años.

Resultados: De los 1.498 pacientes incluidos en el ensayo, 254 (17,0%) eran mujeres. Las mujeres eran de más edad y tenían mayor prevalencia de hipertensión arterial y menor prevalencia de tabaquismo que los varones. Respecto a los varones, el diámetro máximo del *stent* en las mujeres resultó menor. Tras realizar un análisis multivariable, el objetivo principal fue similar entre mujeres y varones (*hazard ratio* = 0,95; intervalo de confianza del 95%, 0,66-1,37), y en el análisis realizado sobre las mujeres, fue similar entre tratadas con *stents* metálicos sin recubrimiento y tratadas con *stents* liberadores de everolimus (*hazard ratio* = 2,48; intervalo de confianza del 95%, 0,95-6,46). Las mujeres presentaron una tasa de revascularización repetida menor que los varones (*hazard ratio* = 0,55; intervalo de confianza del 95%, 0,32-0,95), a pesar de sus peores características basales. Esta diferencia se explica por un mejor resultado del *stent* liberador de everolimus en las mujeres.

Conclusiones: Pese a tener características basales peores, las mujeres con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratadas con intervención coronaria percutánea obtuvieron resultados similares a los de los varones. El uso de *stents* liberadores de everolimus puede aportar un valor añadido en las mujeres, puesto que se demostró una reducción de la tasa de revascularización repetida en comparación con los varones.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Sex-related Impact on Clinical Outcome of Everolimus-eluting Versus Bare-metal Stents in ST-segment Myocardial Infarction. Insights From the EXAMINATION Trial

ABSTRACT

Introduction and objectives: The use of second-generation drug-eluting stents compared with bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction reduces the rate of major adverse cardiac events. We aimed to evaluate the impact of sex on the performance of everolimus-eluting stents vs bare-metal stents in ST-segment elevation myocardial infarction at 2-year follow-up.

Keywords:

Sex

Myocardial infarction

Stent

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, España.

Correo electrónico: masabate@clinic.ub.es (M. Sabaté).

Se incluye la lista completa de colaboradores en el [anexo](#).

Methods: This is a sub-study of the EXAMINATION trial that randomized 1498 patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention to everolimus-eluting or bare-metal stents. Primary end point was combined all-cause death, any recurrent myocardial infarction, and any revascularization. All end points were analyzed according to sex at 2-year follow-up.

Results: Of 1498 patients included in the trial, 254 (17.0%) were women. Women were older and had higher prevalence of hypertension and lower prevalence of smoking compared with men. In contrast with men, stent diameter was smaller in women. After multivariate analysis, the primary end point was similar between women and men (hazard ratio = 0.95; 95% confidence interval, 0.66-1.37), and among women, between those treated with bare-metal vs everolimus-eluting stents (hazard ratio = 2.48; 95% confidence interval, 0.95-6.46). Women showed a lower rate of repeat revascularization than men (hazard ratio = 0.55; 95% confidence interval, 0.32-0.95) despite worse baseline characteristics. This difference was driven by better performance of the everolimus-eluting stent in women.

Conclusions: Despite poorer baseline clinical characteristics, women with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention showed outcomes similar to men. The use of everolimus-eluting stents may represent an added value in women as it showed a reduced rate of repeated revascularization compared to men.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

ICP: intervención coronaria percutánea

SLE: *stent* liberador de everolimus

SLF: *stent* liberador de fármaco

SMSR: *stent* metálico sin recubrimiento

INTRODUCCIÓN

En Europa cada año mueren por cardiopatía isquémica más de un millón de mujeres. La mortalidad es mayor entre las mujeres que entre los varones¹. El sexo del paciente puede tener influencia independiente en los resultados de la intervención coronaria percutánea (ICP)², con una tasa de reestenosis similar o incluso menor en las mujeres a pesar de que los vasos sean más pequeños que en los varones³. Además, parece que las mujeres obtienen mayor beneficio médico con el tratamiento con *stents* liberadores de fármaco (farmacoactivos) (SLF)⁴, y más concretamente con los SLF de segunda generación⁵.

Los SLF, en comparación con los *stents* metálicos sin recubrimiento (SMSR), reducen la tasa de reestenosis y las revascularizaciones de la lesión diana en los pacientes con enfermedad coronaria crónica estable, incluidos pacientes de alto riesgo como los diabéticos⁶⁻⁹. En dos ensayos clínicos se ha comparado el uso de SLF de segunda generación con el de SMSR en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). En el ensayo clínico EXAMINATION (Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfarcTION), el uso de un *stent* liberador de everolimus (SLE) no redujo la tasa de los objetivos orientados al paciente (combinación de muerte por cualquier causa, cualquier recurrencia de infarto de miocardio y cualquier revascularización) en comparación con los SMSR; sin embargo, se observó una incidencia significativamente menor de revascularización repetida y de trombosis del *stent* en los pacientes con SLE, en comparación con los SMSR¹⁰ en el seguimiento a 2 años¹¹. En el ensayo COMFORTABLE AMI, hubo una reducción de la tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte cardiaca, reinfarcto del vaso diana y revascularización de la lesión diana a causa de isquemia) al cabo de 1 año con los *stents* liberadores de biolimus comparados con SMSR¹². La información existente sobre los resultados de los SLF de segunda generación en las mujeres con IAMCEST es escasa.

El objetivo del presente estudio es analizar la influencia del sexo del paciente en el resultado de los SLE frente a los SMSR en pacientes con IAMCEST tras 2 años de seguimiento.

