

ISSN 1668-2793



# IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

## STENT LIBERADOR DE DROGAS EN ENFERMEDAD CORONARIA

*Drug -Eluting Stents in Coronary Heart Disease*

**Esta es una Actualización del Informe de  
Respuesta Rápida N° 239. Agosto 2011**

### Informe de Respuesta Rápida N°310

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

Agosto 2013

Miembro de la International Network of Agencies  
for Health Technology Assessment

*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## Autores

Dra. Viviana Brito  
Dra. Analía López  
Dra. Andrea Alcaraz  
Dr. Andrés Pichón-Riviere  
Dr. Federico Augustovski  
Dr. Sebastián García Martí  
Dr. Ariel Bardach  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. Karen Klein

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

*Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.*

*Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

### Informe de Respuesta Rápida Nº 310

#### Stent Liberador de Drogas en Enfermedad Coronaria

**Fecha de realización:** Agosto de 2013  
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Este documento es un informe técnico del Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

### **Dirección**

Dr. Andrés Pichón-Riviere

Dr. Federico Augustovski

### **Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

### **Investigadores**

Dr. Ariel Bardach

Dra. Viviana Brito

Dr. Agustín Ciapponi

Lic. Daniel Comandé

Dr. Demián Glujovsky

Dr. Lucas Gonzalez

Dra. Analía López

Dra. Cecilia Mengarelli

Dra. Virginia Meza

Dr. Martín Oubiña

Dr. Alejandro Regueiro

Dra. Lucila Rey Ares

Dra. Marina Romano

Dra. Anastasia Secco

Dra. Natalie Soto

Lic. Daniela Moraes Morelli

Lic. María Urtasun Lanza

### **Para Citar este informe:**

Brito B, López A, Alcaraz A, Pichón-Riviere, Augustovski F, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, Klein K. ***Stent Liberador de Drogas en Enfermedad Coronaria***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 310, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2013. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

**RESUMEN****Stent Liberador de Drogas en Enfermedad Coronaria.****Introducción**

Los stents coronarios incrementaron la seguridad y eficacia de la angioplastia percutánea en el tratamiento de la enfermedad coronaria, al disminuir la oclusión aguda y re-estenosis del segmento vascular tratado. Sin embargo la re-estenosis intrastent (RIS), consecuencia de la respuesta fibroproliferativa asociada a los mismos, condujo al desarrollo del stent liberador de drogas (SLD).

**Tecnología**

Los SLD están recubiertos con drogas que inhiben la proliferación celular y previenen la RIS, no difiriendo su técnica de colocación del stent convencional (SC).

**Objetivo**

Evaluar la evidencia disponible sobre eficacia, seguridad y políticas de cobertura del uso del stent liberador de droga en enfermedad coronaria.

**Métodos**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas DARE, NHS EED en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

**Resultados**

Se evaluó la utilidad del SLD sobre lesiones de novo en cardiopatía isquémica aguda y crónica estable, en la re-estenosis intrastent y en población diabética.

*Síndrome Coronario Agudo*

Se identificaron dos revisiones sistemáticas (RS) y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) (14.071 pacientes en total) comparando el SLD con el SC durante el infarto de miocardio con elevación del ST (IAMEST). En el grupo SLD se observó menor revascularización del vaso culpable (8,4% vs 17,3%; OR: 0,44; IC 95%: 0,35 a 0,54), sin diferencias en mortalidad general, mortalidad cardíaca, y trombosis intra-stent. Una de las RS con 6.769 pacientes evidenció menor incidencia de re-infarto de miocardio (RE-IAM) vinculado al SLD (3,8% vs 4,32% ; RR: 0,76; IC 95%: 0,58 a 0,98)

*Angina crónica estable*

Se identificaron tres RS (52.881 pacientes en total) comparando el SLD al SC y/o tratamiento médico en angina crónica estable, observándose menor revascularización del vaso culpable (HR 0,45; IC 95%: 0,37- 0,54) sin diferencias en mortalidad general ni RE-IAM en el grupo SLD.

*Angina Crónica Estable o Síndrome Coronario Agudo combinados*

Se encontraron dos RS (71.638 pacientes) comparando los distintos SLD entre sí y con el SC, sin observarse diferencias en mortalidad general ni trombosis intra-stent. Una menor revascularización del vaso culpable se asoció al SLD, siendo el stent liberador de sirolimus el más eficaz a corto

plazo (4,11% vs 15,76%; OR: 0,31; IC 95%: 0,22 a 0,42).

Un ECA (2.314 pacientes) que comparó el stent liberador de sirolimus con el SC evidenció reducción de la combinación de los eventos de mortalidad cardíaca e infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal (2,6% vs 4,8%; HR: 0,54; IC 95%: 0,31 a 0,93).

#### *Enfermedad coronaria de múltiples vasos*

Se encontraron dos RS y un ECA (38.097 pacientes en total) comparando el SLD con cirugía de revascularización miocárdica (CRM) en enfermedad de múltiples vasos coronarios. El SLD se asoció a mayor revascularización del vaso culpable (14,6% vs 6,8%; OR: 2,09; IC 95%: 1,72-2,55), sin diferencias en la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) ni IAM. Una de las RS (15.193 pacientes) mostró un aumento del 38% en mortalidad general (HR: 1,38, IC 95%: 1,20 a 1,59) relacionado al SLD.

Se encontró una RS comparando el SLD con el SC en enfermedad de múltiples vasos coronarios (n= 5.794) observándose menor revascularización del vaso culpable (OR: 0,58, IC95%: 0,45- 0,75), sin diferencias en mortalidad general ni IAM en el grupo SLD.

#### *Enfermedad del tronco de la coronaria izquierda*

Se identificaron una RS y un ECA (total de pacientes 10.129) comparando el empleo del SLD en enfermedad del tronco de la coronaria izquierda con la CRM. Se evidenció una mayor incidencia de revascularización asociado al SLD, sin diferencias en la mayoría de los estudios en mortalidad general ni IAM entre ambos grupos.

Una RS (10.342 pacientes) comparó el SLD al SC, encontrándose una reducción en mortalidad general (OR: 0,70 IC 95%: 0,53 a 0,92), IAM (OR: 0,49; IC 95%: 0,26 a 0,92) y revascularización del vaso culpable (OR: 0,46, IC 95%: 0,30 a 0,69) en el grupo SLD.

#### *Oclusión crónica total*

Se identificaron tres RS (11.428 pacientes) comparando el empleo del SLD con el SC, evidenciándose menor revascularización del vaso culpable (10,20% vs 23,19%; OR: 0,38, IC 95%: 0,24 a 0,60) sin diferencias en mortalidad general, IAM y trombosis intra-stent.

#### *Re-estenosis intrastent*

Se hallaron tres RS y seis ECAs (8.045 pacientes en total) asociándose el empleo del SLD a menor revascularización del vaso culpable (9,5% vs 21,2%, OR: 0,35; IC 95%: 0,25 a 0,49), sin diferencias en mortalidad general, IAM ni trombosis intra-stent comparado con técnicas como angioplastia con balón o braquiterapia intravascular

#### *Pacientes con diabetes*

Se identificaron tres RS (21.601 pacientes en total) comparando el SLD con la CRM, evidenciándose menor revascularización del vaso culpable (47,62% vs 52,38 %, OR: 0,18, IC 95%: 0,11- 0,30) y mayor riesgo de ACV (OR: 2,1, IC 95%: 0,99- 4,68) asociadas a la CRM, aunque sin diferencias en mortalidad general ni IAM.

Se encontraron tres RS (39.563 pacientes) comparando el empleo de SLD con el SC, evidenciando todos los SLD evaluados una reducción significativa en la revascularización del vaso culpable (RR: 0,38; IC 95%: 0,29 a 0,48 a RR: 0,63, IC 95%: 0,42 a 0,96), sin diferencias en mortalidad general, IAM ni trombosis intra-stent.

