

Stents recubiertos de fármacos antiproliferativos: revisión sistemática del beneficio y estimación del impacto presupuestario

Gloria Oliva, Mireia Espallargues y Juan M.V. Pons

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut (CatSalut). Departament de Sanitat i Seguretat Social. Barcelona. España.

Introducción y objetivos. Los *stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos son una posible solución a la reestenosis coronaria postangioplastia. Se analiza su eficacia, efectividad y seguridad, y se valora el impacto presupuestario de su uso en España.

Material y método. Revisión sistemática (metaanálisis) de la evidencia científica hasta enero de 2004 y análisis de costes desde la perspectiva del hospital y con un horizonte temporal de 1 año.

Resultados. Se identificaron 12 estudios publicados; 5 fueron series clínicas y 7, ensayos controlados y aleatorizados que comparaban el *stent* recubierto (sirolimus o paclitaxel) con el convencional en pacientes con lesión única *de novo* menor de 30 mm en vasos de 2,5-3,5 mm. En casi todos, a los 6-12 meses, la reestenosis angiográfica y la tasa de eventos cardíacos mayores fueron menores en el grupo con *stent* recubierto. El metaanálisis mostró una reducción de la tasa de revascularización del 69% (riesgo relativo = 0,31; intervalo de confianza del 95%, 0,19-0,51). Por cada 1.000 pacientes con lesión *de novo*, la utilización del *stent* recubierto supone un gasto adicional medio de 818.718 €. Su precio neutral estimado fue de 1.448 €, considerando 2.000 € como precio unitario de comercialización.

Conclusiones. El *stent* con sirolimus y paclitaxel es eficaz y seguro en pacientes con lesiones *de novo* y riesgo de reestenosis bajo o medio a los 12 meses de seguimiento. Su uso generalizado, a precio de mercado, supondría un incremento del gasto sanitario para los distintos escenarios de sensibilidad evaluados. Se requieren más estudios para precisar el tipo de pacientes y las lesiones con mayor beneficio clínico.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 608-12

Este trabajo es una ampliación y actualización del informe «*Stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos para el tratamiento de la estenosis coronaria» encargado a la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques por el Ministerio de Sanidad y Consumo y con fecha de entrega en diciembre de 2002.

Correspondencia: Dra. G. Oliva.
Área de Evaluación en Servicios Sanitarios. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.
Esteve Terradas, 30. Recinte Parc Sanitari Pere Virgili.
Edifici Mestral, 1.^a planta. 08023 Barcelona. España.
Correo electrónico: goliva@aatrm.catsalut.net

Recibido el 4 de marzo de 2004.
Aceptado para su publicación el 6 de mayo de 2004.

Palabras clave: *Reestenosis coronaria. Angioplastia. Stents. Sistemas de liberación de fármacos. Metaanálisis. Revisión sistemática.*

Antiproliferative Drug-Eluting Stents: Systematic Review of the Benefits and Estimate of Economic Impact

Introduction and objectives. Antiproliferative drug-coated stents are a possible solution for post-angioplasty coronary restenosis. Here we analyze their efficacy, effectiveness and safety, and estimate the economic impact of their use in Spain.

Material and method. Systematic review (meta-analysis) of the scientific evidence available up to January 2004, and analysis of hospital costs within a 1-year time horizon.

Results. We identified 12 published studies (5 clinical series and 7 RCTs) comparing coated stents (sirolimus or paclitaxel) with conventional stents in patient with *de novo* single lesions <30 mm in 2.5-3.5 mm vessels. In nearly all cases the rates of angiographic restenosis and major adverse cardiac events were lower in the coated stent group after 6-12 months. Meta-analysis showed a 69% decrease in revascularization rate (RR=0.31; 95%CI, 0.19-0.51). For every 1000 patients with *de novo* lesions, the use of a coated stent involved an additional average cost of € 818718. The estimated neutral price of a new stent was € 1448 at a market price per unit of € 2000.

Conclusions. At 12-month follow-up, sirolimus- or paclitaxel-eluting stents were effective and safe in patients with *de novo* lesions and low or medium risk of restenosis. At current market prices, the widespread use of these stents would involve an increase in health care expenditure for the different sensitivity scenarios we evaluated. More studies are needed to specify the type of patients and lesions likely to obtain the greatest clinical benefit.

Key words: *Coronary restenosis. Angioplasty. Stents. Drug release systems. Meta-analysis. Systematic review.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

- ECCA: ensayo clínico controlado y aleatorizado.
 ECM: eventos cardíacos mayores.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 ICP: intervenciones coronarias percutáneas.
 NNT: número de personas que es necesario tratar para prevenir un evento.
 RR: riesgo relativo.

INTRODUCCIÓN

Las intervenciones coronarias percutáneas (ICP) son, en la actualidad, la forma más frecuente de revascularización coronaria, y se confirman como una alternativa a la cirugía para casi el 95% de las lesiones coronarias. Con la mejora técnica del material y de productos farmacológicos coadyuvantes, la técnica se ha depurado y ha descendido su morbilidad, estableciéndose en un 0,5-1% la mortalidad, un 1-2% el infarto agudo de miocardio (IAM) y en menos del 0,5% la cirugía urgente. La mayoría de laboratorios de hemodinámica nacionales ha llegado a estas cifras¹⁻³.

Las 2 principales complicaciones de las ICP son la oclusión coronaria y la reestenosis. La oclusión se ha reducido con la aplicación del *stent*, su implantación a altas presiones⁴ y el uso de fármacos antiplaquetarios (aspirina junto con ticlopidina o clopidogrel) e inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa, mientras que la reestenosis sigue siendo el talón de Aquiles de la cardiología intervencionista⁵.

La incidencia de lesiones reestenóticas dentro del *stent* se cifra en un 10-40%, dependiendo de las características clínicas del paciente y de la lesión²⁻⁵.

Para disminuir o prevenir este fenómeno proliferativo se han propuesto diferentes estrategias, entre ellas nuevos tratamientos médicos, la aterectomía, el láser, la braquiterapia intracoronaria⁶ y, recientemente, los *stents* liberadores de fármacos antiproliferativos.

El objetivo de este trabajo fue, por una parte, evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de los *stents* con fármacos antiproliferativos para el tratamiento de la estenosis coronaria y, por otra, realizar un análisis del impacto presupuestario del uso del nuevo *stent* en comparación con el *stent* no recubierto, en una cohorte hipotética de pacientes en España.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía con búsqueda bibliográfica en MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index y The Cochrane Library hasta enero de 2004, y en diversas fuentes de información

de registros de ensayos clínicos, comunicaciones a congresos, directorios y buscadores en Internet. Los descriptores o términos en lenguaje libre (adaptados a cada base de datos) fueron: *eluted stents, eluting stents, coated stents, stents, drug implants, drug delivery systems, rapamycin, sirolimus, paclitaxel, taxol, actinomycin, taxane, tramilast, trapidil, dexamethasone, batimastat, dactinomycin*.