MÉTODOS

Este es un subestudio del ensayo clínico EXAMINATION (NCT00828087), un estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado que incluyó a todos los pacientes consecutivamente¹⁰. El ensayo EXAMINATION aleatorizó en proporción 1:1 a un total de 1.498 pacientes con IAMCEST tratados con ICP a los grupos de SLE (Xience®, Abbott Vascular; Santa Clara, California, Estados Unidos) o SMSR (Multi-Link Vision®, Abbott Vascular). La metodología del ensayo clínico EXAMINATION se ha descrito con anterioridad¹³. De manera resumida, se consideró elegibles para el estudio a todos los pacientes con un IAMCEST que se presentaron en las primeras 48 h siguientes al inicio de los síntomas y se sometieron a ICP primaria.

Los criterios de exclusión fueron: lesiones que requerían un tamaño del *stent* < 2,25 o > 4 mm, IAMCEST causado por trombosis de *stent*, edad < 18 años, embarazo, pacientes con intolerancia conocida a ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina, cobalto-cromo u otros componentes de los *stents*. Se excluyó también a los pacientes en tratamiento crónico con anticoagulantes orales. La ICP se llevó a cabo según la práctica médica estándar. Se utilizó heparina no fraccionada, bivalirudina o inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa según el criterio del operador. Antes de la ICP, se administró a los pacientes una dosis de carga de ácido acetilsalicílico (≥ 250 mg) y clopidogrel (≥ 300 mg). Se prescribió ácido acetilsalicílico (≥ 100 mg/día) por tiempo indefinido y clopidogrel (75 mg/día) durante ≥ 1 año en ambos grupos.

Todos los centros participantes solicitaron y obtuvieron la aprobación de su correspondiente comité de ética para el protocolo y para el documento de consentimiento informado. El estudio se realizó cumpliendo lo establecido en la Declaración de Helsinki, BS EN ISO 14155 parte 1 y parte 2 y las regulaciones locales aplicables. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Objetivos del estudio

Los objetivos del estudio ya se han descrito¹³. De manera resumida, el objetivo principal es el orientado al paciente, la combinación de muerte por cualquier causa, cualquier recurrencia de infarto de miocardio y cualquier revascularización. Los objetivos

Tabla 1
Características demográficas y clínicas basales

	Mujeres (n = 254)				Varones (n = 1.244)				p
	Todas	SMSR (n = 137)	SLE (n = 117)	p	Todos	SMSR (n = 610)	SLE (n = 634)	p	
Edad (años)	67,93 ± 12,2	67,4 ± 12,3	68,6 ± 12,1	0,425	59,8 ± 12,0	59,4 ± 11,7	60,3 ± 12,3	0,155	< 0,001
IMC	27,0 ± 5,0	27,2 ± 5,3	26,7 ± 4,7	0,512	27,4 ± 3,5	27,3 ± 3,6	27,5 ± 3,5	0,451	0,096
Factores de riesgo coronario									
Fumadores	93 (36,6)	58 (42,3)	35 (29,9)	0,041	989 (79,5)	480 (78,7)	509 (80,4)	0,452	< 0,001
Diabetes mellitus	46 (18,1)	21 (15,3)	25 (21,4)	0,213	212 (17,1)	100 (16,4)	112 (17,7)	0,542	0,685
Hipertensión	158 (62,2)	92 (67,2)	66 (56,4)	0,078	567 (45,6)	286 (46,9)	281 (44,4)	0,378	< 0,001
Hipercolesterolemia	121 (47,6)	67 (48,9)	54 (46,2)	0,662	534 (43,0)	234 (38,4)	300 (47,4)	0,001	0,171
Antecedentes cardiovasculares									
Angina preinfarto	75 (29,5)	42 (30,7)	33 (28,2)	0,669	359 (28,9)	186 (30,6)	173 (27,3)	0,205	0,848
IAM previo	12 (4,7)	11 (8,0)	1 (0,9)	0,007	68 (5,5)	36 (5,9)	32 (5,1)	0,512	0,630
ICP previa	9 (3,5)	7 (5,1)	2 (1,7)	0,184	52 (4,2)	25 (4,1)	27 (4,3)	0,883	0,638
CABG previa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,184	10 (0,8)	7 (1,1)	3 (0,5)	0,184	0,151
Situación clínica				0,735				0,277	0,533
ICP primaria (< 12 h)	218 (85,8)	119 (86,9)	99 (84,9)		1.050 (84,5)	519 (85,2)	531 (83,8)		
ICP de rescate	12 (4,7)	5 (3,6)	7 (6,0)		86 (6,9)	42 (7,1)	43 (6,8)		
ICP después de TBL eficaz	5 (2,0)	2 (1,5)	3 (2,6)		29 (2,3)	9 (1,5)	20 (3,2)		
Consulta tardía (> 12-< 48 h)	19 (7,5)	11 (8,0)	8 (6,8)		78 (6,3)	38 (6,2)	40 (6,3)		
Estado clínico al ingreso				0,244				0,744	0,071
Killip I	229 (90,2)	117 (86,0)	102 (87,9)		1.118 (90,1)	551 (90,6)	567 (89,6)		
Killip II	20 (7,9)	10 (7,4)	10 (8,6)		95 (7,7)	46 (7,6)	49 (7,7)		
Killip III	8 (3,1)	7 (5,1)	1 (0,9)		15 (1,2)	6 (1,0)	9 (1,4)		
Killip IV	5 (2,0)	2 (1,5)	3 (2,6)		13 (1,0)	5 (0,8)	8 (1,3)		
Enfermedad multivaso	31 (12,2)	15 (10,9)	16 (13,7)	0,508	157 (12,6)	73 (12,0)	84 (13,2)	0,496	0,855
Fracción de eyección (%)	50,9 ± 11,3	50,5 ± 11,4	51,4 ± 11,3	0,600	51,1 ± 10,3	51,1 ± 9,3	51,1 ± 11,4	0,948	0,868