### **Guías de Práctica Clínica (GPC)**

Se identificaron las GPC del Colegio Americano de Cardiología junto a la Asociación Americana del Corazón, de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Asociación de Cirugía Cardiorácica, en todas ellas el SLD es considerado como alternativa al SC ante lesiones con riesgo aumentado de re-estenosis o trombosis intra-stent (vasos < 2,5 mm diámetro, lesiones > 20 mm de longitud) de poder cumplirse la terapia anti-plaquetaria.

### **Evaluaciones Tecnologías Sanitarias (ETS)**

Se identificó una ETS de la Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH), la cual señala una reducción en la revascularización del vaso culpable (RR: 0,34, IC 95%: 0,26 a 0,44) y RE- IAM (RR: 0,73, IC 95%: 0,57 a 0,94) al emplearse el SLD durante un síndrome coronario agudo, en lesiones oclusivas crónicas, o en re-estenosis posterior a SC o angioplastia con balón.

### **Políticas de cobertura**

Se identificaron políticas de cobertura de dos financiadores de E.E.U.U, uno de ellos avala el empleo del SLD en lesiones nuevas con estenosis  $\geq 50\%$ , mientras que el otro amplía su indicación también en presencia de RIS. El organismo de evaluación de tecnologías del Reino Unido (NICE, del inglés "*National Institute for Health and Clinical Excellence*") considera la indicación del SLD cuando la arteria a angioplastiarse es < 3 mm, la longitud de la lesión > 15 mm, y la diferencia con el SC menor a £ 300.

### **Costos**

En Argentina el costo del SLD entre AR\$ 7.000 y 12.000 (pesos argentinos/Junio de 2013) mientras que el SC varía entre AR\$1.000 y 2.500.

### **Conclusiones**

Existe evidencia de alta calidad identificando al SLD como seguro y eficaz en el tratamiento de la enfermedad coronaria aguda o crónica estable. El empleo del SLD se asoció a menor incidencia de revascularización e infarto de miocardio al compararse con el SC, sin diferencias en mortalidad general ni en trombosis intra-stent.

En la enfermedad de múltiples vasos evidencia de moderada calidad mostró la no superioridad del SLD comparado con el tratamiento de elección representado por la CRM.

En la lesión del tronco de la coronaria izquierda evidencia de moderada calidad encontró mayor necesidad de revascularización con el empleo del SLD comparado con la CRM, sin diferencias en el desarrollo de eventos clínicos fatales y no fatales. Sin embargo, el SLD se asoció a menor

mortalidad general, IAM y revascularización al ser comparado con el SC.

Evidencia de alta calidad asoció el tratamiento de las lesiones coronarias oclusivas crónicas y de las RIS con empleo del SLD a una menor necesidad de revascularización, sin diferencias en el desarrollo de mortalidad general, IAM o trombosis intra-stent al ser comparado con las alternativas terapéuticas convencionales.

En población diabética con enfermedad del tronco de la coronaria izquierda o enfermedad de múltiples vasos, evidencia de moderada calidad identificó el empleo de SLD estuvo asociado a una mayor necesidad de revascularización pero menor incidencia de ACV comparado con la CRM (tratamiento de elección). Evidencia de alta calidad asoció una menor necesidad de revascularización con el empleo de SLD comparado con el SC.

Las guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología sanitaria y las políticas de cobertura identificadas sugieren el empleo de SLD solo ante lesiones complejas si la terapia antiplaquetaria puede garantizarse.

**ABSTRACT****Drug-Eluting Stent in Coronary Disease****Introduction**

Coronary stents increased the safety and efficacy of percutaneous angioplasty for the treatment of coronary disease by reducing acute occlusion and restenosis of the treated vascular segment. However, intra-stent restenosis (ISR), as a consequence of its associated fibroproliferative response, led to the development of drug-eluting stent (DES).

**Technology**

DESs are coated with drugs that inhibit cell proliferation and its placement technique is not different from that of conventional stents (CS).

**Purpose**

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage policies of the use of drug-eluting stents in coronary disease.

**Methods**

A bibliographic search was carried out on the main databases: DARE, NHS EED, on Internet general search engines, in health technology evaluation agencies and health sponsors. Priority was given to including systematic reviews, randomized controlled clinical trials, health technology and economic assessments, clinical practice guidelines and coverage policies from other health systems.

**Results**

The usefulness of DES on new lesions in acute and stable chronic ischemic heart disease was assessed in intra-stent restenosis and in the diabetic population.

*Acute Coronary Syndrome*

Two systematic reviews (SRs) and one randomized clinical trial (RCT) (totaling 14,071 patients) comparing DES with CS during ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) were identified. The DES group showed lower need for revascularization of the culprit vessel (8.4% vs. 17.3%; OR: 0.44 95% CI: 0.35 to 0.54), with no differences in overall mortality, cardiac mortality and intra-stent thrombosis. One of the SR with 6,769 patients showed a lower incidence of DES-related myocardial re-infarction (ReMI) (3.8% vs. 4.32% ; RR: 0.76 95% CI: 0.58 to 0.98)

*Chronic Stable Angina*

Three SRs (totaling 52,881) compared DES with CS and/or medical management of chronic stable angina, showing a lower need for revascularization of the culprit vessel (HR 0.45; 95% CI: 0.37-0.54) with no differences in general mortality or ReMI in the DES group.

*Chronic Stable Angina and Acute Coronary Syndrome in Combination*

Two SRs (71,638 patients) making a comparison among the different DES and versus CS were

identified; no differences in overall mortality or intra-stent thrombosis were found. The lower need for revascularization of the culprit vessel was related to DES, being the sirolimus-eluting stent the most efficacious one at short term (4.11% vs. 15.76%; OR: 0.31 95% CI: 0.22 to 0.42).

One RCT (2,314 patients) comparing sirolimus-eluting stent with CS showed a reduction for the combination of cardiac mortality events and non-fatal acute myocardial infarction (AMI) (2.6% vs. 4.8%; HR: 0.54 95% CI: 0.31 to 0.93).

#### *Multiple Vessel Coronary Disease*

Two SRs and one RCT (totaling 38,097 patients) comparing DES with myocardial revascularization surgery (MRS) in multiple coronary vessel disease were found. DES was associated to a higher need for revascularization of the culprit vessel (14.6% vs. 6.8%; OR: 2.09 95% CI: 1.72- 2.55), with no differences in the incidence of stroke or AMI. One of the SRs (15,193 patients) showed a 38% increase in DES-related overall mortality (HR: 1.38, 95% CI: 1.20-1.59).

One SR comparing DES with CS in multiple coronary vessel disease (n= 5,794) was found and showed a lower need for revascularization of the culprit vessel (OR: 0.58; 95%, CI: 0.45- 0.75) with no differences in general mortality or AMI in the DES group.

#### *Left Main Coronary Artery Disease*

One SR and RCT (totaling 10,129) comparing the use of DES with MRS for left main coronary artery disease treatment were found. They showed a higher incidence of DES-related revascularization, with no differences in overall mortality or AMI between both groups in most of the studies.

One SR (10,342 patients) compared DES with CS and it showed an overall mortality decrease (OR: 0.70 95% CI: 0.53-0.92), AMI (OR: 0.49 95% CI: 0.26-0.92) and revascularization of the culprit vessel (OR: 0.46, 95% CI: 0.30-0.69) in the DES group.

#### *Total Chronic Occlusion*

Three SRs (11,428 patients) comparing the use of DES versus CS were identified and showed a lower need for revascularization of the culprit vessel (10.20% vs. 23.19%; OR: 0.38, 95% CI: 0.24- 0.60) with no differences in overall mortality, AMI and intra-stent thrombosis.