Se seleccionaron trabajos originales, publicados o no, de cualquier diseño. Los criterios de inclusión fueron: estudios realizados en humanos con *stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos; estudios que evaluaran los resultados del tratamiento de la estenosis coronaria en términos de eventos cardíacos mayores (ECM) o resultado combinado de muerte, IAM y necesidad de revascularización (*bypass* o ICP); y estudios publicados en inglés, francés, italiano y castellano. Se realizó una búsqueda manual a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Se extrajeron, de forma protocolizada, los siguientes datos: tipo de publicación, país, diseño, tamaño muestral, características de los participantes, antecedentes patológicos, criterios de inclusión y exclusión, grupos de comparación, características de la intervención, seguimiento y evaluación, cumplimiento y pérdidas, análisis estadístico y resultados. Cuando varios manuscritos incluían la misma población de estudio o una similar, se utilizaron los datos y resultados más completos. La validez interna de los estudios publicados fue valorada por 2 evaluadores, de forma independiente, según los criterios propuestos por el Evidence Based Medicine Working Group⁷.

Se consideró la dirección del efecto en la comparación entre grupos de la tasa de ECM y, cuando los datos disponibles lo permitieron, los resultados categóricos se expresaron como el riesgo relativo (RR) o el número de personas que es necesario tratar para prevenir un evento (NNT).

Además de la síntesis cualitativa, se realizó una síntesis cuantitativa (metaanálisis) de los resultados finales evaluados de la misma forma en los estudios que se consideró comparables y/o homogéneos. También se efectuó un análisis para detectar la presencia de heterogeneidad estadística (estadístico Q). Se aplicó tanto el modelo de efectos fijos (método de Mantel-Haenszel) como el de efectos aleatorios (método de DerSimonian-Laird) para calcular el RR conjunto y su intervalo de confianza (IC) del 95%. El metaanálisis se llevó a cabo con el programa Meta-analyst[®] desarrollado por Joseph Lau del Center for Health Services Research del New England Medical Center.

Para el análisis del impacto presupuestario del uso del nuevo *stent* en comparación con el convencional, se utilizó el precio de mercado y los resultados de eficacia/efectividad de la revisión anterior, se consultaron diferentes fuentes de información de nuestro contexto

TABLA 1. Características de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados con *stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos, publicados o en curso

Estudio	Grupos de comparación	Tipo de lesión	Otras características/ Tratamiento antiagregante	Seguimiento (meses)
RAVEL, 2002 ¹⁰ Europa y Latinoamérica (19 centros)	<i>Stent sirolimus (Cypher®)</i> (n = 120) frente a <i>stent</i> no recubierto (n = 118)	Lesión única <i>de novo</i> Diámetro vaso: 2,5-3,5 mm Longitud lesión: < 18 mm	Aspirina 100 mg/día (indefinido), clopidogrel 75 mg/día o ticlopidina 250 mg 2 veces día durante 2 meses	Angiográfico: 6 Clínico: 12
EU-SIRIUS, 2003 ¹¹ Estados Unidos (53 centros)	<i>Stent sirolimus (Cypher®)</i> (n = 533) frente a <i>stent</i> no recubierto (n = 525)	Lesión única <i>de novo</i> Diámetro vaso: 2,5-3,5 mm Longitud lesión: 15-30 mm	26% diabéticos; 42% lesión multivaso Aspirina 325 mg/día y clopidogrel 75 mg/día durante 3 meses	Angiográfico y ecográfico: 8 Clínico: 9
E-SIRIUS, 2003 ¹² Europa (35 centros)	<i>Stent sirolimus (Cypher®)</i> (n = 175) frente a <i>stent</i> no recubierto (n = 177)	Lesión <i>de novo</i> Diámetro vaso: 2,5-3,0 mm Longitud lesión: 15-32 mm	23% diabéticos; 36% lesión multivaso; casos sin dilatación Aspirina 100 mg/día (indefinido) y clopidogrel 75 mg/día o ticlopidina 250 mg, 2 veces día durante 2 meses	Angiográfico: 8
C-SIRIUS ^{32,b} Canadá (8 centros)	<i>Stent sirolimus (Cypher®)</i> (n = 50) frente a <i>stent</i> no recubierto (n = 50)	Lesión <i>de novo</i> Diámetro vaso: 2,5-3 mm Longitud lesión: 15-32 mm	24% diabéticos Aspirina 81-325 mg/día (indefinido) y clopidogrel 75 mg/día durante 2 meses	Angiográfico y ecográfico: 8 Clínico: 9
TAXUS I, 2003 ¹⁶ Alemania (3 centros)	<i>Stent paclitaxel</i> (TAXUS NIR® Conformer) de liberación lenta (n = 31) frente a <i>stent</i> no recubierto (n = 30)	Lesión única <i>de novo</i> Diámetro vaso: 3,0-3,5 mm Longitud lesión: ≤ 12 mm	Aspirina > 80 mg/día durante 12 meses y clopidogrel 75 mg/día durante 6 meses	Angiográfico y ecográfico: 6 Clínico: 12
TAXUS II, 2003 ¹⁷ Europa, Canadá, Singapur, Argentina, Nueva Zelanda y Australia (38 centros)	<i>Stent paclitaxel</i> (TAXUS NIR®) con 2 velocidades de liberación: lenta (n = 131) y moderada (n = 135) frente a <i>stent</i> no recubierto (n = 270)	Lesión única <i>de novo</i> Diámetro vaso: 3,0-3,5 mm Longitud lesión: ≤ 12 mm	Aspirina 75 mg/día (indefinido) y clopidogrel 75 mg/día o ticlopidina 250 mg, 2 veces día durante 6 meses	Angiográfico y ecográfico: 6 Clínico: 1, 6 y 12
TAXUS IV, 2004 ¹⁹ Estados Unidos (73 centros)	<i>Stent paclitaxel (TAXUS</i> Express II®) de liberación lenta (n = 662) frente a <i>stent</i> no recubierto (n = 652)	Lesión única <i>de novo</i> Diámetro vaso: 2,5-3,5 mm Longitud lesión: 10-28 mm	24% diabéticos Aspirina 325 mg/día (indefinido) y clopidogrel 75 mg/día durante 6 meses	Angiográfico y ecográfico: 9 Clínico: 1, 4, 9 y cada año hasta 5
ASPECT, 2003 ²⁰ Corea, China y Estados Unidos (3 centros)	<i>Stent paclitaxel (Supra G</i> <i>stent</i> ® sin polímero) con 2 dosis de 3,1 µg/mm ² (n = 59) y de 1,3 µg/mm ² (n = 58) frente a <i>stent</i> no recubierto (n = 59)	Lesión única <i>de novo</i> Diámetro vaso: 2,5-3,5 mm Longitud lesión: ≤ 12 mm	20% diabéticos; 40% lesión multivaso Aspirina y ticlopidina o clopidogrel durante 1 mes en 2 centros y durante 6 meses en el otro centro. En 37 pacientes cylostazol en lugar de ticlopidina o clopidogrel	Angiográfico y clínico: hasta 6
ELUTES ^{33,b} Europa (22 centros)	<i>Stent</i> con diferentes dosis de paclitaxel (V-Flex Plus®): 0,2 µg/mm ² (n = 37); 0,7 µg/mm ² (n = 39); 1,4 µg/mm ² (n = 39); 2,7 µg/mm ² (n = 37) frente a <i>stent</i> no recubierto (n = 38)	Lesión <i>de novo</i> Diámetro vaso: 2,7-3,5 mm Longitud lesión: ≤ 15 mm	<i>Stent</i> paclitaxel sin polímero Aspirina y clopidogrel durante 3 meses	Angiográfico: 6 Clínico: 12

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA 1. Características de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados con *stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos, publicados o en curso (continuación)