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; IMC: índice de masa corporal; SLE: stents liberadores de everolimus; SMSR: stent metálico sin recubrimiento; TBL: trombolisis.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

secundarios incluyeron el objetivo combinado orientado al dispositivo, la combinación de muerte cardíaca, infarto de miocardio del vaso diana y revascularización de la lesión diana; la mortalidad por cualquier causa y la cardíaca; la recurrencia de infarto de miocardio (definición ampliada de la Organización Mundial de la Salud)¹⁴; la revascularización de la lesión diana; la revascularización del vaso diana; la trombosis de stent (según las definiciones del *Academic*

Research Consortium)¹⁵; el éxito del dispositivo y de la intervención, y las hemorragias mayores y menores. Todos los eventos clínicos los validó un comité independiente de valoración de eventos clínicos (Cardialysis, Rotterdam, Países Bajos) según las definiciones del *Academic Research Consortium*¹⁵. Para los fines de este subestudio, todos los objetivos se analizaron según el sexo del paciente (grupo de mujeres y grupo de varones).

Tabla 2
Características de la intervención, biomarcadores y tratamiento antiagregante plaquetario en el seguimiento a 1 año

	Mujeres (n = 254)				Varones (n = 1.244)				p
	Todas	SMSR (n = 137)	SLE (n = 117)	p	Todos	SMSR (n = 610)	SLE (n = 634)	p	
Trombectomía manual	150 (59,1)	73 (53,3)	77 (65,8)	0,043	826 (66,4)	408 (66,9)	418 (65,9)	0,722	0,025
Diámetro máximo del stent (mm)	3,07 ± 0,42	3,10 ± 0,41	3,00 ± 0,43	0,273	3,23 ± 0,45	3,20 ± 0,50	3,30 ± 0,40	0,161	< 0,001
Resolución > 70% del segmento ST tras ICP	144 (64,6)	84 (68,3)	60 (60,0)	0,198	708 (62,7)	354 (64,2)	354 (61,2)	0,297	0,598
cTnI (ng/ml)									
Antes de la intervención	9,97 ± 32,03	6,42 ± 14,50	14,27 ± 44,70	0,096	10,00 ± 36,67	9,08 ± 29,58	10,87 ± 42,34	0,463	0,990
Máximo	47,18 ± 88,13	45,10 ± 74,20	49,00 ± 99,30	0,756	58,95 ± 101,34	63,60 ± 108,20	53,90 ± 93,10	0,139	0,130
Pauta de tratamiento antiagregante plaquetario									
Inhibidor de GPIIb/IIIa	114 (44,9)	60 (43,8)	54 (46,2)	0,706	671 (53,9)	325 (53,3)	346 (54,6)	0,647	0,008
Al año									
AAS	212 (85,4)	116 (84,7)	96 (82,1)	0,599	1.107 (90,6)	545 (89,3)	562 (88,6)	0,943	0,016
Clopidogrel	205 (85,4)	107 (78,1)	98 (83,8)	0,933	1.061 (90,2)	497 (81,5)	564 (89,9)	0,578	0,028

AAS: ácido acetilsalicílico; cTnI: troponina I cardíaca; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; ICP: intervención coronaria percutánea; SLE: stents liberadores de everolimus; SMSR: stent metálico sin recubrimiento.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Tabla 3

Resumen de los objetivos de valoración del estudio a los 2 años de seguimiento, con estratificación según el sexo

	Mujeres (n=254)				Varones (n=1.244)				p
	Todas	SMSR (n=137)	SLE (n=117)	p	Todos	SMSR (n=610)	SLE (n=634)	p	
<i>Objetivo principal (muerte/IM/cualquier revascularización)</i>	40 (15,7)	28 (20,4)	12 (10,3)	0,026	197 (15,8)	101 (16,6)	96 (15,1)	0,494	0,972
Muerte (cualquier causa)	23 (9,1)	15 (10,9)	8 (6,8)	0,255	46 (3,7)	22 (3,6)	24 (3,8)	0,867	< 0,001
Infarto de miocardio	4 (1,6)	3 (2,2)	1 (0,9)	0,627	18 (1,4)	9 (1,5)	9 (1,4)	0,934	0,497
Cualquier revascularización	18 (7,1)	14 (10,2)	4 (3,4)	0,035	150 (12,1)	81 (13,3)	69 (10,9)	0,195	0,022
<i>Objetivo orientado al dispositivo (muerte cardiaca/IM del VD/revascularización por clínica)</i>	25 (9,8)	17 (12,4)	8 (6,8)	0,137	119 (9,6)	64 (10,5)	52 (8,2)	0,165	0,797
Revascularización de lesión diana	8 (3,1)	7 (5,1)	1 (0,9)	0,053	56 (4,5)	34 (5,6)	17 (2,7)	0,010	0,332
Revascularización del VD	10 (3,9)	8 (5,8)	2 (1,7)	0,092	85 (6,8)	47 (7,7)	29 (4,6)	0,021	0,084
Revascularización de vaso no diana	11 (4,3)	9 (6,6)	2 (1,7)	0,058	87 (7,0)	43 (7,0)	44 (6,9)	0,940	0,118
Trombosis de stent definitiva/probable	3 (1,2)	3 (2,2)	0 (0,0)	0,107	25 (2,0)	17 (2,8)	10 (1,6)	0,143	0,374
Hemorragia mayor	4 (1,6)	3 (2,2)	1 (0,9)	0,394	16 (1,3)	8 (1,3)	8 (1,3)	0,938	0,715
Hemorragia menor	14 (5,5)	9 (6,6)	5 (4,3)	0,424	43 (3,5)	22 (3,6)	21 (3,3)	0,776	0,119

IM: infarto de miocardio; SLE: stents liberadores de everolimus; SMSR: stent metálico sin recubrimiento; VD: vaso diana.