#### *Intra-stent Restenosis*

Three SRs and six RCTs (totaling 8,045 patients) that associated the use of DES to a lower need for revascularization of the culprit vessel (9.5% vs. 21.2%, OR: 0.35 95% CI: 0.25-0.49) were found and showed no differences in overall mortality, AMI or intra-stent thrombosis when compared versus other techniques such as balloon angioplasty or intravascular brachytherapy.

#### *Diabetic Patients*

Three SRs (21,601 patients) comparing the use of DES versus MRS were identified and showed a lower need for revascularization of the culprit vessel (47.62% vs. 52.38 %; OR: 0.18, 95% CI: 0.11- 0.30) and a higher risk of stroke (OR: 2.1, 95% CI: 0.99- 4.68) associated to MRS, although with no

differences in overall mortality or AMI.

Three SRs (39,563 patients) comparing the use of DES versus CS were found which showed a significant reduction in the revascularization of the culprit vessel in all the DES assessed (RR: 0.38; 95% CI: 0.29-0.48 to RR: 0.63, 95% CI: 0.42-0.66) with no differences in overall mortality, AMI and intra-stent thrombosis.

### **Clinical Practice Guidelines (CPG)**

CPGs from the American College of Cardiology together with the American Heart Association, the European Society of Cardiology and the Association for Cardio-Thoracic Surgery were identified; in all of them DES is considered as an alternative to CS in lesions of increased risk for restenosis and intra-stent thrombosis (vessels < 2.5 mm diameter, lesions > 20 mm long) if anti-platelet therapy can be complied with.

### **Health Technology Assessments (HTA)**

One HTA from the Canadian Agency for Drugs and Health Technologies (CADHT) was identified; it highlights a decrease in revascularization of the culprit vessel (RR: 0.34, 95% CI: 0.26-0.44) and ReMI (RR: 0.73, 95% CI: 0.57-0.94) when using a DES in an acute coronary syndrome, in chronic occlusive lesions or in restenosis post-CS or balloon angioplasty.

### **Coverage Policies**

Coverage policies from two US health sponsors were found, one of them endorsing the use of DES in new lesions with  $\geq 50\%$  stenosis, while the other one enhances its indication also in the presence of ISR. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) considers the indication of DES when the artery to undergo angioplasty is < 3 mm long, the lesion is > 15 mm long and the difference with CS is less than £ 300.

### **Costs**

In Argentina, the cost of DES is AR\$ 7,000 to 12,000 (Argentine pesos, June, 2013) while CS is AR\$1,000 to 2,500.

### **Conclusions**

There is high quality evidence identifying DES as safe and efficacious for the treatment of stable chronic or acute coronary disease. The use of DES has been associated to a lower incidence of revascularization and myocardial infarction when compared with CS, with no differences in overall mortality or intra-stent thrombosis.

In multiple vessel disease, moderate quality evidence showed the non superiority of DES versus the treatment of choice represented by MRS.

In left main coronary artery lesions, moderate quality evidence showed a higher need for revascularization with the use of DES versus MRS, with no differences in the development of fatal and non fatal clinical events. However, DES was associated to a lower overall mortality, AMI and revascularization when compared with CS.

High quality evidence associated the treatment of chronic occlusive coronary lesions and ISR using DES with a lower need for revascularization, no differences in the development of overall mortality, AMI or intra-stent thrombosis when compared with conventional treatment alternatives.

In the diabetic population with left main coronary artery disease or multiple vessel disease, moderate quality evidence associated the use of DES to a higher need for revascularization but a lower incidence of stroke when compared with MRS (treatment of choice). High quality evidence associated a lower need for revascularization with the use of DES when compared with CS.

The identified clinical practice guidelines, health technology assessments and coverage policies suggest the use of DES only in complex lesions if anti-platelet therapy can be implemented.

**RESUMO****Stent Liberador de Drogas para Doença Coronária****Introdução**

Os stents coronarianos incrementaram a segurança e eficácia da angioplastia percutânea no tratamento da doença coronária, ao reduzir a oclusão aguda e re-estenose do segmento vascular tratado. Porém a re-estenose intra-stent (RIS), consequência da resposta fibro-proliferativa associada aos mesmos, conduziu ao desenvolvimento de stent liberador de drogas (SLD)

**Tecnologia**

Os SLD estão recobertos com drogas que inibem a proliferação celular e preveem a RIS, não diferindo sua técnica de colocação do stent convencional (SC)

**Objetivo**

Avaliar a evidencia disponível sobre a eficácia, segurança e políticas de cobertura do uso do stent liberador de droga na doença coronária.

**Métodos**

Realizou-se uma busca nas principais bases de dados bibliográficos DARE, NHS EED, em buscadores genéricos de Internet, agências de avaliação de tecnologias sanitárias e financiadores de saúde. Priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECAs), avaliações de tecnologias sanitárias e econômicas, guias de práticas clínica e políticas de cobertura de outros sistemas de saúde

**Resultados**

Avaliou-se a utilidade do SLD sobre lesões em cardiopatia isquêmica aguda e crônica estável na re-estenose intra-stent e em população diabética.

*Síndrome Coronária Aguda*

Identificaram-se duas revisões sistemáticas (RS) e uma ECA (14.071 pacientes em total) comparando p SLD com o SC durante o infarto do miocárdio com elevação do ST (IAMEST). No grupo SLD observou-se menor revascularização do vaso culpado (8,4% vs 17.3%; OR 0,44; IC95% 0,35 a 0,54) sem diferenças em mortalidade geral, mortalidade cardíaca e trombose intra-stent. Uma das RS com 6.769 pacientes evidenciou menor incidência de re-infarto do miocárdio (RE-IAM) vinculado ao SLD (3,8% vs 4,32%, RR 0,76, IC95% 0,58 a 0,98).

*Angina crônica estável*

Identificaram-se três RS (52.881 pacientes em total) comparando a SLD com SC e/ou tratamento médico para angina crônica estável, observando-se menor revascularização do vaso culpado (HR 0,45, IC95% 0,37 a 0,54) sem diferenças em mortalidade geral, nem em RE-IAM no grupo SLD.

*Angina Crônica Estável ou Síndrome Coronária Aguda Combinada.*

Encontraram-se duas RS (71.638 pacientes) comparando os distintos SLD entre si e com o SC,

sem observar diferenças em mortalidade geral, nem trombose intra-stent. Uma menor revascularização do vaso culpado associou-se al SLD, sendo que o stent liberador de sirolimus é mais eficaz a curto prazo (4,11% vs 15.76%; OR 0,31. IC95% 0,22 a 0,42).

Um ECA (2.314 pacientes) que comparou o stent liberador de sirolimus com o SC evidenciou redução da combinação dos eventos de mortalidade cardíaca e infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal (2,6% vs 4,8%; HR 0,54, IC05% 0,31 a 0,93).

#### *Doença coronária de múltiplos vasos*

Encontraram-se duas RS e um EA (38.097 pacientes em total) comparando o SLD com cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) na doença de múltiplos vasos coronários. O SLD associou-se a uma maior revascularização do vaso culpado (14,6% vs 6,8%; OR 2,09; IC95% 1,72 a 2,55) sem diferenças na incidência de acidente cerebrovascular (AVC) nem IMA. Um das RS (15.193 pacientes) mostrou um aumento e 38% na mortalidade geral (HR 1,38; IC95% 1,20 a 1,59) relacionados ao SLD.

Encontrou-se uma RS comparando o SLD com o SC na doença de múltiplos vasos coronários (n=5.794) observando-se menor revascularização do vaso culpado (OR 0,58; IC95% 0,45 a 0,75) sem diferenças na mortalidade geral, nem em IAM no grupo SLD.

#### *Doença de tronco coronário esquerda*

Identificaram-se uma RS e um ECA (total de pacientes 10.129) comparando o uso do SLD na doença do tronco coronário esquerdo com a CRM. Evidenciou-se uma maior incidência de revascularização associada ao SLD, sem diferenças na maioria dos estudos em mortalidade geral, nem IAM entre ambos os grupos.