Estudio	Grupos de comparación	Tipo de lesión	Otras características/ Tratamiento antiagregante	Seguimiento (meses)
DELIVER I ^a Estados Unidos (multicéntrico)	<i>Stent</i> paclitaxel de liberación sostenida 3,0 µg/mm ² (Achieve [®]) (n = 522) frente a <i>stent</i> no recubierto (n = 519)	Lesión <i>de novo</i> Diámetro vaso: 2,5-4 mm Longitud vaso: ≤ 25 mm	Se desconoce el tratamiento antiagregante	Angiográfico: 8
FUTURE I ^a Alemania (1 centro)	<i>Stent</i> con everolimus (Champion) (n = 27) frente a <i>stent</i> no recubierto (n = 15)	Lesión <i>de novo</i> Diámetro vaso: 2,5-4 mm Longitud vaso: 14-18 mm	Exclusión de diabéticos Se desconoce el tratamiento antiagregante	Angiográfico y ecográfico: 6 Clínico: 1, 6 y 12

ECCA: ensayo clínico controlado y aleatorizado; HTA: hipertensión; IAM: infarto agudo de miocardio. ^aEstudios en curso o no publicados. ^bC-SIRIUS y ELUTES fueron publicados durante la revisión externa de este manuscrito.

(principalmente el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista³ y un informe sobre el coste-efectividad del *stent* con sirolimus patrocinado por su fabricante⁸) y se contactó con profesionales expertos en el tema cuando la evidencia disponible era incompleta. Se realizó el análisis desde la perspectiva del hospital, con un horizonte temporal de 1 año para España, y se calculó el precio neutral del nuevo *stent* como el que, atendiendo a la práctica habitual y sustituyendo al *stent* convencional, no modificaría el presupuesto global del intervencionismo coronario.

RESULTADOS

Eficacia, efectividad y seguridad del *stent* recubierto de fármaco antiproliferativo

Se identificaron 12 estudios publicados que cumplían los criterios de inclusión⁹⁻²⁰, algunos de ellos con diversas publicaciones. De ellos, 7 valoraron el *stent* recubierto con sirolimus (rapamicina)⁹⁻¹⁵ y 5, con paclitaxel¹⁶⁻²⁰. En relación con el diseño, 7 utilizaron un diseño experimental (ensayo clínico controlado y aleatorizado [ECCA])^{10-12,16,17,19,20} y los demás fueron series clínicas prospectivas sin grupo control^{19,13,14,18} y una serie con control histórico¹⁵, con valoración antes y después de la intervención de los parámetros de la luz coronaria (angiografía y ecografía intravascular) y sólo evaluación postintervención de los aspectos clínicos (ECM). La valoración de la calidad metodológica de los 12 estudios identificados mostró que 7 de ellos utilizaron asignación aleatoria y enmascaramiento; 6 realizaron el análisis según intención de tratar; 11 tuvieron un seguimiento y control de pérdidas adecuado (< 15%), 8 mostraron comparabilidad entre los grupos de pacientes al inicio del estudio y 7, al final del seguimiento.

Se localizaron ensayos en curso (no publicados) con diferentes fármacos antiproliferativos de los que sólo

se dispone de resultados provisionales, y otros que fueron suspendidos por la aparición de reestenosis y efectos adversos importantes (ensayo ACTION con actinomicina-D, ensayos BRILLIANT y BATMAN con batimastat, ensayo PRESENT I con tacrolimus y ensayo SCORE con QuaDS-QP2)²¹. Estos últimos estudios no se tuvieron en cuenta en esta revisión.

En la tabla 1 se presentan las características principales de los ensayos controlados y aleatorizados (publicados o en curso) que permiten valorar su homogeneidad y comparabilidad.

La revisión de los ECCA publicados nos muestra que los pacientes tratados con sirolimus (ensayo RAVEL¹⁰ y ensayos SIRIUS^{11,12}) o con paclitaxel (ensayos TAXUS^{16,17,19} y ensayo ASPECT²⁰) en lesiones *de novo* de longitud menor a 30 mm en vasos de 2,5-3,5 mm de diámetro presentaron mejores resultados angiográficos y ecográficos (diámetro luminal mínimo, diámetro de la estenosis, pérdida luminal tardía y tasa de reestenosis) que el grupo tratado con *stent* convencional (a los 6-9 meses de seguimiento y de forma significativa para la mayor parte de estos resultados). Los ECM fueron significativamente menores en el grupo tratado con *stents* recubiertos entre los 6 y 12 meses de seguimiento, en general por una menor tasa de revascularización. El NNT con el nuevo *stent* para prevenir una revascularización fue menor de 15 en todos los casos (tabla 2). La tasa de trombosis con *stent* recubierto fue del 0-1,1% y con *stent* convencional del 0-0,8%, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de *stent*.

En la revisión de los estudios observacionales se aprecia que cuando los *stents* fueron aplicados en reestenosis intra-*stent* (Registros ISR de Rotterdam¹³ y de Brasil¹⁴ con sirolimus y registro TAXUS III¹⁸ con paclitaxel) a los 4-12 meses de seguimiento se observaron peores resultados que los obtenidos en lesiones *de novo* en los estudios anteriores. El registro con sirolimus RESEARCH¹⁵, de lesiones complejas y con sín-

TABLA 2. Tasa de reestenosis y eventos cardíacos mayores en los estudios publicados, no publicados y en curso