Los datos expresan n (%).

Análisis estadístico

La cohorte de estudio se estratificó según el sexo (mujeres o varones). El análisis por grupos de sexo se había especificado a priori en el ensayo clínico EXAMINATION¹⁰. Para las variables continuas, se examinó la normalidad de la distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución normal se expresan en forma de media \pm desviación estándar y las de distribución no normal, como mediana [intervalo intercuartílico]. Las variables discretas se expresan en número (porcentaje). Las características basales de cada sexo se compararon con la prueba de la t de Student para las variables continuas y la prueba de la χ^2 para las variables discretas. Se elaboraron curvas de supervivencia comparativas de los cuatro grupos (SLE, varones; SMSR, varones; SLE, mujeres; SMSR, mujeres) para la evaluación del objetivo principal con los métodos de Kaplan-Meier, y se compararon mediante *log rank test*.

Para evaluar la posible asociación entre el sexo y los objetivos, se realizaron análisis de regresión de Cox de riesgos proporcionales. Se llevó a cabo un análisis exploratorio univariable entre el sexo y las variables de tratamiento. Las covariables para las que había una justificación clínica o un valor de $p < 0,10$ se incluyeron en los modelos de Cox, y se incluyó también en el modelo un término de interacción entre tratamiento y sexo. Si el valor de p para el término de interacción era $< 0,05$, se consideraba que había una modificación del efecto. Se observó una interacción significativa entre el grupo de tratamiento y el sexo en los siguientes objetivos: a) mortalidad por cualquier causa; b) cualquier revascularización; c) revascularización de la lesión diana, y d) revascularización del vaso diana. Se realizaron análisis de regresión de Cox para cada uno de los objetivos. El modelo de Cox se eligió según el criterio de información de Akaike. El supuesto de riesgos proporcionales para el modelo de Cox se evaluó visualmente con un gráfico Log-Log para asegurar el paralelismo. Los modelos de Cox finales para cada objetivo con una medida del criterio de información de Akaike, el estadístico C y los valores de p para el término de interacción se presentan en el material suplementario.

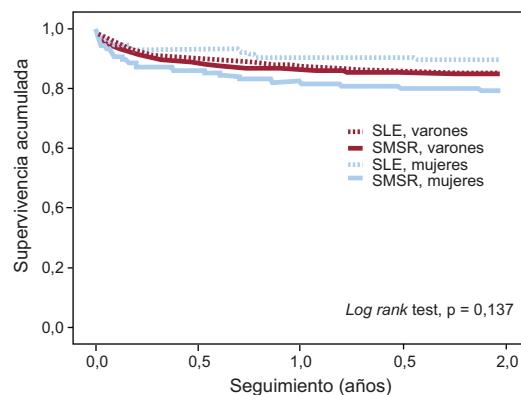
Los resultados se presentaron en forma de razones de riesgos (HR), junto con los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se evaluó la potencia estadística para detectar diferencias entre los grupos de estudio con un error de tipo I bilateral $\alpha = 0,05$. Todos los valores de p fueron bilaterales, con un nivel de significación estadística de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con la versión 2.1 del programa estadístico R (R Development Core Team).

RESULTADOS

Características basales demográficas, clínicas y de la intervención

De los 1.498 pacientes incluidos en la asignación aleatoria del ensayo, un total de 254 (17,0%) mujeres fueron tratadas con un SMSR (n = 137; 53,9%) o un SLE (n = 117; 46,1%). Los 1.244 pacientes varones fueron tratados con un SMSR (n = 610; 49,0%) o un SLE (n = 634; 51,0%). Las características demográficas y clínicas basales de todos los pacientes se presentan en la [tabla 1](#). Las mujeres eran de más edad, eran fumadoras en menor número y tenían mayor prevalencia de hipertensión arterial que los varones. Entre las mujeres, las asignadas a SMSR tenían mayores prevalencias de infarto de miocardio previo y de tabaquismo.

En comparación con los varones, en las mujeres se utilizaron menos trombectomía manual e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. En las mujeres asignadas a SLE se usó más la trombectomía manual que en las asignadas a SMSR. En general, los stents implantados a



Pacientes en riesgo	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0
SLE, varones	634	574	555	545	538
SMSR, varones	610	540	528	519	509
SLE, mujeres	117	109	106	106	105
SMSR, mujeres	137	118	112	110	109

Figura 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el objetivo clínico combinado de muerte, infarto agudo de miocardio o cualquier revascularización, según tratamiento y sexo. SLE: stents liberadores de everolimus; SMSR: stent metálico sin recubrimiento.