Uma RS (10.342 pacientes) comparou o SLD contra SC, encontrando uma redução em mortalidade geral (OR 0,70; IC95% 0,53 a 0,92), IAM (OR 0,49; IC95% 0,26 a 0,92) e revascularização do vaso culpado (OR 0,46, IC95% 0,30 a 0,69) no grupo SLD.

#### *Oclusão crônica total*

Identificaram-se três RS (11.428 pacientes) comparando o uso do SLD com o SC, evidenciando-se menor revascularização do vaso culpado (10,20% vs 23,19%; OR 0,38; IC95% 0,24 a 0,60) sem diferenças na mortalidade geral, IAM e trombose intra-stent.

#### *Re-estenose intra-stent*

Se encontraram três RS e seis ECAs (8.045 pacientes em total) associando-se o uso do SLD a uma menor revascularização do vaso culpado (9,5% vs 21,2%; OR 0,35; IC95% 0,25 a 0,49) sem diferenças na mortalidade geral, IAM, nem trombose intra-stent comparado com técnicas como a angioplastia com balão ou braquiterapia intravascular.

#### *Pacientes Diabéticos*

Identificaram-se três RS (21.601 pacientes em total) comparando o SLD com a CRM evidenciando-se menor revascularização do vaso culpado (47,62% vs 52,38%; OR 0,18; IC95% 0,11 a 0,30) e

maior risco de AVC (OR 2,1, IC95% 0,99 a 4,68) associadas a CRM, ainda que sem diferenças na mortalidade geral, nem IAM.

Encontraram-se três RS (39.563 pacientes) comparando o uso do SLD com o SC evidenciando em todos os SLD avaliados uma redução significativa na revascularização do vaso culpado (RR 0,38, IC95% 0,29 a 0,48 a RR 0,63, IV95% 0,42 a 0,96) sem diferenças na mortalidade geral, lam, nem trombose intra-stent.

### **Guias de Prática Clínica (GPC)**

Identificaram-se GPC do Colégio Americano de Cardiologia junto à Associação Americana do Coração, da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Associação de Cirurgia Cardiotorácica; em todas essas o SLD é considerado como alternativa ao SC ante lesão com risco aumentado de re-estenose ou trombose intra-stent (vasos < 2,5 mm de diâmetro, lesões > 20 mm de longitude) para poder cumprir a terapia anti-plaquetaria.

### **Avaliações Tecnologias em Saúde (ATS)**

Identificou-se uma ATS da Agencia Canadense para Drogas e Tecnologias em Saúde (CADTH), a qual assinala uma redução na revascularização do vaso culpado (RR 0,34; IC95% 0,26 a 0,44&) e Re-IAM (RR 0,73; IC95% 0,57 a 0,94) ao usar o SLD durante a síndrome coronária aguda, em lesões oclusivas crônicas, o em re-estenose posterior a SC ou angioplastia com balão.

### **Políticas de cobertura**

Identificaram-se políticas de cobertura de dois financiadores de EE.UU., um deles abala o uso do SLD em lesões novas com estenose  $\geq 50\%$ , enquanto o outro amplia sua indicação também na presença de RIS. O organismo de avaliação de tecnologia do Reino Unido (NICE, do inglês “National Institute for Health and Clinical Excellence”) considera a indicação do SLD quando a o diâmetro da artéria a passar pro angioplastia é < 3 mm, a longitude da lesão > 15 mm, e a diferença com o SC é menor a £ 300.

### **Custos**

Na Argentina o custo do SLD está entre AR\$ 7.000 e 12.000 (pesos argentinos/Junho de 2013) enquanto o SC varia entre AR\$1.000 e 2.500.

### **Conclusões**

Existe evidencia de alta qualidade identificando o SLD como seguro e eficaz no tratamento da doença coronária aguda e crônica estável. O uso do SLD associou-se a menor incidência de revascularização e infarto do miocárdio ao comparar-se com o SC, sem diferenças na mortalidade geral, nem na trombose intra-stent.

Na doença de múltiplos vasos a evidência de moderada qualidade mostrou a não superioridade do SLD comparado com o tratamento de eleição representado pela CRM.

Na lesão do tronco da coronária esquerda, a evidência de moderada qualidade encontrou maior necessidade de revascularização com o uso do SLD comparado com a CRM, sem diferenças no

desenvolvimento de eventos clínicos fatais e não fatais. Porém o SLD associou-se a menor mortalidade geral, IAM e revascularização ao ser comparado com o SC.

Evidência de alta qualidade associou o tratamento das lesões coronárias oclusivas crônicas e da RIS com uso do SLD a uma menor necessidade de revascularização, sem diferenças no desenvolvimento da mortalidade geral. IAM ou trombose intra-stent ao ser comparado com as alternativas terapêuticas convencionais.

Na população diabética com doenças do tronco da coronária esquerda ou doença de múltiplos vãos, a evidência de moderada qualidade identificou que o uso do SLD esteve associado a uma maior necessidade de revascularização, mas menor incidência de AVC comparado com a CRM (tratamento de eleição). Evidência de alta qualidade associou uma menor necessidade de revascularização com o uso do SLD comparado como SC.

Os guias de prática clínica, avaliações de tecnologia em saúde e as políticas de cobertura identificadas sugerem o uso do SLD somente ante lesões complexas se se garanta a terapia antiplaquetária.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

La enfermedad coronaria, una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo occidental a pesar de los avances terapéuticos, se caracteriza por un estrechamiento de las arterias coronarias debido a un proceso aterosclerótico. La estenosis parcial o total de las mismas en forma crónica puede asociarse a diferentes cuadros clínicos. Estos últimos incluyen desde un estado asintomático a la angina crónica estable, mientras que la desestabilización generalmente aguda de la placa aterosclerótica estenosante puede conducir a cuadros de angina inestable, IAM o muerte súbita.<sup>1-2</sup>

El abordaje terapéutico de la enfermedad coronaria incluye un amplio espectro de intervenciones. Desde la prevención a través de los cambios en el estilo de vida que implican incremento de la actividad física, alimentación saludable y evitar el consumo de tabaco, pasando por el tratamiento médico de los factores de riesgo coronario como la diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, hasta el tratamiento médico de la enfermedad coronaria instituida con antiagregantes plaquetarios, beta bloqueantes, nitratos, etc, o tratamiento invasivo por medio de la revascularización endoluminal del vaso culpable mediante angioplastia percutánea (AP) o a cielo abierto a través de la CRM.<sup>1</sup>

La angioplastia es un procedimiento percutáneo cuyo objetivo es aumentar la luz del vaso mediante el insuflado de un balón en la zona estenosada. Esto se logra al estirar y rasgar la placa aterosclerótica y la pared vascular, y en menor medida al redistribuir la placa a lo largo de su eje longitudinal. Sin embargo su aplicación se ha visto limitada ante las complicaciones asociadas a la misma, tales como la oclusión aguda del vaso tratado requiriéndose una nueva angioplastia de urgencia, y/o la re-estenosis progresiva del segmento vascular reparado.<sup>1</sup>

El surgimiento de las endoprótesis o stents coronarios ha mejorado la eficacia y seguridad de la AP al reducir las complicaciones mencionadas, y los eventos clínicos asociadas a las mismas.<sup>1</sup> Estos dispositivos metálicos endoluminales que impiden la oclusión por la retracción de la arteria intervenida se utilizan en la actualidad en más de un 94% de las angioplastias en Argentina.<sup>3</sup> Sin embargo, el uso de los mismos se asocia a un daño vascular que favorece el desarrollo de una respuesta fibroproliferativa cicatrizal que conduce a la llamada re-estenosis intra-stent (RIS). En los casos en los que esta re-estenosis produce síntomas, la misma puede manifestarse como infarto agudo de miocardio en el 9,5% de los casos (7,3% sin supradesnivel del ST y 2,2% con supradesnivel del ST), si bien su presentación más frecuente es como un cuadro de angina de esfuerzo (64,5% de los casos). Esta última genera la necesidad de nuevas intervenciones médicas consistentes mayormente en nuevas revascularizaciones.<sup>4</sup> El riesgo de RIS es mayor cuando la angioplastia se realiza en arterias de pequeño calibre (de menos de 3mm), puentes coronarios venosos, lesiones largas de más de 15 mm de longitud y oclusiones

totales.<sup>5</sup> A su vez los pacientes diabéticos representan un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de RIS.<sup>6</sup>