Estudio	Diseño y seguimiento	Grupos de comparación	Reestenosis ^a (%)	Muerte (%)	IAM (%)	Revascularización			EGM (%)
						(%)	(%)	RRI ^a	
FIM ^{23,24}	Serie clínica 24 meses ECCA	Sirolimus (140 µg/cm ²) Sirolimus (140 µg/cm ²) frente a control	3,3 0 1,7 frente a 1,7 (NS)	3,3 (NS)	3,3 3,3 frente a 4,2 (NS)	TLR: 3,3 TVR: 3,3	—	—	10 5,8 frente a 28,8 (p < 0,001)
RAVEL ¹⁰	6/12 meses	Sirolimus (140 µg/cm ²) frente a control	26,6 (p < 0,001) 8,9 frente a 36,3 (p < 0,001)	1,7 frente a 0,6 (NS)	3,3 frente a 4,2 (NS)	TLR: 0 frente a 22,9 (p < 0,001)	≈ 0	≈ 0	5,8 frente a 28,8 (p < 0,001)
EU-SIRIUS ¹¹ (Estados Unidos)	ECCA 8/9 meses	Sirolimus (140 µg/cm ²) frente a control	0,9 frente a 0,6 (NS)	0,9 frente a 0,6 (NS)	2,8 frente a 3,2 (NS)	TLR: 4,1 frente a 16,6 (p < 0,001)	0,25	8	7,1 frente a 18,9 (p < 0,001)
E-SIRIUS ¹² (Europa)	ECCA 8/9 meses	Sirolimus (140 µg/cm ²) frente a control	42,3 (p < 0,001)	1,1 frente a 0,6 (NS)	5,6 frente a 2,3 (NS)	TLR: 4 frente a 20,9 (p < 0,001)	0,19	5,9	8 frente a 22,6 (p < 0,001)
C-SIRIUS (Canadá) ^{32,e}	ECCA 8/9 meses	Sirolimus (140 µg/cm ²) frente a control	52,3 (p < 0,001)	0 frente a 0 NA	2 frente a 4 (NS)	TLR: 4 frente a 18 (p < 0,001)	0,22	7,1	4 frente a 18 (p < 0,05)
BIFURCATION ^{34,e}	ECCA 6 meses	Sirolimus (140 µg/cm ²) frente a control (angioplastia)	18,7 (NS)	1,6 frente a 0 (NS)	1,6 frente a 4,5 (NS)	TLR: 9,5 frente a 4,5 (NS)	2,11	NA	19 frente a 13,6 (NS)
Registro ISR (Rotterdam) ¹³	Serie clínica 4/9 meses	Sirolimus i: 4	12,5 is: 13,3	6,25 0	0	—	—	—	18,7
Registro ISR (Brasil) ¹⁴	Serie clínica 4/12 meses	Sirolimus i: 4	0	0	0	—	—	—	4
Registro RESEARCH ¹⁵	Serie clínica con control 1 mes	Sirolimus frente a control histórico	NA	3 frente a 3 (p = 1)	3 frente a 1 (NS)	TLR + TVR: 1 frente a 2,7 (NS)	0,37	58,8	6,1 frente a 6,6 (NS)
TAXUS I ¹⁶	ECCA 6/12 meses	Paclitaxel (1 µg/mm ²) de liberación lenta frente a control	0 frente a 10 (NS)	0 frente a 0 NA	0 frente a 0 NA	TVR: 3 frente a 10 (NS)	0,3	14,3	3 frente a 10 (NS)
TAXUS II ¹⁷	ECCA 6/12 meses	Paclitaxel (1 µg/mm ²) liberación lenta/ moderada frente a control	2,3 frente a 4,7 frente a 19 (p < 0,001)	0 frente a 0 frente a 0,8 (NS)	2,4 frente a 1,5 frente a 5,31 (NS)	TLR + TVR: 10,1 frente a 6,9 frente a 17,5 (NS y p < 0,001)	0,39	9,4	10,9 frente a 9,9 frente a 21,7 (p < 0,05)
TAXUS II ¹⁸	Serie clínica 6/12 meses	Paclitaxel (1 µg/mm ²)	16	0	3,6	TLR: 21,4% TVR: 0	—	—	29

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA 2. Tasa de reestenosis y eventos cardíacos mayores en los estudios publicados, no publicados y en curso (continuación)

Estudio	Diseño y seguimiento	Grupos de comparación	Reestenosis ^d (%)	Muerte (%)	Revascularización			ECM (%)
					IAM (%)	RR ^a	NNT ^a	
TAXUS IV ¹⁹	ECCA 9 meses	Paclitaxel (1 µg/mm ²) de liberación lenta frente a control	1,4 frente a 1,1 (NS)	3,5 frente a 3,7 (NS)	TLR: 3 frente a 11,3 (p < 0,001) TVR: 4,7 frente a 12 (p < 0,001)	0,27 0,39	12,1 13,7	8,5 frente a 15 (p < 0,001)
ASPECT ²⁰	ECCA 6 meses	Paclitaxel 3,1/1,3 µg/mm ² frente a control	4/12 frente a 27 (p < 0,001)	0/1,7 frente a 0 (NS)	3,4/1,7 frente a 1,7 (NS)	TLR: 3/4/3,4 frente a 3,4 (NS)	1 NA	10/7 frente a 5 (p < 0,05) ^c
ELUTES ^{33,e}	ECCA 6/12 meses	Paclitaxel 2,7/1,4/0,7/0,2 µg/mm ² frente a control	3,2/13,5/14,3/20,6 frente a 20,6 (p = 0,05)	2,7/0/0/0 frente a 0 NA	2,7/0/2,6/0 frente a 2,6 NA	TLR: 5,4/10,2/5,1/5,4 frente a 15,8 (NS)	0,32 9,4	13,5/10,2/7,6/5,4 frente a 15,8 (NS)
DELIVER I ^{35,36,b}	ECCA 9 meses	Paclitaxel 3 µg/mm ² frente a control	16,7 frente a 22,4 (NS)	1 frente a 1 NA	1 frente a 1,2 (NS)	TVR: 11,7 frente a 14,8 (NS)	0,79 32,3	10,3 frente a 13,3 (NS)
DELIVER II ^{35,b}	Serie clínica 6 meses	Paclitaxel 3 µg/mm ² –	2,3	4,9	TLR: 8,5 TVR: 1,1	–	–	15,7
PRESENT II ^{37,38,b}	Serie clínica 6 meses	Tacrolimus 230 µg/mm ²	32	–	–	TLR: 31,8	–	36,4
EVIDENT ^{37,b}	Serie clínica 6 meses	Tacrolimus 352 µg/mm ²	27	9,1	9,1	TVR: 4,5 TLR: 27,3	–	36,4
FUTURE ^{35,b}	ECCA 6 meses	Everolimus 600 µg/mm ² frente a control	i: 0 frente a 9,1 (NS)	3,8 frente a 0 (NS)	0 frente a 0 NA	TLR: 3,8 frente a 8,3 (NS)	0,46 22,2	7,7 frente a 8,3 (NS)

ECCA: ensayo clínico controlado y aleatorizado; IAM: infarto agudo de miocardio; TLR: revascularización de la lesión diana (*target lesion revascularization*); ECM: eventos cardíacos mayores (resultado combinado de mortalidad, IAM y revascularización de la lesión o del vaso tratado); RR: riesgo relativo; NNT: número de personas que es necesario tratar; NA: no aplicable, ya que los grupos de comparación mostraron la misma tasa de revascularización o bien no se valoró; NS: estadísticamente no significativo.

^aEn caso de más de un grupo de intervención, se ha calculado el RR y el NNT con los resultados de revascularización del grupo más favorable.

^bEstudio no publicado o en curso.

^cEste estudio consideró dentro de la tasa de ECM la trombosis subaguda que presentaron algunos pacientes tratados con cilostazol en los grupos de intervención (nota: hubo diferente tratamiento antiagregante entre los pacientes incluidos en el estudio).

^dReestenosis (i: intra-stent; p: peri-stent; is: intrasegmento).

^eEstos estudios fueron publicados durante la revisión externa de este manuscrito y sus resultados fueron actualizados durante dicha revisión.