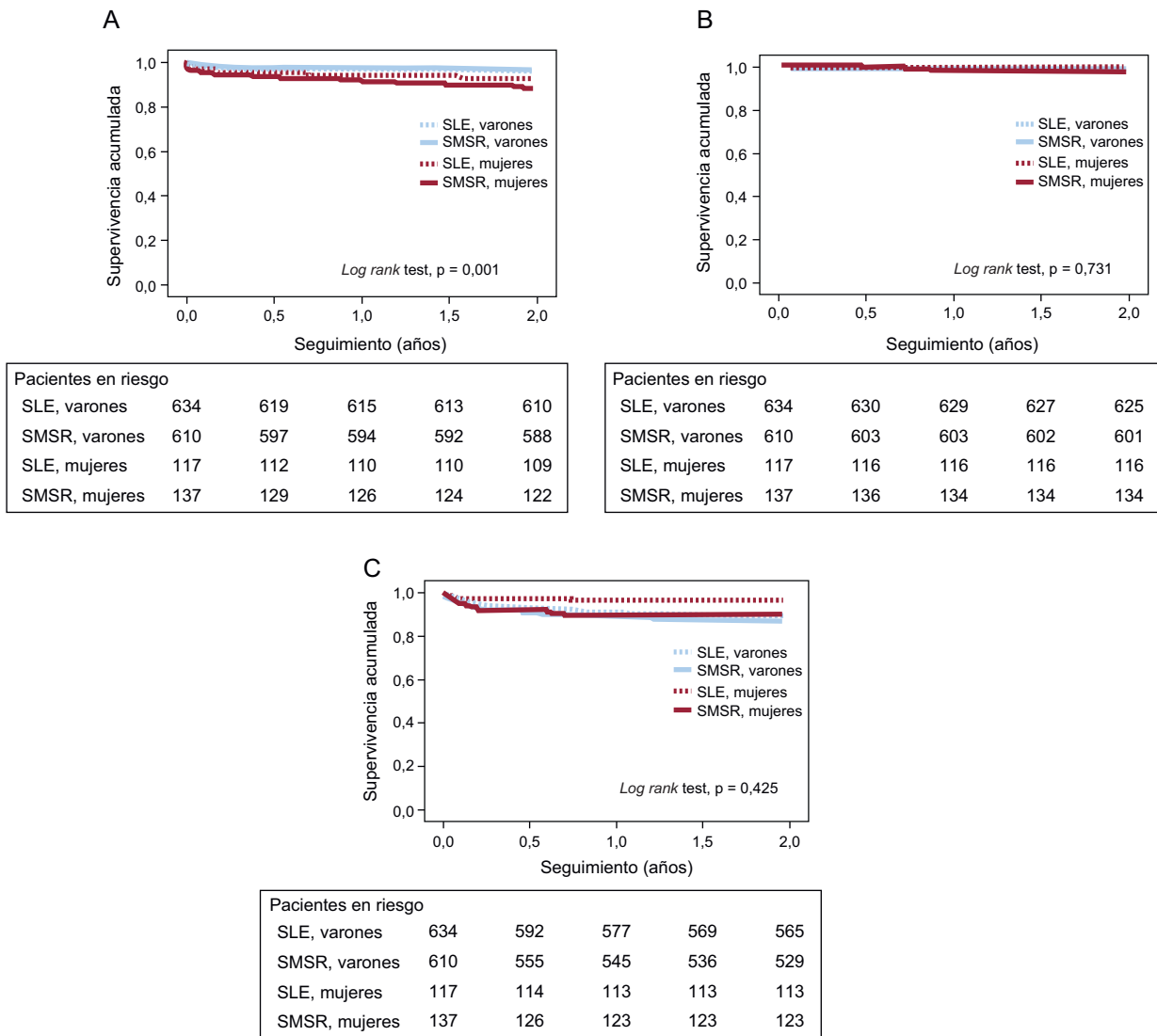


Figura 2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el objetivo orientado al dispositivo. A: muerte. B: infarto de miocardio. C: cualquier revascularización. SLE: *stents* liberadores de everolimus; SMSR: *stent* metálico sin recubrimiento.

las mujeres eran de menor tamaño que los utilizados en los varones (tabla 2).

La adherencia al tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble a 1 año fue menor en las mujeres que en los varones (tabla 2).

Resultados clínicos

Varones frente a mujeres

Los resultados clínicos comparativos entre mujeres y varones se presentan en la tabla 3. Después de 2 años de seguimiento, tanto el objetivo principal orientado al paciente (figura 1) como el orientado al dispositivo (figura 2) fueron similares entre mujeres y varones.

Se observó una mortalidad significativamente mayor en las mujeres que en los varones. Tras el análisis multivariable, esta diferencia deja de ser significativa (HR = 1,4; IC95%, 0,75-2,72).

Las mujeres presentaron una tasa de revascularización repetida menor que la de los varones, incluso después de introducir un ajuste respecto a posibles factores de confusión (HR = 0,55; IC95%, 0,31-0,95). La potencia estadística para detectar diferencias en la

tasa de revascularización repetida, entre el 12,1% de los varones y el 7,1% de las mujeres, fue del 73,3%.

No se observaron diferencias entre mujeres y varones en la trombosis de *stent* definitiva/probable. Las tasas de hemorragias mayores y menores fueron similares entre ambos grupos.

