

## INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Tromboaspiración en pacientes con carga de trombo elevada en el ensayo TOTAL



Sanjit S. Jolly, MD, MSc,<sup>a</sup> John A. Cairns, MD,<sup>b</sup> Shahar Lavi, MD,<sup>c</sup> Warren J. Cantor, MD,<sup>d</sup> Ivo Bernat, MD, PhD,<sup>e</sup> Asim N. Cheema, MD, PhD,<sup>f</sup> Raul Moreno, MD, PhD,<sup>g</sup> Sasko Kedev, MD, PhD,<sup>h</sup> Goran Stankovic, MD,<sup>i</sup> Sunil V. Rao, MD,<sup>j</sup> Brandi Meeks, MSc,<sup>a</sup> Saqib Chowdhary, MD, PhD,<sup>k</sup> Peggy Gao, MSc,<sup>a</sup> Matthew Sibbald, MD, PhD,<sup>a</sup> James L. Velianou, MD,<sup>a</sup> Shamir R. Mehta, MD, MSc,<sup>a</sup> Michael Tsang, MD, MSc,<sup>a</sup> Tej Sheth, MD,<sup>a</sup> Vladimír Džavík, MD,<sup>l</sup> por los investigadores del ensayo TOTAL

### RESUMEN

**ANTECEDENTES** El empleo sistemático de la tromboaspiración en pacientes a los que se practica una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria por un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) no mejora los resultados clínicos. Sin embargo, continúa sin estar claro el posible beneficio aportado en los pacientes con una carga de trombo elevada, en los que hay un fundamento biológico para prever un beneficio superior.

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue evaluar el beneficio aportado por la tromboaspiración en pacientes con IAMCEST y una carga de trombo elevada.

**MÉTODOS** El estudio TOTAL (*Thrombectomy with PCI vs. PCI Alone in patients with STEMI*) fue un ensayo aleatorizado en el que se comparó la trombectomía manual sistemática con la ICP sola en pacientes con IAMCEST (n = 10.732). La carga de trombo elevada (grado de trombo  $\geq 3$  de *Thrombolysis In Myocardial Infarction*) fue un criterio pre-especificado para definir un subgrupo.

**RESULTADOS** La variable de valoración principal formada por la muerte de causa cardiovascular (CV), el IM, el shock cardiogénico y la insuficiencia cardíaca no mostró diferencias a 1 año con la tromboaspiración en los pacientes con una carga de trombo elevada (8,1% frente a 8,3% con la tromboaspiración; *hazard ratio* [HR]: 0,97, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,84 a 1,13) ni en los pacientes con una carga de trombo baja (6,0% frente a 5,0% con la tromboaspiración; HR: 1,22; IC del 95%: 0,73 a 2,05; p para la interacción = 0,41). Sin embargo, en los pacientes con una carga de trombo elevada, los ictus a 30 días fueron más frecuentes con la tromboaspiración (31 [0,7%] con la tromboaspiración frente a 16 [0,4%] con la ICP sola, HR: 1,90; IC del 95%: 1,04 a 3,48). En el grupo de carga de trombo elevada, la tromboaspiración no mejoró de manera significativa la mortalidad CV a los 30 días (HR: 0,78; IC del 95%: 0,61 a 1,01; p = 0,06) ni a 1 año (HR: 0,88; IC del 95%: 0,72 a 1,09, p = 0,25). Con independencia del tratamiento asignado, la carga de trombo elevada fue un factor predictivo independiente para la mortalidad (HR: 1,78; IC del 95%: 1,05 a 3,01).

**CONCLUSIONES** En los pacientes con una carga de trombo elevada, el empleo sistemático de la tromboaspiración no mejoró los resultados a 1 año y se asoció a un aumento de la tasa de ictus. La carga de trombo elevada continúa siendo un factor predictivo importante de los resultados en el IAMCEST. (*A Trial of routine aspiration Thrombectomy with PCI vs. PCI Alone in patients with STEMI* [TOTAL]; NCT01149044) (J Am Coll Cardiol 2018;72:1589-96)  
© 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



<sup>a</sup>Department of Medicine, Division of Cardiology, McMaster University and Population Health Research Institute, Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canadá; <sup>b</sup>Department of Medicine, Division of Cardiology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá; <sup>c</sup>Department of Medicine, Division of Cardiology, Western University, London Health Sciences Centre, London, Ontario, Canadá; <sup>d</sup>Department of Medicine, Division of Cardiology, Southlake Regional Health Center;

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS****CV** = cardiovascular**HR** = hazard ratio**ICP** = intervención coronaria percutánea**IAMCEST** = infarto de miocardio con elevación del segmento ST**TIMI** = Thrombolysis in myocardial infarction

La intervención coronaria percutánea (ICP) primaria es el método de tratamiento preferido para el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) cuando puede aplicarse en el momento oportuno. Sin embargo, una de las limitaciones de la ICP primaria es la embolización distal del trombo y la obstrucción de la circulación microvascular (1). En ensayos clínicos previos se han observado resultados diferentes con la tromboaspiración (2, 3). El reciente ensayo clínico TOTAL (*Thrombectomy with PCI vs. PCI Alone in patients with STEMI*), que es el más grande llevado a cabo, ha puesto de manifiesto que una estrategia de uso sistemático de la tromboaspiración redujo la embolización distal, pero ello no se asoció a una mejora de la eficacia y comportó en cambio un aumento del riesgo de ictus (4-6).