Los SLD han surgido como dispositivos a emplearse en la angioplastia con el objetivo de disminuir la re-estenosis de la arteria tratada. Dichos stents, a diferencia del SC, liberan lentamente drogas antimitóticas o inmunosupresoras con el objetivo de impedir la respuesta fibroproliferativa previamente mencionada. Su implante no es recomendado en aquellas situaciones en que el tratamiento antiplaquetario dual no pueda completarse adecuadamente, o en presencia de lesiones que impiden un adecuado insuflado del balón o implante del dispositivo. En Estados Unidos, el primer SLD que recibió la aprobación en el año 2003 de la Agencia Reguladora de Alimentos y Drogas (FDA, *del inglés "Food and Drug Administration"*) fue Cordis CYPHER™, un stent liberador de sirolimus, basada en la evidencia de reducción de la re-estenosis en estudios a corto plazo<sup>7-11</sup>.

A partir de su gran proliferación en el mercado, han aparecido recientemente diversas publicaciones con seguimientos a largo plazo informando una incidencia aumentada de trombosis intra-stent (TIS), infarto y muerte luego de la colocación de stents recubiertos con drogas.<sup>12-16</sup> El mecanismo implicado en la trombosis tardía se relaciona con la falta de endotelización sobre el SLD que puede perdurar por años.<sup>17</sup> Se define como tardía aquella trombosis que se produce después de un mes de la angioplastia, y muy tardía la que se produce luego de un año, pudiendo esta complicación asociarse a una mortalidad de hasta el 45%.<sup>18-19</sup>

En el año 2006 un número estimado de 1.313.000 AP se realizaron en EEUU; más del 70% utilizando SLD. En Europa aproximadamente 769.766 procedimientos con empleo de stents fueron reportados en 2004, de los cuales el 26% emplearon SLD. En Gran Bretaña, el número de angioplastias reportadas en el año 2008 fue de 80.331 de las cuales en el 57% se utilizaron SLD.<sup>20, 21</sup> Existe gran entusiasmo por parte de la industria farmacéutica, los profesionales de la salud y los pacientes, siendo propuesto su empleo para mejorar el tratamiento de la enfermedad coronaria y reducir la RIS y la necesidad de nuevas revascularizaciones a largo plazo. Sin embargo los SLD están disponibles a un precio mucho mayor que los SC y, este costo sería justificado si con su empleo existiera una reducción significativa de la necesidad de re- intervenciones subsecuentes.<sup>7</sup>

## 2. LA TECNOLOGÍA

Los SLD fueron desarrollados para prevenir la aparición de la RIS, estando su estructura compuesta de 3 partes fundamentales:

1. Una superficie de entrega de la droga, el stent de metal, que soporta la droga y provee fuerzas de sostén para la arteria colapsada

2. Un polímero de cubierta que permite adherir la droga a la superficie del stent
3. Drogas liberadas desde el stent para inhibir la re-estenosis luego de la implantación del mismo.

Su técnica de colocación no difiere de los SC pero su costo es en promedio cinco veces mayor. El stent Cypher liberador de sirolimus fue aprobado por la FDA en abril de 2003 sobre la base de los primeros estudios que evidenciaron una reducción en la tasa de RIS sin afectar la mortalidad general en el seguimiento a corto y mediano plazo. Desde ese momento otros SLD fueron aprobados: el Boston Scientific TAXUS™ liberador de paclitaxel (P-SLD), el MedTronic Endeavour™ liberador de Zotarolimus (Z-SLD) y el Xience V de everolimus (E-SLD). En Europa existen en la actualidad al menos 11 modelos comerciales diferentes de SLD aprobados para su uso por la Unión Europea, los cuales liberan alguna sustancia de las siguientes: Paclitaxel, inhibe la división celular; Sirolimus (rapamicina), agente inmunosupresor que reduce la inflamación; ABT 578 (zotarolimus) un análogo sintético del sirolimus; everolimus, agente inmunosupresor similar al sirolimus; tacrolimus otro inmunosupresor, y la dexametasona.<sup>2, 20-21</sup>

### **3. OBJETIVO**

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de stents ligados a drogas en pacientes con enfermedad coronaria.

### **4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia:

("drug-eluting stents"[MeSH Terms] OR Drug Eluting[tiab] OR Drug-Coated[tiab]) AND ("coronary disease"[MeSH Terms] OR "coronary artery disease"[MeSH Terms]) OR (coronary disease[tiab] OR coronary disease[tiab] OR coronary diseases[tiab]) OR coronary heart[tiab] OR (coronary arter[tiab] OR coronary arteria[tiab] OR coronary arterial[tiab] OR coronary arterially[tiab] OR coronary arteries[tiab] OR coronary arteries/arterioles[tiab] OR coronary arteriogenesis[tiab] OR coronary arteriogram[tiab] OR coronary arteriograms[tiab] OR coronary arteriographer[tiab] OR coronary arteriographic[tiab] OR coronary arteriographies[tiab] OR coronary arteriography[tiab] OR coronary arteriolar[tiab] OR coronary arteriole[tiab] OR coronary arterioles[tiab] OR coronary arteriomegaly[tiab] OR coronary arteriopathy[tiab] OR coronary arterioplasty[tiab] OR coronary arteriosclerosis[tiab] OR coronary arteriospasm[tiab] OR coronary arteriostenosis[tiab] OR coronary arteriotomy[tiab] OR coronary arteriovenous[tiab] OR

coronary arteris[tiab] OR coronary arteritis[tiab] OR coronary artery[tiab] OR coronary artery/2[tiab] OR coronary artery/aorta[tiab] OR coronary artery/saphenous[tiab] OR coronary artery/stent[tiab]) OR coronary atherosclerosis[tiab] OR "coronary occlusion"[MeSH Terms] OR (coronary occlusion[tiab] OR coronary occlusion/reperfusion[tiab] OR coronary occlusion/subocclusion[tiab] OR coronary occlusions[tiab]) OR "coronary stenosis"[MeSH Terms] OR (coronary stenoses[tiab] OR coronary stenosis[tiab] OR coronary stenosis/narrowing[tiab] OR coronary stenosis/occlusion[tiab]) OR (coronary restenoses[tiab] OR coronary restenosis[tiab]) OR "coronary thrombosis"[MeSH Terms] OR (coronary thromboses[tiab] OR coronary thrombosis[tiab] OR coronary thrombosis/thrombolysis[tiab])).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

## 5. RESULTADOS

Se analizaron las publicaciones que evaluaran la seguridad y eficacia de la angioplastia con SLD sobre lesiones de novo, re-estenosis intra-stent y pacientes diabéticos.