Stent liberador de everolimus frente a stent metálico sin recubrimiento en las mujeres

Los resultados clínicos comparativos de los SLE frente a los SMSR en las mujeres se presentan en la tabla 4. El objetivo principal fue significativamente mayor en las mujeres tratadas con SMSR que en las tratadas con SLE (HR = 2,1; IC95%, 1,07-4,12). Tras el análisis multivariable, esta diferencia deja de ser significativa (HR = 2,49; IC95%, 0,95-6,46). La potencia estadística —con un error de tipo I bilateral $\alpha = 0,05$ para la detección de una reducción en la tasa de la variable de valoración principal en las mujeres, entre el 20,4% del grupo de SMSR y el 10,3% del grupo de SLE— fue del 59,9%. Asumiendo el mismo nivel de error de tipo I bilateral, la potencia estadística fue del 20,1, el 12,0 y el 56,1%, respectivamente, para detectar una reducción de la tasa de mortalidad entre el 10,9% del grupo de SMSR y el 6,8% del grupo de SLE, una reducción del infarto

Tabla 4Resumen de los modelos de riesgos proporcionales de Cox (*stent* metálico sin recubrimiento comparado con *stent* liberador de everolimus por sexos) a los 2 años de seguimiento

	HR bruta (IC95%)	p	HR ajustada (IC95%)	p
Mujeres				
<i>Objetivo principal (muerte/IM/cualquier revascularización)</i>	2,10 (1,07-4,12)	0,032	2,48 (0,95-6,46)	0,063
Muerte (todas las causas)	1,63 (0,69-3,83)	0,266	1,27 (0,21-7,21)	0,805
Infarto de miocardio	2,56 (0,26-24,60)	0,416	2,37 (0,25-22,90)	0,455
Cualquier revascularización	3,07 (1,01-9,34)	0,048	2,93 (0,94-9,17)	0,065
<i>Objetivo orientado al dispositivo (muerte cardiaca/IM del VD/ revascularización por clínica)</i>	1,85 (0,80-4,30)	0,151	2,27 (0,60-8,55)	0,227
Revascularización de lesión diana	4,30 (0,50-36,84)	0,183	4,17 (0,48-36,12)	0,194
Revascularización del VD	2,57 (0,52-12,74)	0,247	2,56 (0,51-12,53)	0,256
Revascularización de vaso no diana	3,93 (0,85-18,20)	0,080	4,62 (0,99-21,62)	0,052
Varones				
<i>Objetivo principal (muerte/IM/cualquier revascularización)</i>	1,11 (0,84-1,47)	0,464	1,14 (0,83-1,58)	0,405
Muerte (todas las causas)	0,95 (0,53-1,70)	0,864	1,59 (0,43-5,92)	0,484
Infarto de miocardio	1,04 (0,41-2,62)	0,930	1,30 (0,47-3,59)	0,612
Cualquier revascularización	1,24 (0,90-1,71)	0,183	1,20 (0,83-1,70)	0,283
<i>Objetivo orientado al dispositivo (muerte cardiaca/IM del VD/ revascularización por clínica)</i>	1,31 (0,91-1,88)	0,153	1,61 (0,99-2,58)	0,051
Revascularización de lesión diana	2,21 (1,18-3,80)	0,011	2,02 (1,07-3,79)	0,029
Revascularización del VD	1,73 (1,09-2,74)	0,021	1,70 (1,07-2,71)	0,025
Revascularización de vaso no diana	1,01 (0,67-1,55)	0,944	0,94 (0,61-1,45)	0,781

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio; VD: vaso diana.

de miocardio entre el 2,2% del grupo de SMSR y el 0,9% del grupo de SLE, y una reducción de cualquier revascularización entre el 10,2% del grupo de SMSR y el 3,4% del grupo de SLE.

Las mujeres tratadas con SLE presentaron una tasa de revascularización repetida menor que las tratadas con SMSR. Esta asociación no alcanza la significación estadística después de introducir un ajuste por factores de confusión (HR = 2,93; IC95%, 0,94-9,17). Las mujeres tratadas con SLE presentaron tendencia a menor riesgo de trombosis de *stent* definitiva o probable que las tratadas con SMSR (el 2,2 frente al 0,0%; p = 0,107). Todos los eventos fueron numéricamente superiores en el grupo de SMSR, sin alcanzar la significación estadística.

DISCUSIÓN

Los resultados principales de este estudio pueden resumirse así: a) no se observaron diferencias en la variable de valoración principal entre varones y mujeres ni entre mujeres tratadas con SLE y tratadas con SMSR; b) las mujeres con IAMCEST presentaron una mortalidad a largo plazo superior a la de los varones; sin embargo, después de aplicar ajustes multivariados, esta diferencia dejó de ser significativa, y c) las mujeres presentaron menor riesgo de nueva revascularización tras un IAMCEST que los varones.

Aunque las mujeres con IAMCEST presentaron mayor mortalidad que los varones a los 2 años de seguimiento, tras un ajuste respecto a las diferencias en el perfil clínico y en el tratamiento, el sexo del paciente dejó de ser un factor independiente de riesgo de muerte después de un IAMCEST. Estos resultados concuerdan con los de varios estudios que describen diferencias asociadas al sexo en el perfil clínico, el tratamiento y los resultados en los pacientes con IAMCEST¹⁶⁻¹⁹. Las diferencias de edad, tratamiento y comorbilidades pueden explicar en parte estas observaciones²⁰⁻²². Además, se ha demostrado que a las mujeres con IAMCEST se las trata menos frecuentemente mediante ICP primaria, debido al retraso en el diagnóstico como consecuencia de la presencia de síntomas atípicos²³.

El menor uso en mujeres que en varones de tratamientos eficaces se ha asociado a peor pronóstico. En este estudio, fue menos frecuente el uso de trombectomía manual e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en las mujeres que en los varones. A pesar de la diferencia previa, la resolución del segmento ST tras la intervención fue similar en ambos grupos.