Desde hace mucho tiempo se ha considerado que los pacientes con una carga de trombo elevada son los que obtienen un mayor efecto beneficioso con la tromboaspiración, ya que la carga de trombo elevada constituye un factor de riesgo independiente para la muerte y las complicaciones, incluida la falta de restablecimiento del flujo (7). El objetivo de este análisis es determinar los beneficios y riesgos de la tromboaspiración en pacientes con una alta carga de trombo y determinar si la carga de trombo continúa siendo un factor de riesgo importante en la época actual.

**MÉTODOS**

**DISEÑO DEL ESTUDIO.** El diseño del ensayo TOTAL se ha publicado ya con anterioridad (8). Fue un ensayo prospectivo, aleatorizado, iniciado por el investigador, de la trombectomía manual sistemática con el catéter Export (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos) más ICP en comparación con la ICP sola en pacientes con IAMCEST. Se consideraron aptos para el estudio los pacientes con IAMCEST que habían sido remitidos a una ICP primaria en las primeras 12 horas siguientes al inicio de los síntomas. No se consideraron aptos los pacientes a los que se había practicado anteriormente una operación

de bypass arterial coronario ni los que habían recibido tratamiento fibrinolítico. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

Se aleatorizó a los pacientes en una relación 1:1 a la tromboaspiración sistemática con ICP o a la ICP sola. La carga de trombo la clasificó el investigador antes del paso de la guía, basándose en el grado de trombo del *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) (grado de TIMI superior, mayor carga de trombo) (9). La carga de trombo (grado  $\geq 3$  o  $< 3$ ) fue un criterio especificado *a priori* para un análisis de subgrupos. Se llevó a cabo también un análisis de subgrupo adicional con el criterio de grado de trombo  $\geq 4$  o  $< 4$ . No se documentó el grado de trombo tras el paso de la guía.

**MÉTODO DE TROMBECTOMÍA.** Se proporcionaron a los investigadores unas recomendaciones detalladas para una técnica óptima de trombectomía por aspiración. La aspiración debía iniciarse antes del paso de la lesión culpable y se recomendó una recuperación de un mínimo de 2 jeringas de material aspirado. Se indicó a los investigadores que se aseguraran de que el catéter guía estuviera en los ostia coronarios al retirar el catéter de trombectomía. Por último, se recomendó una aspiración por el catéter guía tras la trombectomía, con objeto de evitar la embolización de aire o de trombo procedente del catéter guía.

**ICP SOLA.** La operación de ICP debía realizarse sin una trombectomía inicial sistemática, utilizando métodos rutinarios. No se consideró obligatorio el implante directo de *stents* en ninguno de los dos grupos. Se permitió una trombectomía de rescate tras el fallo de la estrategia inicial de ICP sola, definido por la persistencia de la oclusión del vaso (grado de flujo TIMI 0 o 1) con un trombo grande tras la predilatación con balón o un trombo grande tras el despliegue del *stent*, con independencia del flujo TIMI.

**PARÁMETROS DE VALORACIÓN.** La variable de valoración principal fue la combinación de la muerte de causa cardiovascular (CV), la reaparición del IM, el shock cardiogénico o la insuficiencia cardiaca de clase IV, y el parámetro fundamental de seguridad fue el ictus, tal como se ha publicado anteriormente (4, 8).

Un comité central, al que se ocultó la asignación del tratamiento, adjudicó (validó) todos los eventos de la va-

University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; <sup>e</sup>University Hospital and Faculty of Medicine Pilsen, Pilsen, República Checa; <sup>f</sup>Department of Medicine, Division of Cardiology, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá; <sup>g</sup>Department of Medicine, Division of Cardiology, University Hospital La Paz, Madrid, España; <sup>h</sup>University Clinic of Cardiology, Sts. Cyril and Methodius University, Skopje, Macedonia; <sup>i</sup>Clinical Center of Serbia, Department of Cardiology, Medical Faculty, University of Belgrade, Belgrado, Serbia; <sup>j</sup>Duke Clinical Research Institute, Durham, Carolina del Norte; <sup>k</sup>Department of Medicine, Division of Cardiology, University Hospitals South Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, Reino Unido; y <sup>l</sup>Department of Medicine, Division of Cardiology, Peter Munk Cardiac Centre, University Health Network, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canadá. El Dr. Jolly ha recibido subvenciones de Boston Scientific. Los Drs. Jolly, Cairns y Džavík han recibido apoyo de subvenciones de Medtronic y los Canadian Institutes of Health Research para el estudio. El Dr. Moreno ha recibido pagos por conferencias de Medtronic fuera del ámbito del trabajo presentado. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

riable de valoración principal, los ictus, los accidentes isquémicos transitorios, las hemorragias mayores y las trombosis de *stents*.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.** Para el análisis principal, se utilizó un análisis por intención de tratar modificado, que se había especificado a priori, y que incluía tan solo a los pacientes aleatorizados en los que se había realizado una ICP primaria. Los pacientes debían ser analizados en el grupo de tratamiento al que habían sido asignados inicialmente en la aleatorización. Los pacientes a los que no se había practicado una ICP para el IAMCEST índice (por ejemplo, pacientes con arterias coronarias normales) no se incluyeron en el análisis principal.