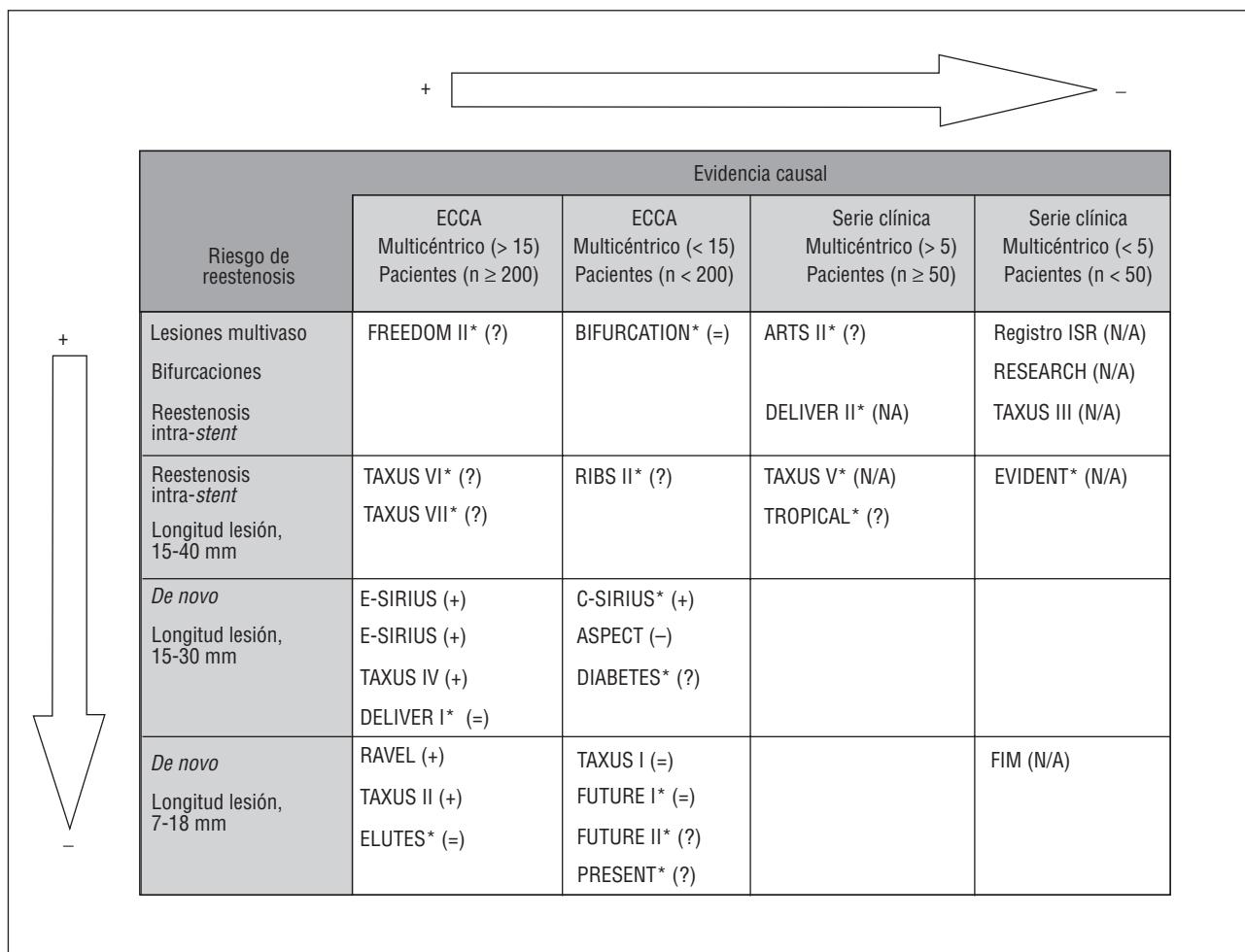


Fig. 1. Estudios identificados (publicados y en curso) según el grado de evidencia causal y el riesgo de reestenosis de los pacientes.

+: efecto positivo, cuando hay un beneficio clínico (reducción de la tasa de eventos cardíacos mayores) estadísticamente significativo del *stent* recubierto por encima del *stent* convencional; =: ningún efecto, cuando no se muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; -: efecto negativo, cuando hay un riesgo estadísticamente significativo del *stent* recubierto por encima del *stent* convencional; ?: aún no se dispone de resultados; N/A: no aplicable, cuando no se dispone de un grupo control de asignación aleatorizada.

*Estudios en curso. Los estudios C-SIRIUS, BIFURCATION (cuyo grupo control fue angioplastia) y ELUTES fueron publicados durante la revisión externa de este manuscrito.

drome coronario agudo, ha publicado los resultados preliminares (30 días de seguimiento) con unas tasas de éxito del procedimiento (ECM) y de complicaciones posprocedimiento similares a las de una cohorte histórica con *stent* convencional. La serie clínica FIM comparó 2 formulaciones distintas de liberación de sirolimus, con resultados de efectividad algo más favorables para el grupo de liberación lenta en los 2 años de seguimiento^{9,22-24}.

En curso se encuentran ensayos (ARTS II, BIFURCATION, DELIVER II, TAXUS V-VII, entre otros) que aplican el *stent* con sirolimus o paclitaxel en lesiones más complejas y en reestenosis intra-stent, y también que estudian otros fármacos antiproliferativos, como los ensayos PRESENT y EVIDENT con tacrolimus y los ensayos FUTURE I-II con everolimus.

En la figura 1 se muestran todos los estudios identificados (publicados o no) y la dirección del efecto encontrado para los ECM en función del diseño (experimental o no, número de centros participantes y tamaño muestral), así como el riesgo de reestenosis de los pacientes incluidos definido por el tipo de lesión (situación, vasos afectados y longitud). Más de la mitad de los estudios con mayor capacidad de demostrar evidencia causal (ECCA) se encuentra en curso y la mayoría se realiza en pacientes con menor riesgo de reestenosis (lesiones *de novo* y más cortas).

La combinación metaanalítica de ECCA sólo se realizó para la tasa de revascularización, ya que fue el único resultado clínico de los ECM que mostró diferencias significativas entre los grupos de comparación (se utilizó la tasa de revascularización de la lesión dia- na [TLR] y, en el caso de no estar disponible, la tasa