En el presente estudio, las mujeres presentaron una tasa de revascularización repetida menor que la de los varones. La diferencia se debía principalmente a una tasa de revascularización repetida menor en las mujeres tratadas con SLE. La revascularización de la lesión diana mostró una tendencia a valores inferiores, sin alcanzar significación estadística. Las mujeres tratadas con SLE tuvieron la tasa de revascularización más baja de todos los grupos. Las mujeres y los varones asignados a SMSR tuvieron tasas de revascularización similares. Se ha apuntado que las mujeres tienen mayor riesgo de deterioro luminal en respuesta a la formación de neointima debido a que el tamaño de los vasos es menor que en los varones⁴. El hecho de que las mujeres presenten menor riesgo de reestenosis a pesar de unas características basales más desfavorables se ha denominado «paradoja del sexo»^{2,24-26}. En un estudio reciente se ha evaluado la influencia del sexo en los resultados de los SLF de primera generación, y se ha observado una reducción de la tasa de nueva revascularización en mujeres, en comparación con los varones, tras el uso de *stents* liberadores de paclitaxel²⁷ y *stents* liberadores de sirolimus²⁸. Lansky et al²⁹ evaluaron el papel del sexo del paciente en la eficacia de los SLE en comparación con los *stents* liberadores de paclitaxel, en un análisis *post-hoc*. Tras 1 año de seguimiento, las mujeres tratadas con SLE presentaron una tasa de nueva revascularización significativamente inferior a la de las tratadas con *stents* liberadores de paclitaxel²⁹. Nakatani et al²⁶ demostraron que el sexo femenino se asocia de manera independiente a menor obstrucción por neointima y menor estenosis transversal máxima en los pacientes tratados con *stents* liberadores de zotarolimus. Por el contrario, las mujeres tratadas con SMSR presentaron mayor obstrucción por neointima que los varones, aunque esta observación dejaba de ser significativa tras introducir un ajuste respecto a las características basales, lo cual

indica ausencia de diferencias en función del sexo por lo que respecta a la hiperplasia de neointima tras implante de un SMSR²⁶. La razón de esta paradoja no se ha esclarecido por completo. Se ha propuesto la interacción entre diabetes mellitus y sexo del paciente como posible causa³. Sin embargo, las mujeres y los varones de este estudio presentaron similares prevalencias de diabetes mellitus. Se observó también una tasa inferior, que casi alcanzaba significación estadística, de las revascularizaciones de vasos distintos del vaso diana en los SLE en comparación con los SMSR en las mujeres, lo que podría haberse debido al diseño del estudio: la asignación del tratamiento no se realizó con un diseño ciego para los operadores, y podría haberse seguido una estrategia diferente en el tratamiento de las lesiones distintas de la lesión culpable.

La composición de la placa puede desempeñar un papel en las diferencias observadas en los resultados. Un estudio reciente ha confirmado una diferencia específica según el sexo en la extensión y la composición de las placas coronarias. Ruiz-García et al³⁰ realizaron estudios de imagen de las características *in vivo* y la composición de las lesiones no culpables no tratadas, con ecografía intravascular de escala de grises y de radiofrecuencia, en pacientes con síndromes coronarios agudos. Las mujeres de menos de 65 años de edad presentaron una cifra inferior de lesiones no culpables, fibroateromas y longitud total de la lesión, en comparación con los varones. Se observó rotura de placa con mayor frecuencia en los varones que en las mujeres³⁰. Las diferencias asociadas al sexo en cuanto a las características de las placas desaparecían con la edad. En estudios no controlados, el sesgo de consulta podría explicar la menor tasa de revascularizaciones de las mujeres en comparación con los varones³¹.

Tras la preocupación inicial generada respecto al uso de SLF en pacientes con IAMCEST, en varios ensayos se ha descrito la seguridad y la eficacia de los SLF en el IAMCEST, con similares tasas de muerte, reinfarto y trombosis de *stent*, y una reducción de las reestenosis angiográficas y clínicas, con máximo beneficio observado en los pacientes con riesgo elevado de reestenosis con los SMSR^{10,12,32}. Los resultados del presente estudio son tranquilizadores y confirman que no hay problemas de seguridad asociados al sexo del paciente tras el uso de SLE en mujeres con IAMCEST.

Limitaciones

Los resultados del estudio se basan en el análisis de un ensayo con resultado negativo y se debe interpretarlos como generadores de hipótesis. Además, la revascularización se decidió por motivos clínicos, lo que podría haber llevado a un menor uso en las mujeres debido a una menor solicitud de nuevos cateterismos, y no por menos reestenosis. Por otra parte, debido a la elevada tasa de error de tipo II (el 40,1% para el objetivo principal, el 79,9% para muerte, el 88% para el infarto de miocardio y el 43,9% para cualquier revascularización), estos resultados deben interpretarse con precaución.

El menor uso de la tromboectomía manual en las mujeres debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados. Por último, en este estudio no se evaluó el estado menopáusico. Sin embargo, teniendo en cuenta la edad de las mujeres incluidas en el ensayo clínico EXAMINATION, es probable que la mayoría de las participantes fueran posmenopáusicas.

CONCLUSIONES

A pesar de sus peores características basales, las mujeres con IAMCEST tratadas con ICP presentaron similares resultados que los varones, con una tasa inferior de nueva revascularización.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2014.04.023](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2014.04.023).