Se utilizó una prueba de orden logarítmico (*log-rank*) bilateral para comparar los 2 grupos aleatorizados y se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se calcularon los valores de *hazard ratio* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% con el empleo de un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con el grupo de tratamiento como variable predictora. Para los análisis de subgrupos se calcularon los valores de HR, IC del 95% y  $p$  para la interacción. Las interacciones estadísticas se evaluaron con un nivel de significación de 0,05, sin introducir ningún ajuste por multiplicidad de comparaciones.

Realizamos un análisis observacional para determinar si la carga de trombo elevada era un factor predictivo independiente para la mortalidad, con el empleo de un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariable, utilizando las variables de edad, sexo, clase de Killip, diabetes, enfermedad arterial periférica, IM de cara anterior, frecuencia cardíaca en la presentación inicial, presión arterial sistólica de la presentación inicial y tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la colocación del primer dispositivo, además del grado de trombo  $\geq 3$  del TIMI. Se realizó un análisis de sensibilidad con la exclusión de los pacientes con un grado de trombo 5 del TIMI. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS versión 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, Estados Unidos).

## RESULTADOS

En el ensayo TOTAL se incluyó a 10.732 pacientes de 87 hospitales de 20 países, y en 10.064 (93,8%) de estos pacientes se realizó una ICP primaria por un IAMCEST. De los pacientes a los que se practicó una ICP primaria, 8983 (89%) tenían una carga de trombo elevada (grado de trombo  $\geq 3$  del TIMI).

En los pacientes con una alta carga de trombo, hubo una mayor probabilidad de que fueran varones, de que presentaran un IM de cara inferior y de que la forma de presentación fuera un shock cardiogénico, y una menor probabilidad de diabetes (**tabla 1**). En la **tabla 1** online se

<b>TABLA 1 Características iniciales, medicaciones e intervenciones invasivas para la carga de trombo alta (grado <math>\geq 3</math>) y la carga de trombo baja (grado <math>&lt; 3</math>)</b>			
	<b>Carga de trombo alta (n = 8983)</b>	<b>Carga de trombo baja (n = 1073)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Características demográficas</b>			
Media de edad, años	61,0 $\pm$ 11,9	61,3 $\pm$ 11,5	0,359
Varones	6993 (77,8)	797 (74,3)	0,008
Insuficiencia cardíaca de clase de Killip $\geq 2$ al inicio	397 (4,4)	34 (3,2)	0,056
<b>Ubicación del IM</b>			
Cara anterior	3538 (39,4)	476 (44,4)	0,002
Cara inferior	4983 (55,5)	531 (49,5)	<0,001
Lateral u otra	454 (5,1)	66 (6,2)	0,127
<b>Antecedentes</b>			
Tabaquismo actual	4093 (45,6)	502 (46,8)	0,448
Hipertensión	4478 (49,8)	568 (52,9)	0,056
Diabetes mellitus	1626 (18,1)	228 (21,2)	0,012
Infarto de miocardio previo	809 (9,0)	99 (9,2)	0,812
Intervención coronaria percutánea previa	756 (8,4)	82 (7,6)	0,386
<b>Intervención de ICP inicial</b>			
Tiempo entre el inicio de los síntomas y la llegada al hospital, min	125	118	<0,001
Tiempo entre la puerta del hospital y la colocación del dispositivo, min	52	66	<0,001
Acceso radial	6082 (67,7)	779 (72,6)	0,001
Heparina no fraccionada	7415 (82,5)	891 (83,0)	0,687
Bivalirudina	1685 (18,8)	185 (17,2)	0,228
Enoxaparina	741 (8,2)	114 (10,6)	0,008
Uso inicial de un inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa	2224 (24,8)	193 (18,0)	<0,001
Uso de un inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa como tratamiento de rescate	1441 (16,0)	110 (10,3)	<0,001
<b>Grado de trombo TIMI inicial</b>			
0. Ausencia de trombo	0 (0,0)	276 (25,7)	
1. Posible presencia de trombo	0 (0,0)	515 (48,0)	
2. Presencia definitiva de trombo, <0,5 de diámetro vascular	0 (0,0)	282 (26,3)	
3. Presencia definitiva de trombo, 0,5-2,0 diámetros vasculares	1064 (11,8)	0 (0,0)	
4. Presencia definitiva de trombo, >2,0 diámetros vasculares	1418 (15,8)	0 (0,0)	
5. Oclusión total	6501 (72,4)	0 (0,0)	
Grado de flujo TIMI 0/1 antes de la intervención	7194 (80,8)	256 (24,2)	<0,001
Implante de <i>stent</i> directo	2635 (29,4)	366 (34,1)	0,001
<b>Stent</b>			
Stent metálico sin recubrimiento $\geq 1$ <i>stent</i> farmacoactivo	4719 (52,5)	544 (50,7)	0,256
Número medio de <i>stents</i>	1,4 $\pm$ 0,7	1,3 $\pm$ 0,6	0,072
Longitud media de los <i>stents</i> , mm	28,9 $\pm$ 15,3	26,8 $\pm$ 15,3	<0,001
Cirugía de bypass arterial coronario	279 (3,1)	41 (3,8)	0,207
Balón de contrapulsación intraaórtico	192 (2,1)	15 (1,4)	0,107
<b>Tratamientos al alta</b>			
Ácido acetilsalicílico	8734 (97,8)	1057 (98,8)	0,030
Clopidogrel	5470 (61,2)	715 (66,8)	<0,001
Prasugrel	1115 (12,5)	106 (9,9)	0,015
Ticagrelor	1922 (21,5)	213 (19,9)	0,228
Betabloqueante	7060 (79,0)	896 (83,7)	<0,001
Anticoagulantes orales	539 (6,0)	51 (4,8)	0,097
Inhibidor de la ECA	6372 (71,3)	779 (72,8)	0,303
Estatina	8463 (94,7)	1022 (95,5)	0,73