### 5.1 Utilidad del stent liberador de drogas en lesiones de novo

#### 5.1.1 Síndrome Coronario Agudo

Se encontraron dos RS y un ECA evaluando el empleo de SLD durante el curso de un Síndrome Coronario Agudo (SCA).<sup>22-23,25</sup>

En el año 2012 Sethi y colaboradores publicaron una RS con MA evaluando la eficacia y seguridad del SLD comparado con el SC a tres años o más años de su implante en el curso de un infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMEST) y, habiendo completado la terapia antiagregante dual recomendada. Se incluyeron ECAs publicados hasta setiembre del 2010 inclusive que tuviesen un seguimiento igual o superior a tres años. Los puntos finales a analizar fueron en forma tanto combinada como aislada eventos cardiovasculares mayores (ECM) como muerte general, muerte cardiovascular, revascularización del vaso culpable (RVC), revascularización de la lesión culpable (RLC), y TIS temprana (< 30 días) o muy tardía (> 1 año) según criterios del Consorcio de Investigación Americano (ARC; *del inglés "American Research Consortium"*). Se incluyeron 10 ECAs con 6.992 participantes, de los cuales 4.330 recibieron un SLD. En seis estudios se emplearon S-SDL, en 2 estudios P-SDL, y en los restantes se utilizó más de un tipo de SLD. El empleo de SLD comparado con el SC se asoció a una menor probabilidad de RVC (8,4% vs 17,3%; OR: 0,44 IC 95%: 0,35 a 0,54) y de RLC (8,3% vs 14,6%; OR: 0,51 IC 95%: 0,25 a 0,89). El 14,8% de los sujetos que recibieron un SLD y el 20% de aquellos que recibieron un SC tuvieron ECM, resultando la probabilidad de eventos significativamente reducida en el primer grupo (OR: 0,65; IC 95%: 0,49 a 0,86). Se observó TIS

en el 5,7% de los sujetos del grupo recibiendo SLD y 5,8% en el grupo que recibió un SC, sin diferencias significativas entre ambos grupos a tres o más años tras el implante del dispositivo (OR: 1,07 IC 95%: 0,86 a 1,33). Tampoco se identificaron diferencias entre los SLD y los SC en relación a la incidencia de mortalidad general (OR: 0,9; IC 95%: 0,74 a 1,09), mortalidad cardíaca (OR: 0,92; IC 95%: 0,6 a 1,41) e infarto de miocardio (OR: 0,96; IC 95%: 0,76 a 1,2) durante el período de seguimiento.<sup>22</sup>

En el año 2010 Hao y colaboradores publicaron una RS con MA evaluando la eficacia y seguridad de los SLD comparados con el SC en pacientes con IAMEST. La misma incluyó 13 ECAs publicados antes de mayo de 2010 con un total de 6.769 pacientes seguidos durante seis a 48 meses. Los resultados evaluando la incidencia de ECM demostraron un beneficio significativo a favor de los SLD (9,3% ECM con SLD vs 15,54% con SC; riesgo relativo (RR) 0,59; IC 95%: 0,47-0,73), siendo el efecto más marcado para el sirolimus en comparación con el paclitaxel. Si bien el empleo de SLD comparado con el SC no se asoció a una reducción de la mortalidad global, sí lo hizo a una reducción significativa del RE- IAM (3,8% vs 4,32%; RR 0,76; IC 95%: 0,58-0,98), RVC (5,78% vs 13,14%; RR 0,47; IC 95%: 0,39–0,56) y re-estenosis (7,28% vs 22,01%; RR 0,32; IC 95%: 0,25-0,39). En lo que respecta al riesgo de TIS no se hallaron diferencias significativas (RR: 0,85; IC 95%: 0,63–1,14), no existiendo datos suficientes de posible TIS muy tardía en ninguno de los 13 ECAs evaluados.<sup>23</sup>

En el año 2012 Boden y colaboradores publicaron un sub-estudio del seguimiento a cinco años del ECA MISSION.<sup>24</sup> Este estudio originalmente evaluó la seguridad y eficacia del S-SLD comparado con el SC en el curso de IAMEST en ausencia de enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda (TCI) o múltiples vasos coronarios (MVC) o contraindicación para terapia antiplaquetaria. El sub-estudio investigando la evolución clínica tras cinco años de seguimiento, consideró los siguientes eventos clínicos como puntos finales: muerte general, RE- IAM, ausencia de muerte / RE- IAM, RVC, RLC ante evidencia de isquemia sintomática o provocada en estudios funcionales, falla del vaso culpable definida por el desarrollo de eventos combinados como muerte o re- infarto no fatal atribuible al vaso culpable (FVC), y TIS ( aguda (< 1 día), subaguda (1 día a ≤ 1 mes), tardía (> 1 mes ≤ 1 año), muy tardía (> 1 año)). De los 310 participantes incluidos y asignados a SLD (n=158) o SC (n= 152) en el estudio inicial, se dispusieron datos de los eventos clínicos a cinco años en el 93% y 94,1% de los grupos SLD y SC respectivamente. El 93% de los sujetos en el grupo SLD y el 96,1% en el SC recibieron clopidogrel durante al menos 12 meses (p= 0,24). Al término de cinco años la tasa de supervivencia en el grupo SLD fue 94,3% versus 92,8% en el SC (p=0,57) y la de RE-IAM 10,6% en el grupo SLD versus 13,7% en el SC (p=0,20). Se observó una ausencia de eventos fatales y RE- IAM en el 84,4% del grupo SLD comparado con el 79,8% del SC (p=0,29). La RVC ocurrió en 11,2% de los sujetos tratados con SLD versus el 17,9% de aquellos tratados con SC (p=0,09), mientras que la RLC fue de 7,2% en los tratados con SLD comparado con el 12,9% en los

tratados con SC ( $p=0,08$ ). El número necesario a tratar (NNT) para prevenir una TRL guiada sintomáticamente en el grupo SLD comparado con el SC fue de 34,5 tras cinco años de seguimiento. La sobrevida libre de FVC ocurrió en el 85,1% de los sujetos recibiendo SLD comparado con el 78,3% de aquellos tratados con SC ( $p=0,11$ ). Las tasas de TIS fueron 5,4% y 2,7% ( $p=0,28$ ), y la de TIS muy tardía 4,1 % versus 0,7% ( $p=0,07$ ) en los grupos SLD y SC respectivamente. Resultando el número de sujetos necesarios de ser tratados (NNH, *del inglés "Number Needed to Harm"*) con SLD a cinco años igual a 29,4 para observarse el desarrollo de TIS muy tardía.<sup>25</sup>

### **5.1.2 Angina crónica estable**

Se encontraron tres RS evaluando el empleo de SLD en angina crónica estable (ACE)<sup>26-28</sup>

En el año 2009 Kirtane y colaboradores publicaron una RS y MA que incluyó 22 ECAs con 9.470 participantes y 34 estudios observacionales con 183.901 participantes. Se consideraron estudios publicados o presentados en congresos hasta febrero de 2008, con el objetivo de evaluar el impacto de los SLD vs SC en el tratamiento de la ACE y con un seguimiento mayor al año. En 10 de los ECAs incluidos los participantes tenían lesiones concordantes con las indicaciones de la FDA en el uso de SLD (ACE y lesiones de novo no complejas) y en los 12 estudios restantes no se cumplían dichas condiciones (indicación *off-label*). En los ECAs no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad aún tras el cuarto año del procedimiento entre los grupos asignados a SLD y SC. En 31 de los estudios observacionales, el uso de SLD vs SC estuvo asociado con un 22% de reducción de mortalidad (*Hazard Ratio* (HR) 0,78; IC 95%: 0,71-0,86). La tasa de IAM al considerar solo los ECAs no mostró diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento aún tras cuatro años o más de seguimiento. Sí se hallaron diferencias en 25 estudios observacionales, con una reducción de IAM del 13% en el grupo SLD comparado con el SC (HR 0,87; IC 95%: 0,78-0,97). Al considerar la necesidad de RVC, en 16 ECAs los SLD evidenciaron una reducción del 55% (HR 0,45; IC 95%: 0,37-0,54), beneficio que se mantuvo al considerar en los análisis un seguimiento igual o superior a 4 años. En los ECAs que examinaron el uso de SLD *off-label*, la reducción de la RVC fue del 62% (HR 0,38; IC 95%: 0,27-0,52), mientras que en 18 estudios observacionales la reducción de la RVC fue del 46% (HR 0,54; IC 95%: 0,48-0,61;  $p<0,001$ ).<sup>26</sup>