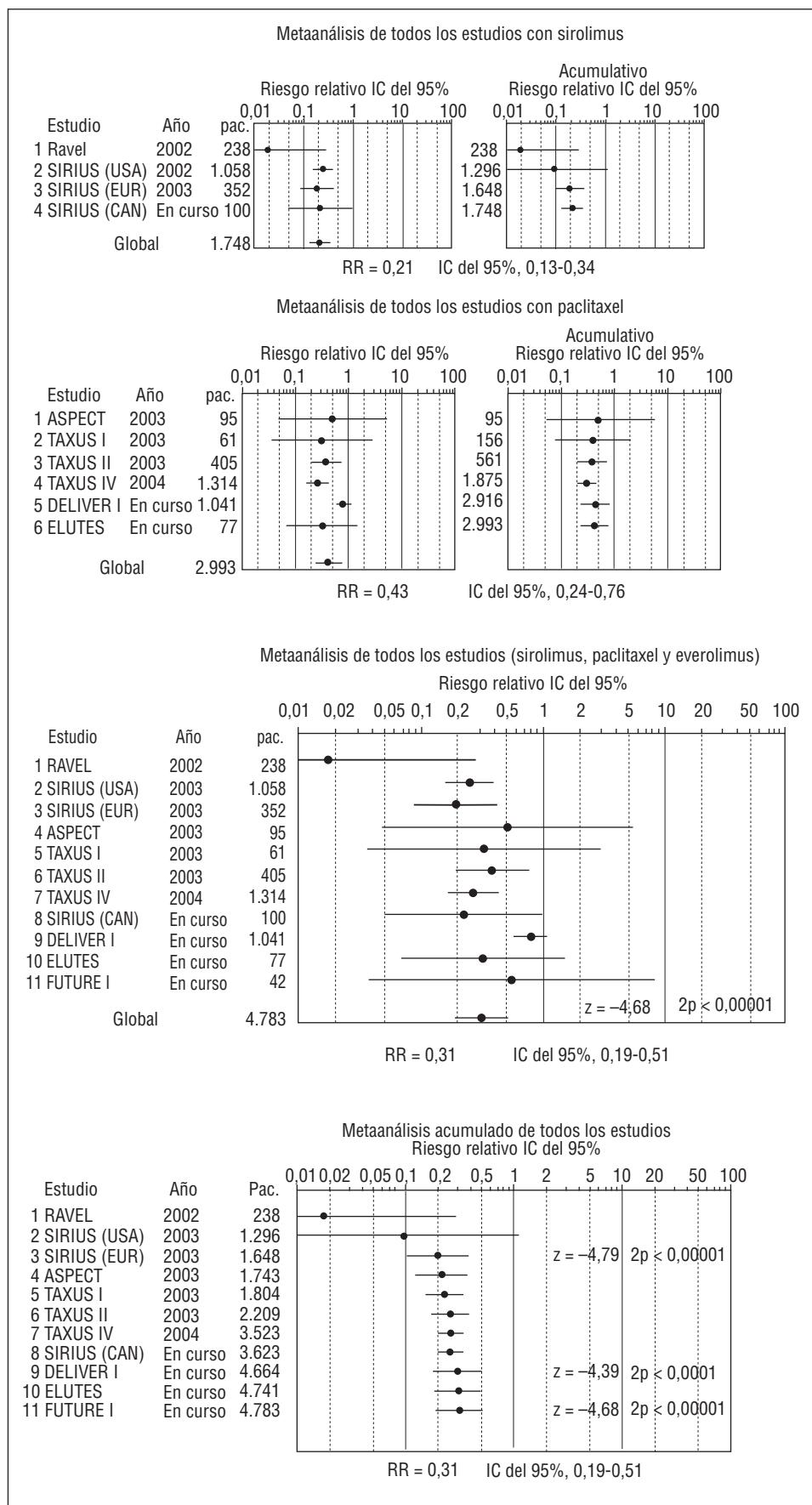


Fig. 2. Asociación entre tasa de revascularización y tratamiento con *stent* recubierto de fármacos antiproliferativos: metaanálisis con modelo de efectos aleatorios (método de Dersimonian-Laird). pac.: pacientes; RR: riesgo relativo con el modelo de efectos aleatorios; IC: intervalo de confianza. Los estudios C-SIRIUS y ELUTES fueron publicados durante la revisión externa de este manuscrito.

TABLA 3. Análisis de costes a 1 año y cálculo del coste neutral bajo el supuesto de tasas de efectos medios (en euros)

Parámetro	Intervención con <i>stent</i> convencional		Intervención con <i>stent</i> recubierto	
	Intervenciones	Costes	Intervenciones	Costes
Intervenciones <i>de novo</i> ^a	29.640	184.034.760 ^b	29.640	213.674.760 ^c
<i>Stents</i> adicionales ^d	14.302	14.302.000	14.302	28.604.000
Revacularizaciones con balón normal ^{e,f}	2.668	13.895.528	711	3.705.474
Revacularizaciones con balón de corte				
<u>u otros dispositivos</u> ^{g,h}	889	4.809.683	237	1.282.582
Revacularizaciones con <i>stent</i> convencional ⁱ	445	2.760.521	119	736.139
Revacularizaciones con <i>bypass</i> ^j	445	5.364.099	119	1.430.426
Costes totales anuales		225.166.591		249.433.381
Análisis de sensibilidad	216.223.314-251.996.423		242.278.760-263.742.625	
Coste neutral del <i>stent</i> recubierto		1.448		
Análisis de sensibilidad		1.407-1.733		

^aSegún el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del año 2002³, se realizaron 34.723 procedimientos intervencionistas coronarios, de los cuales 31.871 fueron con *stent*; sabiendo que el 93% de las lesiones tratadas según el Registro son *de novo*, podríamos presumir que aproximadamente 29.640 procedimientos con *stent* se han realizado en lesiones *de novo*.

^bCoste de la intervención con *stent* convencional, 6.209 € (angiografía, procedimiento y *stent*) y coste de sólo el *stent* convencional, 1.000 € (fuente: CORDIS⁸).

^cCoste de la intervención con *stent* recubierto [Cypher[®]] 7.209 € (angiografía, procedimiento y *stent*) y coste de sólo el *stent* recubierto [Cypher[®]] 2.000 € (fuente: CORDIS⁸).

^dSi restamos el número de *stents* implantados (47.249) del número de procedimientos con *stents* (31.871) podemos saber el número de *stents* adicionales implantados (15.378), de los cuales un 93% se habrían puesto en lesiones *de novo* (14.302), según el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del año 2002³.

^eLa tasa de revascularización (reestenosis clínica) habiendo utilizado el *stent* convencional estaría alrededor del 15%³⁰ y del 4% aproximadamente para el *stent* recubierto según los estudios revisados (ensayos clínicos controlados y aleatorizados); el uso de globo normal en la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) para la revascularización de la reestenosis se estima que es del 60% aproximadamente (según información facilitada por cardiólogos expertos).

^fCoste de la intervención (ACTP) con globo normal, 5.209 € (angiografía y procedimiento); este coste se ha calculado partiendo del coste de una intervención con *stent* convencional al que restamos el coste del *stent* (según datos del estudio CORDIS⁸).

^gEl uso de otros dispositivos (especialmente el globo de corte) para la revascularización de la reestenosis se estima que es del 20% aproximadamente (según información facilitada por cardiólogos expertos).

^hCoste de la intervención con otros dispositivos, 5.409 € (angiografía, procedimiento y dispositivo); este coste se ha calculado partiendo del coste de una intervención con *stent* convencional al que restamos el coste del *stent* (según datos del estudio CORDIS⁸) y añadiendo el coste adicional de un balón de corte (aproximadamente un 30% más caro que un balón normal, es decir, unos 200 € adicionales, según información facilitada por cardiólogos expertos).

ⁱEl uso del *stent* convencional para la revascularización de la reestenosis se estima que es del 10% aproximadamente (según información facilitada por cardiólogos expertos).

^jEl uso de *bypass* para la revascularización de la reestenosis se estima que es del 10% (según información facilitada por cardiólogos expertos). El coste del *bypass* se estima en 12.065 € (angiografía y procedimiento) (fuente: CORDIS⁸).

de revascularización del vaso diana [TVR]). Se excluyó del metaanálisis a 37 pacientes del ensayo ASPECT que recibieron diferente tratamiento antiagregante que los del resto de estudios incluidos y que presentaron efectos adversos. Los resultados del metaanálisis (fig. 2) indican que se podría reducir la tasa de revascularización en un 69% (RR = 0,31; IC del 95%, 0,19-0,51). Se aplicó un modelo de efectos aleatorios debiendo a la presencia de heterogeneidad estadística ($p < 0,1$; prueba Q) después de estudiar posibles causas de heterogeneidad clínica. El análisis de subgrupos realizado en función de determinadas características, como el tipo de fármaco antiproliferativo, el tipo de lesión, la duración del seguimiento, el tipo de revascularización evaluada (TLR y/o TVR) o si el estudio había sido publicado o no, sólo mostró un resultado algo más favorable para el *stent* con sirolimus (RR = 0,21; IC del 95%, 0,13-0,34) que con paclitaxel (RR = 0,43; IC del 95%, 0,24-0,76). Este último también presentó más variabilidad en los resultados de los estudios, a la vez que su beneficio en lesiones más complejas sería más dudoso.

Para comprobar la robustez o estabilidad de la medida final obtenida se realizó un análisis de sensibilidad, con el objetivo de conocer la influencia de cada uno de los estudios en la estimación global del efecto, el cual no modificó sustancialmente los resultados obtenidos.