Los valores corresponden a media  $\pm$  DE, mediana o n (%), salvo que se indique lo contrario.  
ECA = enzima de conversión de la angiotensina; IM = infarto de miocardio; ICP = intervención coronaria percutánea; TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

<b>TABLA 2 Tromboaspiración frente a ICP sola en los subgrupos de carga de trombo alta y baja</b>					
	<b>Tromboaspiración*</b>	<b>ICP sola*</b>	<b>HR (IC del 95%)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Valor de p para interacción</b>
Variable de valoración principal a 30 días					
Carga de trombo alta	263 (5,8)	272 (6,1)	0,95 (0,80-1,12)	0,54	
Carga de trombo baja	22 (4,4)	18 (3,2)	1,39 (0,75-2,60)	0,30	0,24
Ictus a 30 días					
Carga de trombo alta	31 (0,7)	16 (0,4)	1,90 (1,04-3,48)	0,03	
Carga de trombo baja	2 (0,4)	0 (0,0)	No estimable	0,13	0,99
Muerte por cualquier causa a 30 días					
Carga de trombo alta	111 (2,5)	136 (3,1)	0,80 (0,62-1,03)	0,08	
Carga de trombo baja	8 (1,6)	7 (1,2)	1,29 (0,47-3,57)	0,62	0,37
Muerte de causa CV a 30 días					
Carga de trombo alta	107 (2,4)	134 (3,0)	0,78 (0,61-1,01)	0,06	
Carga de trombo baja	8 (1,6)	6 (1,1)	1,51 (0,52-4,36)	0,44	0,24
IM a 30 días					
Carga de trombo alta	69 (1,5)	58 (1,3)	1,17 (0,82-1,66)	0,39	
Carga de trombo baja	5 (1,0)	8 (1,4)	0,71 (0,23-2,16)	0,54	0,40
Insuficiencia cardíaca de clase IV a 30 días					
Carga de trombo alta	78 (1,7)	71 (1,6)	1,08 (0,78-1,49)	0,65	
Carga de trombo baja	7 (1,4)	4 (0,7)	1,99 (0,58-6,81)	0,26	0,34
Shock cardiogénico a 30 días					
Carga de trombo alta	84 (1,9)	94 (2,1)	0,88 (0,65-1,18)	0,38	
Carga de trombo baja	6 (1,2)	4 (0,7)	1,70 (0,48-6,04)	0,41	0,32
Trombosis de stent definitiva a 30 días					
Carga de trombo alta	46 (1,0)	53 (1,2)	0,85 (0,57-1,26)	0,42	
Carga de trombo baja	6 (1,2)	6 (1,1)	1,13 (0,36-3,51)	0,83	0,64
Revascularización del vaso diana a 30 días					
Carga de trombo alta	113 (2,5)	113 (2,6)	0,98 (0,75-1,27)	0,88	
Carga de trombo baja	14 (2,8)	17 (3,0)	0,93 (0,46-1,89)	0,84	0,89
Variable de valoración principal a 1 año					
Carga de trombo alta	364 (8,1)	366 (8,3)	0,97 (0,84-1,13)	0,72	
Carga de trombo baja	30 (6,0)	28 (5,0)	1,22 (0,73 - 2,05)	0,44	0,41
Muerte por cualquier causa a 1 año					
Carga de trombo alta	197 (4,4)	209 (4,7)	0,92 (0,76-1,12)	0,42	
Carga de trombo baja	16 (3,2)	15 (2,7)	1,21 (0,60-2,46)	0,59	0,46
Muerte de causa CV a 1 año					
Carga de trombo alta	165 (3,7)	183 (4,1)	0,88 (0,72-1,09)	0,25	
Carga de trombo baja	13 (2,6)	9 (1,6)	1,64 (0,70-3,84)	0,25	0,17
IM a 1 año					
Carga de trombo alta	114 (2,6)	103 (2,4)	1,08 (0,83-1,41)	0,55	
Carga de trombo baja	11 (2,2)	15 (2,7)	0,83 (0,38-1,81)	0,64	0,53
Insuficiencia cardíaca de clase IV a 1 año					
Carga de trombo alta	98 (2,2)	92 (2,1)	1,04 (0,78-1,39)	0,77	
Carga de trombo baja	8 (1,6)	4 (0,7)	2,28 (0,69-7,57)	0,17	0,22
Shock cardiogénico a 1 año					
Carga de trombo alta	89 (2,0)	100 (2,3)	0,87 (0,66-1,16)	0,35	
Carga de trombo baja	6 (1,2)	5 (0,9)	1,36 (0,41-4,47)	0,61	0,48
Trombosis de stent definitiva a 1 año					
Carga de trombo alta	59 (1,3)	65 (1,5)	0,89 (0,62-1,26)	0,51	
Carga de trombo baja	6 (1,2)	8 (1,4)	0,85 (0,29-2,45)	0,76	0,94
Revascularización del vaso diana a 1 año					
Carga de trombo alta	247 (5,6)	222 (5,2)	1,09 (0,91-1,30)	0,36	
Carga de trombo baja	27 (5,5)	34 (6,1)	0,90 (0,54-1,49)	0,68	0,49

Los valores se indican en forma de n (%), salvo que se indique lo contrario.  
 CV = cardiovascular; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.  
 \* Porcentaje basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

muestran las características iniciales de los pacientes según la aleatorización y para los subgrupos de carga de trombo alta o baja.