ANEXO. COLABORADORES DEL ENSAYO EXAMINATION

Antonio Serra, Hospital Universitario de Sant Pau, Barcelona, España; Rosana Hernández-Antolín, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, España; Vicente Mainar, Hospital General de Alicante, Alicante, España; Marco Valgimigli, University Hospital Ferrara, Ferrara, Italia; Maurizio Tespili, University Hospital Bolognini Seriate, Bérgamo, Italia; Pieter den Heijer, Amphia Ziekenhuis, Breda, Países Bajos; Armando Bethencourt, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España; Nicolás Vázquez, Hospital A Coruña, A Coruña, España; Bianca Backx y Gerrit-Anne van Es, Cardialysis, Rotterdam, Países Bajos.

BIBLIOGRAFÍA

- Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RJ. Sex differences in mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91:1861–71.
- Alfonso F, Hernández R, Bañuelos C, Fernández-Ortiz A, Escaned J, Sabaté M, et al. Initial results and long-term clinical and angiographic outcome of coronary stenting in women. *Am J Cardiol*. 2000;86:1380–3.
- Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H, Dibra A, Schühlen H, Dirschingler J, et al. Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J*. 2003;24:1523–30.
- Kornowski R, Vaknin-Assa H, Assali A, Lev El, Porter A, Battler A, et al. A comparative analysis of major clinical outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in male vs. female patients. *EuroIntervention*. 2012;7:1051–9.
- Stefanini GG, Baber U, Windecker S, Morice MC, Sartori S, Leon MB, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. *Lancet*. 2013;382:1879–88.
- Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gómez-Hospital JA, Alfonso F, Hernández-Antolín R, et al; DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent vs. standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112:2175–83.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002;346:1773–80.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350:221–31.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents vs. standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349:1315–23.
- Sabaté M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernández-Antolín R, Mainar V, et al. Everolimus-eluting stent vs. bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1482–90.
- Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernández-Antolín R, et al. The EXAMINATION trial (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction): 2-year results from a multi-center randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:64–71.
- Räber L, Kelbæk H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tüller D, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: The COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;308:777–87.
- Sabaté M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernández-Antolín R, Mainar V, et al. Rationale and design of the EXAMINATION trial: a randomised comparison between everolimus-eluting stents and cobalt-chromium bare-metal stents in ST-elevation myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2011;7:977–84.
- Vranckx P, Cutlip DE, Mehran R, Kint PP, Silber S, Windecker S, et al. Myocardial infarction adjudication in contemporary all-comer stent trials: balancing sensitivity and specificity. Addendum to the historical MI definitions used in stent studies. *EuroIntervention*. 2010;5:871–4.
- 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.

16. Skelding KA, Boga G, Sartorius J, Wood GC, Berger PB, Mascarenhas VH, et al. Frequency of coronary angiography and revascularization among men and women with myocardial infarction and their relationship to mortality at one year: an analysis of the Geisinger myocardial infarction cohort. *J Interv Cardiol.* 2013;26:14–21.
17. Pain TE, Jones DA, Rathod KS, Gallagher SM, Knight CJ, Mathur A, et al. Influence of female sex on long-term mortality after acute coronary syndromes treated by percutaneous coronary intervention: a cohort study of 7304 patients. *Coron Artery Dis.* 2013;24:183–90.
18. Nazzari C, Alfonso FT. Las mujeres jóvenes en Chile tienen elevado riesgo de muerte intrahospitalaria por infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:104–9.
19. De Luca G, Verdoia M, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbæk H, Schaliq M, et al. Gender-related differences in outcome after BMS or DES implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: Insights from the DESERT cooperation. *Atherosclerosis.* 2013;230:12–6.
20. Nauta ST, Deckers JW, Van Domburg RT, Akkerhuis KM. Gender-related trends in mortality in hospitalized men and women after myocardial infarction between 1985 and 2008: equal benefit for women and men. *Circulation.* 2012;126:2184–9.
21. Berger JS, Elliot L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA.* 2009;302:874–82.
22. Vidal-Pérez R, Otero-Raviña F, Gómez Vázquez JL, Santos Rodríguez JA, De Frutos De Marcos C, González-Juanatey JR. Cardiopatía isquémica en la mujer. Datos del estudio CIBAR. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:1056–8.
23. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2007;115:833–9.
24. Alfonso F, Tayebjee MH, Lip GYH. Restenosis after coronary stenting: the 'gender paradox'. *Eur Heart J.* 2003;24:2239.
25. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation.* 1998;98:1279–85.
26. Nakatani D, Ako J, Tremmel JA, Waseda K, Otake H, Koo BK, et al. Sex differences in neointimal hyperplasia following endeavor zotarolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol.* 2011;108:912–7.
27. Okura H, Nakamura M, Kotani J, Kozuma K; Taxus Japan Postmarket Surveillance Study Taxus-Pms Investigators. Gender-specific outcome after paclitaxel-eluting stent implantation in Japanese patients with coronary artery disease; sub-analysis of the Japan TAXUS Express2 post-marketing survey. *Circ J.* 2013;77:1430–5.
28. Solinas E, Nikolsky E, Lansky AJ, Kirtane AJ, Morice MC, Popma JJ, et al. Gender-specific outcomes after sirolimus-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2111–6.
29. Lansky AJ, Ng VG, Mutlu H, Cristea E, Guiran JB, Midei M, et al. Gender-based evaluation of the XIENCE V™ everolimus-eluting coronary stent system: clinical and angiographic results from the SPIRIT III randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74:719–27.
30. Ruiz-García J, Lerman A, Weisz G, Maehara A, Mintz GS, Fahy M, et al. Age- and gender-related changes in plaque composition in patients with acute coronary syndrome: the PROSPECT study. *EuroIntervention.* 2012;8:929–38.
31. Anand SS, Xie CC, Mehta S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, et al. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1845–51.
32. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;360:1946–59.