En el año 2009 Trikalinos y colaboradores publicaron una RS y MA indirecto (MTC; del inglés mixed-treatment comparison) incluyendo 61 ECAs, con un total de 25.388 pacientes, comparando angioplastia con balón (AB), SC y SLD entre sí, y con el tratamiento médico en pacientes con ACE con un seguimiento promedio de 12 meses. Se consideraron principalmente los siguientes eventos finales: mortalidad general, IAM, RLC y RVC y necesidad de CRM. No se encontraron diferencias significativas para mortalidad general e IAM en ninguna de las comparaciones. Los efectos estadísticamente significativos observados fueron la reducción en la necesidad de CRM al comparar el SLD vs SC (12 ECAs; 4.995 individuos, RR: 0,56 (IC 95%:

0,36-0,88) y, la tasa de RVL/RVC con un efecto beneficioso también a favor del SLD (RR 0,44; IC 95%: 0,35-0,56).<sup>27</sup>

En el año 2007 Stettler y colaboradores publicaron una RS y MA indirecto comparando los grupos de tratamiento con SC, S-SLD y de P-SLD, se incluyeron 38 ECAs publicados antes de marzo del 2007 con un total de 18.023 participantes con síntomas o signos de isquemia miocárdica secundaria a enfermedad coronaria, con un seguimiento de hasta cuatro años. Los S-SLD se asociaron a un menor riesgo de IAM comparados con el SC (4% vs 5,23%; HR 0,81; IC 95%: 0,66-0,97); y al P-SLD (5%; HR: 0,83; IC 95%: 0,71–1,00). No se observaron al comparar los tres grupos de tratamiento diferencias significativas en mortalidad general, mortalidad cardíaca, ni en los eventos combinados mortalidad general e IAM. Tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de TIS temprana (< 30 días). El riesgo de TIS tardía (>30 días) **Error! Marcador no definido.** se incrementó con el P-SLD prácticamente al doble al compararse con el SC (0,97% vs 0,54%; HR 2,11; IC 95%: 1,19–4,23) y con el S-SLD (0,97% vs 0,64%; HR S-SLD/ P-SLD 0,54; 0,26–0,98), no observándose diferencias significativas entre el S-SLD y el SC en el desarrollo de TIS tardía. Sin embargo, en un análisis *post hoc* incluyendo solo TIS muy tardía (> a un año), se observó una tendencia mayor con el empleo del S-SLD comparado con el SC (29,27% vs 4,87%; HR 5,82, IC 95%: 0,88-76,89; p=0,07), mientras que la misma fue significativa entre el S-SLD y el P-SLD (65,85%; HR 20,02, IC 95%: 3,92-221,7). El S-SLD presentó un menor riesgo de RVC al ser comparado tanto con el SC (HR 0,30 IC95% 0,24-0,37), como con el P-SLD (6,8% para S-SLD contra 8,9% para P-SLD; HR 0,70; 0,56–0,84).<sup>28</sup>

### **5.1.3 Angina Crónica Estable o Síndrome Coronario Agudo combinados**

Se encontraron dos RS, y un ECA evaluando el empleo de SLD durante el curso de un SCA o ACE.<sup>7, 29- 30</sup>

En el año 2012 Bangalore y colaboradores publicaron una RS y MA evaluando la eficacia relativa y seguridad a corto y largo plazo de los SLD actualmente disponibles (S-SLD, P-SLD, E- SLD, Z-SLD, Resolute Zotarolimus (RZ- SLD)) comparados entre sí y con el SC. Se realizó un MCT combinando los tratamientos con los distintos tipos de stents a partir de ECAs publicados hasta marzo del 2012. Se consideraron puntos finales evaluando eficacia a través de la necesidad de RVC y RLC, mientras que la mortalidad general, el IAM, y la TIS tanto a corto (< 1 año) como largo plazo (≥ 1 año) evaluaron seguridad. Se incluyeron 76 ECAs con 57.138 participantes, siendo el seguimiento de 117.762 pacientes- años y la media del tiempo de seguimiento de 2,1 años (rango 0,5 a 5 años). A corto plazo todos los SLD comparados con SC redujeron la RVC entre un 52% a 74%, variando en magnitud según el tipo de SLD considerado (S-SLD ≈ RZ-SLD ≈ E-SLD > P-SLD ≈ Z-DLD > SC). Se observó una mediana de la tasa de RVC con SC del 15,76%, con una disminución absoluta de la misma en un 11% con el SLD más eficaz (S-SLD 4,11%, NNT 8). En términos de seguridad a corto plazo no se

observó aumento de la mortalidad general tanto al comparar los SLD entre sí o con el SC, siendo la tasa de mortalidad a corto plazo del 0,03% para todos los stents. La probabilidad de IAM con el empleo de SLD comparado con el SC mostró una significativa reducción (33% a 45%) exceptuando al P- SLD. En forma similar en la comparación de a pares entre los distintos SLD no se observaron diferencias en la incidencia de IAM, excepto para el P-SLD que resultó ser inferior (S-SLD≈ E-SLD≈ Z-SLD≈ RZ-SLD> SC≈ P-SLD). La mediana de la tasa de IAM con SC fue del 4,23% con una reducción absoluta en relación al SLD más seguro de 1,92% (RZ-SLD 2,30%, NNT 52). En relación al desarrollo de TIS no se observó un aumento en la chance a corto plazo para ninguno de los SLD comparado con el SC. La mediana de la tasa de TIS fue 0,18% con el SC, con una reducción absoluta del 10% con el SLD más seguro (E- SLD 0,08 %, NNT= 1000). En el análisis a largo plazo se mantuvo la menor incidencia de RVC en el grupo tratado con SLD comparado al grupo con SC. Si bien la magnitud de la reducción observada con el empleo de SLD fue entre el 39% al 61%, la misma varió con el tipo de stent considerado (E-SLD≈ S-SLD≈ RZ-SLD> P-SLD≈ Z-SLD>SC). La mediana de la incidencia de RVC con SC fue 89 por 1000 pacientes año de seguimiento, mientras que para el más eficaz de los SLD fue de 34 por 1000 pacientes año. En forma similar al corto plazo, no se observó aumento en la mortalidad a largo plazo para cualquiera de los stents evaluados. Se identificó una significativa reducción (rango 18% a 37%) en la tasa de IAM con el empleo de los SLD comparados con el SC, excepto para P-SLD que no presentó diferencia con el stent no farmacológico. En la evaluación comparativa entre los distintos SLD se identificaron diferencias en la probabilidad del desarrollo de IAM, siendo el P-SLD comparable con el SC (E-SLD≈ Z-SLD ≈ RZ-SLD >S-SLD > P-SLD ≈ SC). A largo plazo las tasas de TIS no fueron diferentes para la mayoría de los SLD comparados con el SC, excepto para el E-SLD que mostró una reducción del 49% en la misma comparado con el SC resultando además el más eficaz en relación a los restantes dispositivos farmacológicos (E-SLD > S-SLD ≈ P-SLD ≈ Z-SLD).<sup>29</sup>

En el año 2011 Greenhalgh y colaboradores publicaron una RS del grupo Cochrane basada en ECAs publicados hasta setiembre 2009, en la cual se comparó la eficacia y seguridad de diversos SLD con el SC. Se consideraron eventos tales como mortalidad general, IAM, RVC, RLC y TIS en forma individual y combinada. Se incluyeron 47 ECAs con un total de 14.500 participantes y un seguimiento máximo de hasta cinco años. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la incidencia de mortalidad general, IAM y TIS tardía. Entre los SLD evaluados, solo aquellos conteniendo sirolimus, paclitaxel, zotarolimus y dexametasona mostraron una reducción significativa en la incidencia de eventos clínicos combinados y, necesidad de revascularización aún a largo plazo. En el caso del S-SLD la reducción en el desarrollo de eventos combinados observada fue del 47% (OR: 0,53; IC 95%: 0,41-0,67), y de la RVC del 55% (OR: 0,45; IC 95%: 0,34-0,61) a cinco años. Al considerarse solo el grupo con lesiones largas o en vasos de pequeño calibre, se observó una menor

necesidad de RVC con el empleo del S-SLD (OR: 0,35; IC 95%: 0,25-0,49) o el P-SLD (OR:0,57; IC 95%: 0,34-0,94) a largo plazo comparados con el SC, sin observarse diferencias significativas en la mortalidad general, IAM y TIS.<sup>7</sup>