De los pacientes con una carga de trombo alta (n = 8983), el 72,4% tenían un grado 5 (oclusión total), el 15,8% un grado 4 (trombo >2,0 diámetros del vaso) y el 11,8% un grado 3 (trombo de 0,5 a 2,0 diámetros del vaso). De los pacientes con una carga de trombo baja (n = 1073), un 25,7% tenían un grado 0 (ausencia de trombo visible), un 48% un grado 1 (posible presencia de trombo, es decir, una lesión borrosa) y un 26,3% un grado 2 (trombo <50% del diámetro del vaso).

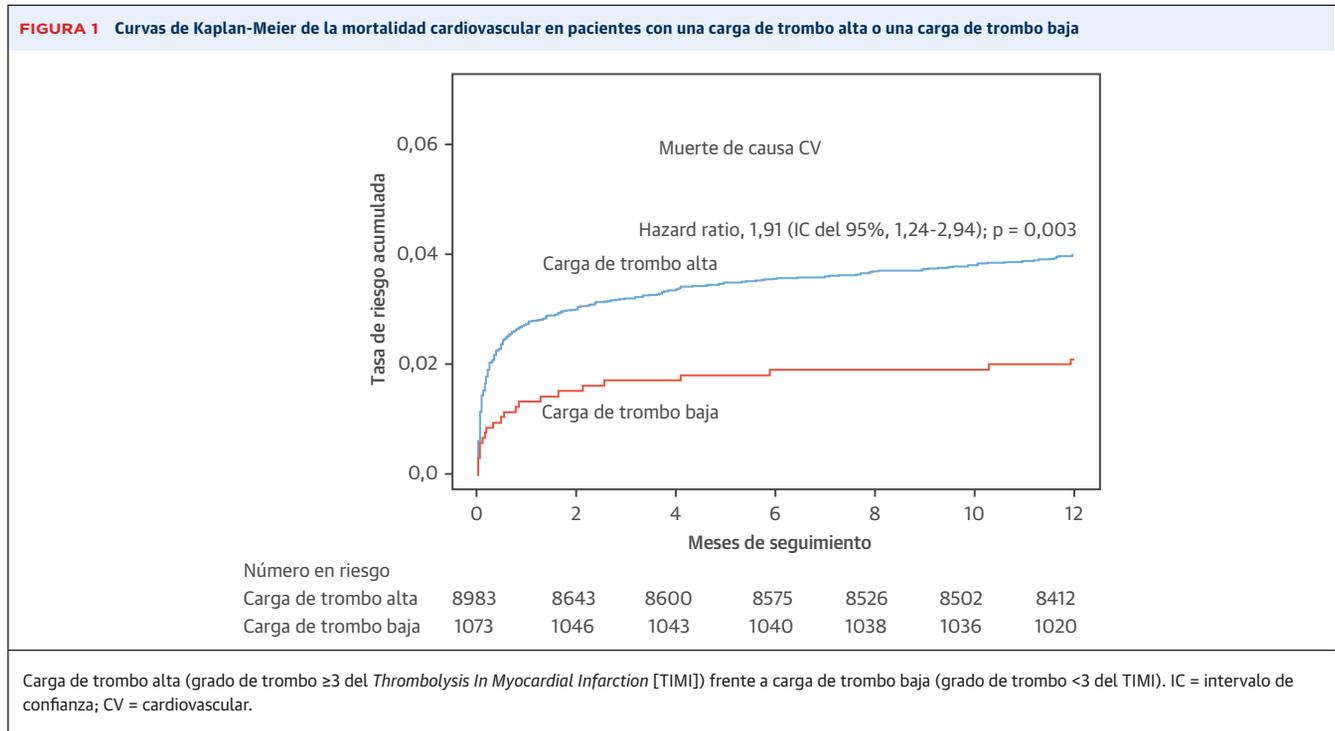
En los pacientes con una carga de trombo alta, la incidencia de ausencia de restablecimiento del flujo no fue diferente en los asignados aleatoriamente a la tromboaspiración sistemática (2,5% con la trombectomía frente a 3,0% con la ICP sola; p = 0,20), pero hubo una reducción de la embolización distal (1,6% con la trombectomía frente a 3,3% con la ICP sola; p < 0,001).