Análisis de costes

El objetivo de este análisis fue determinar lo que supondría en el ámbito presupuestario tratar a una cohorte de pacientes con estenosis coronaria (igual al número total de pacientes tratados durante el año 2002 en España)³ en los que se implanta por primera vez un *stent* convencional o un *stent* recubierto con fármacos antiproliferativos. En la tabla 3 se muestran los costes totales a 1 año para 29.640 pacientes bajo los supuestos de efectos medios (tasas de reestenosis y revascularizaciones no extremas) según la evidencia científica revisada y los datos de costes disponibles. Aunque la utilización del nuevo *stent* permite reducir la tasa de reestenosis tras la primera intervención y, así, la necesidad de revascularización, la utilización generalizada

del nuevo *stent* con los precios actuales supondría un incremento en el global de recursos. Por cada 1.000 pacientes nuevos, la utilización generalizada (sustitutiva) de un *stent* recubierto en lugar de uno convencional supondría un gasto de 818.718 € adicionales (o 819 € por cada paciente).

El precio neutral del nuevo *stent*, es decir, el valor que debería tener el nuevo *stent* para que no incrementara el presupuesto global utilizando el *stent* convencional, sería de 1.448 €, es decir, 552 € menos que el coste del *stent* con sirolimus utilizado para el cálculo (2.000 € en el año 2004, aproximadamente el doble del *stent* convencional). Dado que el precio del *stent* convencional puede variar en el mercado, se ha derivado la siguiente fórmula que permite obtener el precio neutral del *stent* recubierto en función del precio del *stent* convencional:

$$\text{Precio neutral del } stent \text{ recubierto} = (1.935.201 + [\text{precio } stent \text{ convencional} \times 4.427]) / 4.394$$

Bajo los supuestos de tasas de efectos que minimizan y maximizan los costes totales anuales (análisis de sensibilidad en función de las tasas de reestenosis evitadas), la utilización del nuevo *stent* supondría un gasto adicional de 879 y 396 € por paciente, respectivamente. El cálculo del precio neutral para estos dos escenarios oscilaría entre 1.407 y 1.733 €, respectivamente.

DISCUSIÓN

Esta revisión muestra el gran interés y las expectativas que los *stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos han levantado en la comunidad cardiológica e intervencionista. Sin embargo, hoy por hoy, los estudios publicados de eficacia, efectividad y seguridad del *stent* con sirolimus o paclitaxel de diseño más robusto (ECCA) se limitan a una población inicialmente muy seleccionada, con un riesgo de reestenosis medio o bajo.

La combinación metaanalítica de los ECCA identificados (publicados o no) muestra que la tasa de revascularización podría reducirse entre un 49 y un 81% cuando se aplican los nuevos *stents* en lesiones *de novo* y en general poco complejas. La evidencia procedente de otros estudios no experimentales o en curso en lesiones más complejas y/o en pacientes con mayor riesgo de reestenosis es menos esperanzadora en términos de frecuencia absoluta. Sin embargo, los resultados son, en general, mejores que cuando se aplica un *stent* convencional, y la disminución relativa del riesgo parece ser de similar magnitud.

El concepto o definición de reestenosis y la preocupación por la luminología coronaria entre los cardiólogos intervencionistas han sido puntos conflictivos durante muchos años^{25,26}. Los problemas derivados de la

realización de angiografías de seguimiento y de la variabilidad interobservador e intraobservador, además de la escasa correlación angiográfica y clínica, han conducido a la utilización de resultados clínicos (ECM) como indicadores de reestenosis. El hecho de utilizar una combinación de diversas variables de resultado probablemente responda a que se necesite un menor tamaño muestral para obtener diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados, aunque esta mayor precisión puede generar confusión sobre el efecto verdaderamente obtenido²⁷. Los estudios revisados muestran, en general, diferencias significativas en tan sólo una de las variables de resultado: la necesidad de revascularización. Sin embargo, este resultado, aunque clínicamente relevante, sigue siendo intermedio (no finalista), depende sobre todo del criterio médico y no incorpora de forma estandarizada el impacto en la percepción de salud del propio paciente.

En cuanto a las posibles reacciones adversas, se ha descrito una mayor frecuencia de aposición incompleta tardía en el grupo del *stent* recubierto. Sin embargo, no se ha observado un aumento de trombosis tardía ni de ECM en estos pacientes en los primeros 12 meses^{28,29}. También se han relacionado (*stents* Cypher®) con una aparición más frecuente de trombosis subaguda y reacciones hipersensibles. La Food and Drug Administration (www.fda.gov/cdrh/safety/cypher.html) ratificó, en noviembre de 2003, su seguridad y eficacia si se utilizan en las condiciones en las que fueron aprobados en abril de 2003: selección precisa del tamaño del *stent*; selección apropiada de los pacientes (pacientes con lesiones *de novo* de ≤ 30 mm de longitud y en vasos de 2,5 a 3,5 mm); uso correcto de tratamiento antiplaquetario (3 meses postimplantación como mínimo) y, finalmente, el uso de técnicas adecuadas para la expansión del *stent*.

Los resultados a largo plazo de estos nuevos *stents* no son conocidos. El más largo de los seguimientos publicados es de 2 años²⁴ en una serie clínica y no se observaron nuevos eventos clínicos. Hay también otras cuestiones pendientes de resolver como, por ejemplo, conocer si el fármaco inhibe el crecimiento neointimal de forma permanente o simplemente retrasa su formación; conocer el efecto y la seguridad de los polímeros utilizados; determinar el mejor agente antiproliferativo y el papel de la dosis de fármaco liberado localmente; establecer la eficacia del nuevo *stent* en lesiones diferentes de las estudiadas hasta ahora y con una anatomía más desfavorable y, por último, determinar los subgrupos de pacientes en los cuales los resultados con este nuevo *stent* podrían ser más relevantes y con una mejor relación coste-efectividad. Algunos análisis de subgrupos en pacientes con mayor riesgo de reestenosis (diabéticos, lesión en vaso estrecho y ubicada en arteria descendente anterior) realizados por uno de los estudios revisados¹¹ muestran una mayor eficiencia clí-

nica en dichos grupos. Estos resultados podrán confirmarse en estudios diseñados específicamente para ello³⁰.

A precio de mercado, el uso generalizado del *stent* recubierto en sustitución del convencional supondría un mayor gasto global en todos los casos desde la perspectiva del hospital y con un horizonte temporal de 1 año. En este escenario, si varía el precio del *stent* recubierto, cambiará también su repercusión en el impacto presupuestario. Cuando se lo relativiza como gasto de más por paciente, esta cifra no parece muy importante teniendo en cuenta que la cirugía de revascularización ya cuesta de por sí más de 6.000 € por intervención. No obstante, aún desconocemos cuál va a ser el comportamiento o la práctica con la aparición de estos nuevos *stents*. Nosotros hemos supuesto una práctica similar en 2 cohortes paralelas de pacientes. Pero es posible, como ya ha sucedido con otras tecnologías que suponían una mejora de las existentes, que se amplíen sus indicaciones y que su uso se generalice¹.