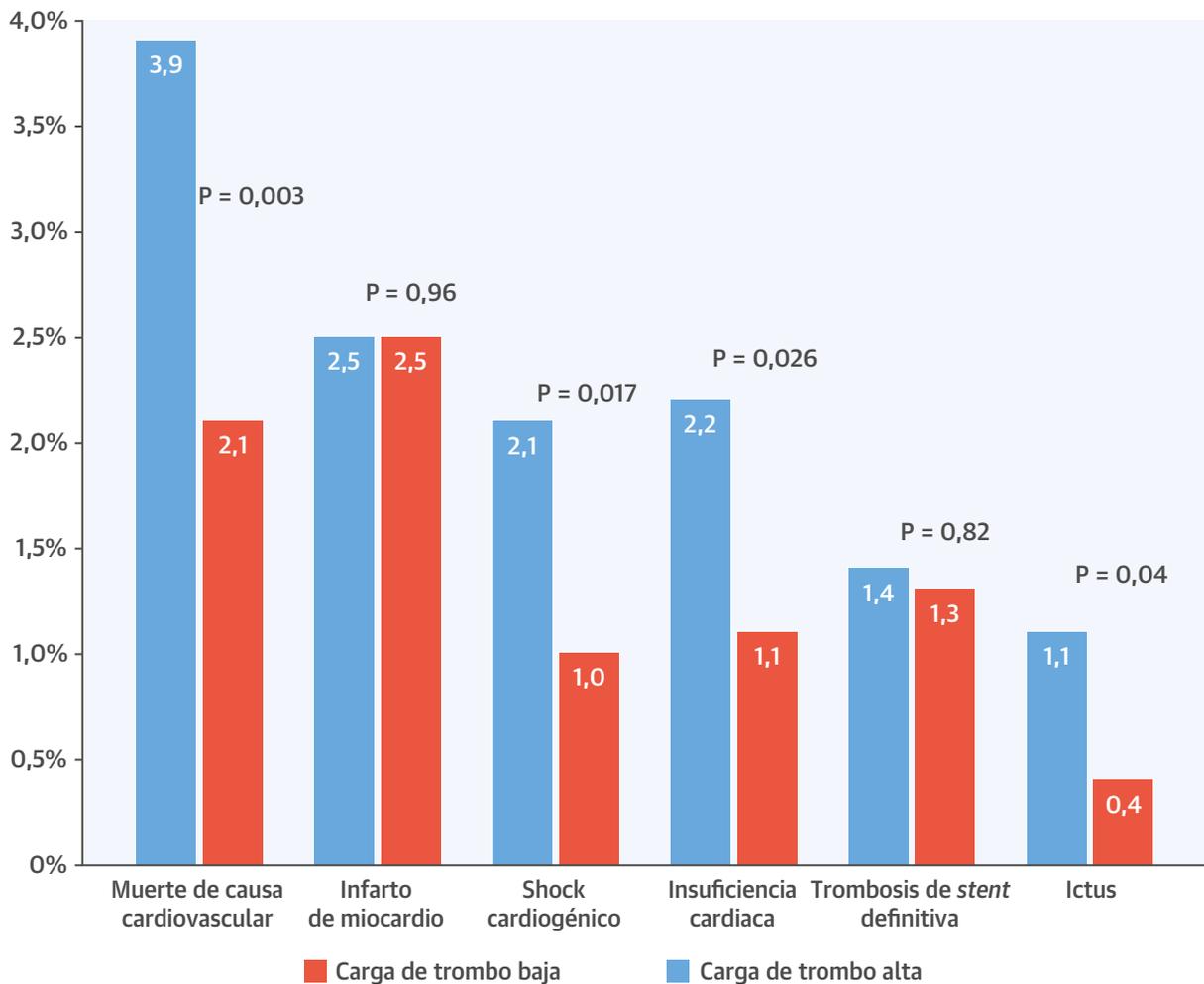
En los pacientes con una carga de trombo elevada, los episodios de la variable de valoración principal formada por la muerte CV, la reaparición del IM, el shock y la insuficiencia cardiaca de clase IV a los 30 días se produjeron en 263 (5,8%) de 4529 pacientes asignados aleatoriamente a la trombectomía en comparación con 272 (6,1%) de los 4454 pacientes asignados a la ICP sola (HR: 0,95; IC del 95%: 0,80 a 1,12; p = 0,54; p para la interacción = 0,24) (tabla 2). En los pacientes con una carga de trombo alta, la tasa de mortalidad de causa CV a los 30 días fue de un 2,4% en los pacientes asignados aleato-

riamente a la trombectomía en comparación con el 3,0% en los asignados a la ICP sola (HR: 0,78; IC del 95%: 0,61 a 1,01; p = 0,06; p para la interacción = 0,24). En los pacientes con una carga de trombo alta, las tasas de reaparición del IM, shock cardiogénico, insuficiencia cardiaca y trombosis del *stent* no fueron diferentes con la tromboaspiración y la ICP sola (tabla 2).

En los pacientes con una carga de trombo alta, el ictus a los 30 días se dio en 31 pacientes (0,7%) en el grupo de trombectomía en comparación con 16 pacientes (0,4%) en el grupo de ICP sola (HR: 1,90; IC del 95%: 1,04 a 3,48; p = 0,03; p para la interacción = 0,99). En los pacientes con una carga de trombo baja, el ictus a los 30 días se dio en 2 pacientes (0,4%) en el grupo de trombectomía en comparación con ningún paciente (0%) en el grupo de ICP sola (HR no estimable; p = 0,13).

Un análisis de sensibilidad con el empleo del grado de trombo  $\geq 4$  del TIMI no mostró diferencias de eficacia pero sí un aumento del riesgo de ictus con la trombectomía (tabla 2 online). Un análisis con punto temporal de referencia realizado para el ictus (tabla 3 online) mostró un aumento significativo del ictus en un plazo de 48 horas tras la intervención en el subgrupo de carga de trombo alta. En la tabla 4 online se muestra la gravedad del ictus evaluada con la puntuación de Rankin. En un análisis de sensibilidad en el que se excluyó a los pacientes con un grado de trombo 5 (oclusión del vaso) del grupo de carga de trombo alta, no hubo diferencias en la variable de valoración principal con el empleo de la tromboaspiración (tabla 5 online).



**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Carga de trombo alta y baja: estimaciones de Kaplan-Meier de los resultados a los 12 meses

Jolly, S.S. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):1589-96.

Los pacientes con una carga de trombo alta muestran tasas más altas de resultados adversos

### CARGA DE TROMBO ALTA FRENTE A CARGA DE TROMBO BAJA (ANÁLISIS OBSERVACIONAL).

La tasa de mortalidad de causa CV a 1 año fue significativamente mayor en los pacientes con una carga de trombo alta en comparación con los que tenían una carga de trombo baja (3,9% con la carga alta frente a 2,1%; HR: 1,91; IC del 95%: 1,24 a 2,94;  $p = 0,003$ ) (figura 1). Hubo una tasa de shock cardiogénico y una tasa de insuficiencia cardíaca más altas, pero no se observaron diferencias en el IM ni en la trombosis del stent (ilustración central).

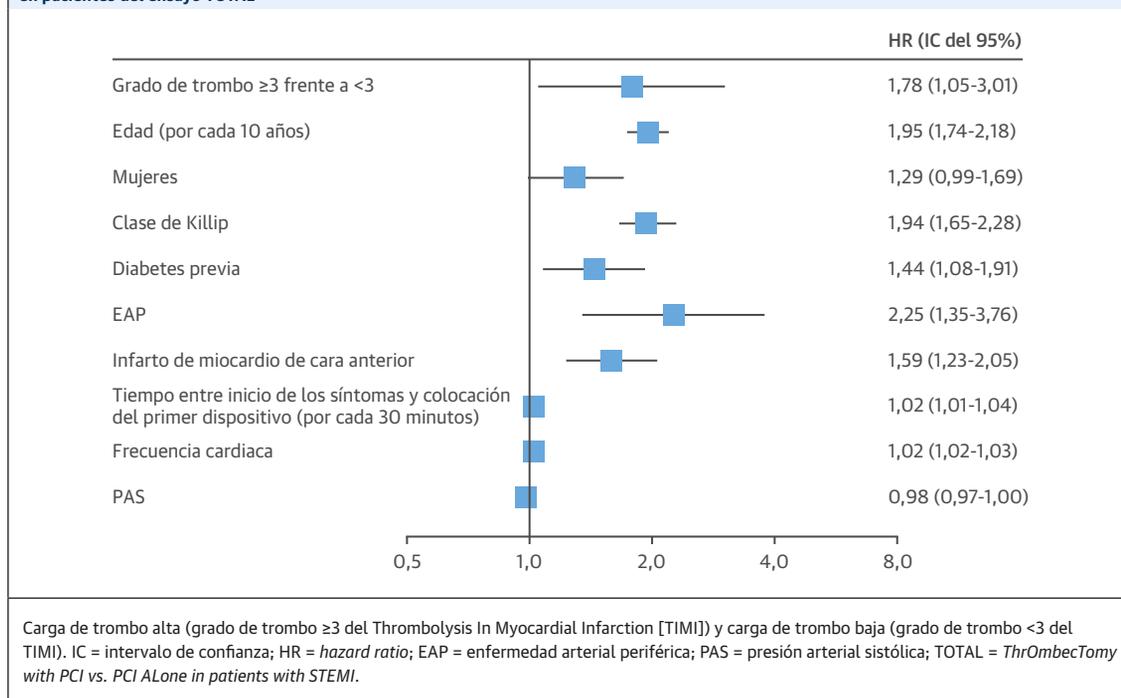
En el análisis multivariable, la carga de trombo alta fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad (HR ajustada: 1,78; IC del 95%: 1,05 a 3,01) (figura 2) además de los parámetros de edad, sexo, clase de Killip, diabetes, enfermedad arterial periférica, IM de cara anterior, tiempo hasta la colocación del primer dispositivo,

frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica en la presentación inicial. En un análisis de sensibilidad en el que se excluyó a los pacientes con un grado de trombo 5 del TIMI, la carga de trombo dejó de ser un factor predictivo significativo para la mortalidad de causa CV (tabla 6 online).

### DISCUSIÓN

En los pacientes con una carga de trombo elevada, la trombectomía durante la ICP primaria por un IAMCEST no redujo la mortalidad de causa CV, el IM, el shock cardiogénico ni la insuficiencia cardíaca de clase IV en comparación con la ICP sola. Sin embargo, la trombectomía se asoció a un aumento significativo del ictus en los pacientes con una carga de trombo alta.