Este estudio no carece de limitaciones. En las revisiones sistemáticas, cabe destacar el sesgo de selección, ya sea a causa de una búsqueda bibliográfica inapropiada o debido al llamado sesgo de publicación (los estudios con resultados negativos tienen una menor probabilidad de ser publicados que los estudios con resultado positivo)³¹, que supone una sobreestimación del efecto observado. La inclusión de estudios no publicados y la búsqueda en diversas fuentes de información probablemente hayan reducido esta posibilidad. Sin embargo, no se consideraron los estudios publicados que fueron suspendidos por la aparición de ECM con el nuevo *stent*. Se trata de estudios con otros fármacos antiproliferativos en los que se interrumpió su fabricación e investigación y, por tanto, no parece que tengan una influencia en la efectividad y seguridad de los *stents* recubiertos evaluados. Además, el análisis de costes es aproximado y simplificado, y no constituye un estudio de su relación coste-efectividad. Se presume que los otros resultados posibles de una angioplastia con *stent* (éxito, IAM, muerte y efectos adversos) son similares, tanto si se utiliza *stent* convencional como recubierto, y que el uso de globo normal, *stent* convencional, *bypass* u otros dispositivos (globo de corte, aterectomías, etc.) también es similar cuando se produce revascularización. Los porcentajes estimados para los procedimientos de revascularización utilizados pueden variar entre hospitales y, posiblemente, cambiarán en el futuro con la mayor utilización del *stent* recubierto, pero de momento son los que más se aproximan a la práctica actual. Además, se han aplicado los datos de un estudio previo sobre la relación coste-efectividad del *stent* con sirolimus⁸ que consultó la base de datos de costes sanitarios Soikos (2002). Esta fuente de información no es de acceso gratuito y no identifica con claridad las fuentes de todos los valores

que facilita. También se desconoce si en el estudio previo se tuvo en cuenta otros costes directos (p. ej., horas de enfermería, número de visitas médicas, rehabilitación de los pacientes tras las intervenciones, etc.).

CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo indican que el tratamiento de la estenosis coronaria mediante *stents* recubiertos con sirolimus o paclitaxel puede reducir la tasa de revascularización (reestenosis clínica) hasta un 69% en lesiones únicas *de novo* menores de 30 mm en vasos de 2,5-3,5 mm de diámetro a los 12 meses de seguimiento y en comparación con el *stent* convencional. No se han demostrado otros beneficios clínicos.

El uso generalizado de los *stents* recubiertos supondría, a precio de mercado, un mayor gasto global en todos los casos desde la perspectiva del hospital y con un horizonte temporal de 1 año.

A pesar de que hay diferentes razones para ser optimistas ante la aparición de los *stents* con fármacos antiproliferativos, son necesarios más estudios controlados para determinar el tipo de pacientes y las lesiones en las que el beneficio puede ser mayor, lo que contribuirá a un uso con una mejor relación coste-efectividad de esta tecnología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grech ED. ABC of interventional cardiology: percutaneous coronary intervention. I: history and development. *BMJ* 2003;326:1080-2.
2. Grech ED. ABC of interventional cardiology: percutaneous coronary intervention. II: the procedure. *BMJ* 2003;326:1137-40.
3. Hernández JM, Goicolea J, Duran JM, Auge JM. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XII Informe oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2002). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:1105-18.
4. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
5. Bhargava B, Karthikeyan G, Abizaid AS, Mehran R. New approaches to preventing restenosis. *BMJ* 2003;327:274-9.
6. Oliva G. Eficacia, efectividad y seguridad de la radiación endovascular coronaria en el tratamiento de la reestenosis postangioplastia: Informe Técnico de la Agència d'avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM). Madrid: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 1999.
7. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1993;270:2598-601.
8. Resultados del análisis coste-efectividad con Cypher®. Barcelona: Health Outcomes Research Europe, 2002.
9. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tannajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:2007-11.

10. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban HE, 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.
11. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
12. Schofer J, Schlueter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362:1093-6.
13. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Smits PC, Van der Giessen WJ, Carlier SG, et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:184-9.
14. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Sousa AG, Feres F, Mattos LA, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;107:24-7.
15. Lemos PA, Lee CH, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis CA, et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2093-9.
16. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: Six and twelve month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38-42.
17. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-94.
18. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, Van der Giessen WJ, et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003;107:559-64.
19. 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.
20. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003;348:1537-45.
21. De la Fuente LM, Miano J, Mrad J, Penalosa E, Yeung AC, Eury R, et al. Initial results of the Quanam drug eluting stent (QuaDS-QP-2) Registry (BARDSS) in human subjects. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:480-8.
22. Rensing BJ, Vos J, Smits PC, Foley DP, Van den Brand MJ, Van der Giessen WJ, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J* 2001;22:2125-30.
23. Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, Tanabe K, Regar E, Vos J, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2002;106:1610-3.
24. Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS, et al. Two-year angiographic and intravascular ultra sound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation* 2003;107:381-3.
25. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary lumino-logy. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-42.
26. Iniguez RA. La reestenosis coronaria. Un problema no resuelto de la angioplastia coronaria transluminal percutánea. *Rev Esp Cardiol* 1993;46(Supl 3):85-96.
27. Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA* 2003;289:2554-9.
28. Degertekin M, Serruys PW, Tanabe K, Lee CH, Sousa JE, Colombo A, et al. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions: an intravascular ultrasound analysis. *Circulation* 2003;108:2747-50.
29. Technology Assessment Unit (TAU). An evaluation of drug eluting (coated) stents for percutaneous coronary interventions; what should their role be at the McGill University Health Centre (MUHC)? Montreal: McGill University Health Centre, 2003.
30. Bermejo J, Alfonso F. Resumen de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas de la American Heart Association 2003 (Orlando, Florida, 9-12 de noviembre de 2003). *Rev Esp Cardiol* 2004;57:60-8.
31. Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M. Sesgos en el metaanálisis. *Med Clin (Barc)* 1999;112:43-50.
32. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1110-5.
33. Gershlick A, De SI, Chevalier B, Stephens-Lloyd A, Camenzind E, Vrints C, et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaLUation of pacliTaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation* 2004;109:487-93.
34. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004;109:1244-9.
35. American College of Cardiology: Drug-Eluting Stents. Chicago, Illinois. Trends-in-Medicine (revista electrónica) 2003 April (consultado 13/01/2004). Disponible en: <http://www.trends.in-medicine.com>
36. Bermejo J, Alfonso F, Bosch X. Estudio Deliver. Resumen de los ensayos clínicos presentados en la 52 Sesión Científica del American College of Cardiology (Chicago, EE.UU., 30 de marzo a 2 de abril de 2003). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:601-6.
37. Cardiac Revascularization Therapy 2003. Washington, DC. Trends-in-Medicine (revista electrónica) 2003 February (consultado 20/01/2004). Disponible en: www.trends-in-medicine.com
38. Gerckens G, Buellesfeld L, Mueller R, Staberock M, Selbach G, Schmidt T, et al. Evaluation of a tacrolimus-eluting coronary stent with nanoporous ceramic coating in treatment of native coronary artery lesions: phase I and II of the PRESENT study (abstract 1006-184). Presentado en The 52nd Annual Scientific Session of the American College of Cardiology. Chicago, March 30-April 2, 2003. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:7A.
39. Gómez-Hospital JA, Cequier A, Fernández-Nofrías E, Mauri J, García del Blanco B, Iraculís E, et al. Tratamiento de la reestenosis intra-stent. Situación actual y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:1130-8.



BIO MED



unidix

Especialistas en cirugía cardiovascular

desde 1977 al cuidado de tu salud



91 803 28 02



info@biomed.es