**FIGURA 2** Valores de HR y sus correspondientes IC del 95% obtenidos en un modelo de predicción multivariable para la mortalidad a 30 días en pacientes del ensayo TOTAL



El efecto sobre la mortalidad de causa CV a los 30 días no fue estadísticamente significativo para la trombectomía; sin embargo, la estimación puntual de la HR es coherente con el beneficio observado en un reciente metanálisis basado en los datos de pacientes individuales (10). En dicho metanálisis se observó una reducción nominal de la mortalidad de causa CV a los 30 días con la tromboaspiración, pero con un aumento del riesgo de ictus no hubo un efecto neto en la mortalidad a 1 año. De igual modo, nosotros no observamos una diferencia en la mortalidad por cualquier causa a 1 año. La dificultad está en que el grupo en el que es más probable la obtención de un beneficio con la tromboaspiración es también el grupo con un mayor riesgo de ictus. El análisis de los ictus en el estudio TOTAL ha mostrado anteriormente que el grado de trombo alto es un factor predictivo independiente para el ictus (5). Con los futuros dispositivos de extracción del trombo, es posible que haya una posibilidad de reducir la mortalidad, si son capaces de evitar el aumento del riesgo de ictus. Serán necesarias nuevas innovaciones e investigación en esta población de alto riesgo.

Tal vez sea posible reducir el riesgo de ictus durante la tromboaspiración asegurando el encaje del catéter guía durante la retirada del catéter de trombectomía y la aspiración con el catéter guía tras la retirada para extraer el trombo o el aire. Por otra parte, es preciso evitar una manipulación excesiva del catéter guía si no se logra superar la lesión con el catéter de trombectomía. Por último, los

resultados de ictus en el estudio TOTAL se basan en un número relativamente modesto de eventos, por lo que deben interpretarse con precaución.

La carga de trombo continúa siendo un factor de riesgo importante para la mortalidad en la época actual. Este resultado es coherente con los obtenidos en estudios más antiguos, en los que se observó que la carga de trombo alta durante la ICP primaria se asocia a un aumento de la mortalidad (7). En este análisis, los pacientes en los que hubo un mayor tiempo entre el inicio de los síntomas y la colocación del dispositivo y los que tenían un shock cardiogénico en la presentación inicial mostraron una mayor probabilidad de tener una carga de trombo alta. Una pregunta pendiente de responder es la de si la carga de trombo es simplemente un marcador del riesgo o si los tratamientos dirigidos empleados para retirar el trombo pueden mejorar los resultados en esos pacientes.

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** La carga de trombo angiográfica no se volvió a evaluar tras el paso de la guía, y por consiguiente no podemos descartar un efecto beneficioso en los pacientes con una carga de trombo alta tras el paso de la guía. Sin embargo, en el amplio ensayo clínico TASTE (*Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia*) sí se evaluó la carga de trombo tras el paso de la guía y no se observó un efecto beneficioso en este subgrupo (3, 11). Por último, el ensayo TASTE no observó diferencias en el ictus, por lo que es preciso interpretar con precaución este resultado con un número

bajo de eventos (3). Debe señalarse que el metanálisis con datos de pacientes individuales no observó un aumento significativo global de los ictus, pero sí un aumento en los pacientes con una carga de trombo alta (10).

## CONCLUSIONES

En este amplio ensayo aleatorizado y multicéntrico, una estrategia de uso sistemático de la tromboaspiración en comparación con la ICP sola en pacientes con una carga de trombo elevada no mejoró los resultados, y se asoció a un aumento del riesgo de ictus. La carga de trombo continúa siendo un factor de riesgo importante para la mortalidad durante la ICP primaria y son necesarios nuevos tratamientos para mejorar los resultados en estos pacientes.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Sanjit S. Jolly, Room C3 118 CVSRI Building, Hamilton General Hospital, 237 Barton Street East, Hamilton, Ontario L8L 2X2, Canadá. Correo electrónico: sanjit.jolly@phri.ca. Twitter: @SanjitSJolly.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En los pacientes con un IAMCEST agudo y una carga de trombo arterial coronario elevada a los que se practicó una angioplastia primaria, la tromboaspiración no redujo los eventos de la variable de valoración principal combinada, formada por la insuficiencia cardiaca, el shock cardiogénico, la reaparición del infarto y la muerte de causa CV, ni tampoco el IM, el shock cardiogénico ni la mortalidad de causa CV en el año siguiente, y se asoció a un aumento del riesgo de ictus.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Son necesarias mejores tecnologías para la extracción del trombo coronario en los pacientes con un IAMCEST agudo que presentan una carga de trombo elevada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23: 1112-7.
- Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-20.
- Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369: 1587-97.
- Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015;372:1389-98.
- Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2015;36:2364-72.
- Sharma V, Jolly SS, Hamid T, et al. Myocardial blush and microvascular reperfusion following manual thrombectomy during percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: insights from the TOTAL trial. *Eur Heart J* 2016;37:1891-8.
- Sianos G, Papafakis MI, Daemen J, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:573-83.
- Jolly SS, Cairns J, Yusuf S, et al. Design and rationale of the TOTAL trial: a randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI Alone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Am Heart J* 2014;167:315-21.e1.
- Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation* 2001;103:2550-4.
- Jolly SS, James S, Dzavik V, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation* 2017;135:143-52.
- Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371: 1111-20.

**PALABRAS CLAVE** ICP, IAMCEST, trombectomía

**APÉNDICE** Pueden consultarse las tablas complementarias en la versión de este artículo online.