En el año 2010 Kaiser y colaboradores publicaron la evaluación de un ECA multicéntrico que incluyó 2.314 pacientes enrolados entre marzo del 2007 y mayo del 2008, los cuales presentaban enfermedad coronaria crónica o aguda, con estenosis de arterias coronarias de gran calibre que requiriesen stent de 3,0 mm de diámetro o más. Se evaluó la eficiencia del implante en arterias de gran calibre de los stents de primera generación (E-SLD y S-SLD) comparativamente con el SC y entre sí. Se indicó a todos los pacientes aspirina 75 a 100 mg diarios indefinidamente y clopidogrel 75 mg/día durante un año con un seguimiento a los 12 y 24 meses. Se compararon los resultados del S-SLD-S vs SC, E-SLD vs SC y del S-SLD vs E-SLD. Para mortalidad general y TIS no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sí se hallaron diferencias significativas en mortalidad por causas cardíacas o IAM no fatal entre el S-SLD y SC (2,6% vs 4,8%; HR: 0,54; IC 95%: 0,31-0,93) y en la RVC para ambos stents con drogas (3,1 % S-SLD; 3,7% E-SLD) comparados con el SC (8,9%).<sup>30</sup>

#### **5.1.4 Enfermedad coronaria de múltiples vasos**

Se encontraron en la evaluación de la población con enfermedad de MVC dos RS, y un ECA evaluando la eficacia y seguridad del empleo de SLD comparado con CRM y, una RS comparando los primeros con el SC.<sup>31-34</sup>

En el año 2012 Tagaki y colaboradores publicaron una RS y MA, basado en un ECA y ocho estudios observacionales comparativos ajustados por riesgo, con el fin de evaluar la prevención de la mortalidad en sujetos con enfermedad coronaria de tres vasos mediante el tratamiento con AP con SLD versus CRM. Se incluyeron 15.193 sujetos observándose un aumento del 38% en la mortalidad general en aquellos tratados con SLD comparado al tratamiento con CRM (HR: 1,38, IC 95%:1.20 – 1,59).<sup>31</sup>

En el año 2010 From y colaboradores publicaron un MA de cuatro ECAs prospectivos (n=3.895) y una RS de 11 estudios observacionales. El análisis realizado sobre los ECAs disponibles evaluó comparativamente el desarrollo de eventos coronarios como mortalidad general, IAM, ACV, y RVC combinados e individualmente en pacientes con enfermedad de MVC tratados mediante implante de SLD versus CRM, y seguimiento de uno a tres años. Los resultados sobre el desarrollo de eventos combinados mostraron un beneficio significativo a favor de la CRM, con una tasa de 16,3% para CRM y 21,2% para el SLD (RR: 1,27, IC 95%: 1,09-1,48). Similares resultados se obtuvieron para la RVC (14,6% vs 6,8%; OR: 2,09; IC 95%: 1,72-2,55). Para eventos como IAM, ACV y mortalidad general no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Estos mismos autores en un análisis realizado considerando solo los 11 estudios observacionales identificados con un total de 17.333 pacientes con enfermedad de MVC, no encontraron diferencias significativas entre SLD y CRM en el riesgo de

mortalidad general y ACV. Sin embargo sí hallaron diferencias significativas con mayor riesgo para eventos combinados (7% vs 5%; RR: 1,78, IC 95%: 1,24-2,55); RVC (11,3% vs 1,6%; RR: 6,44, IC 95%: 3,59-11,57); e IAM (2,5% vs 1,8%; RR: 1,56, IC 95%: 1,22-1,98) con el empleo de SLD.<sup>32</sup>

En el año 2013 Mohr y colaboradores publicaron el seguimiento a cinco años del ECA Synthax, en el cual se evaluó comparativamente la CRM versus la AP con implante de P-SLD en el tratamiento de la enfermedad del tronco de la coronaria izquierda o enfermedad de MVC. Los eventos evaluados a cinco años fueron el desarrollo de muerte general, ACV, IAM, RVC, TIS, oclusión del by-pass coronario y la combinación de eventos englobando muerte general, ACV, IAM y RVC. De los 1.800 sujetos inicialmente asignados aleatorizadamente a uno de los tratamientos, fueron solo 1.676 los individuos (AP= 805, 89,7% y CRM= 871, 96,5%) que completaron el seguimiento a cinco años. La tasa de eventos coronarios fue de 26,9% en el grupo CRM comparada con el 37,3% en el grupo AP ( $p=0,01$ ), observándose una incidencia de IAM, RVC, mortalidad cardíaca y de eventos combinados tales como ACV, muerte general o IAM significativamente más alta en aquellos asignados a AP. Mientras que no se observaron diferencias entre ambos grupos en relación a la mortalidad global y ACV. Al analizar la incidencia de TSI o trombosis del by-pass la misma se identificó en el 4% de los sujetos tratados con CRM comparado con el 5,5% del grupo AP ( $p=$  nivel de significación no informado). Entre los individuos que conformaron el subgrupo con enfermedad de tres vasos sin compromiso del TCI, la incidencia de eventos resultó 50% más alta en aquellos asignados a AP que en el grupo CRM (37,5% vs 24,2%,  $p=0,01$ ).<sup>33</sup>

En el año 2007 OH E. y colaboradores publicaron una RS basada en 15 ECAs comparando la eficacia y seguridad del empleo del SLD con el SC en el tratamiento de la enfermedad de MVC. Se incluyeron 5.794 individuos con una prevalencia de diabéticos entre un 10% al 32%, y un tiempo de seguimiento entre seis meses a un año. No se observaron diferencias en mortalidad general ni en infarto de miocardio, mientras que la RLC ( $n=11$ ; OR: 0,29, IC 95%: 0,18- 0,45) y la RVC ( $n=4$ ; OR: 0,58, IC95%: 0,45- 0,75) resultaron menores con el empleo de SLD.<sup>34</sup>

### **5.1.5 Estenosis del tronco de la arteria coronaria izquierda**

Se encontró una RS y un ECA que compararon los SLD con la CRM y, una RS que evaluó los SLD comparativamente con el SC en el tratamiento de la estenosis del TCI no protegido.<sup>33,35-36</sup>

En el año 2013 Alam y colaboradores publicaron una RS con MA, basada en ECAs, estudios observacionales y registros clínicos publicados entre enero del 2003 a diciembre del 2011, con la intención de comparar en la enfermedad del TCI no protegido la revascularización miocárdica mediante AP versus la CRM en la era del SLD. Se incluyeron originalmente 27 estudios siendo los puntos finales primarios de interés la mortalidad general y, la combinación de los siguientes ECM: muerte general, IAM no fatal, ACV, o RVC con seguimiento hasta 60 meses. La evolución de los eventos individuales IAM no fatal, ACV, RVC y, de la combinación de eventos

como mortalidad general, IAM no fatal y ACV no fatal constituyeron los puntos finales secundarios. Un sub-análisis se realizó incluyendo 20 estudios con 8.453 participantes de los cuales 3.649 fueron sometidos a AP empleándose SLD. En este sub-análisis la AP con SLD estuvo asociada con una tasa menor de mortalidad general (OR: 0,83, IC 95%: 0,71- 0,98) y ACV (OR: 0,33, IC 95%: 0,20–0,55), pero con una probabilidad más alta de RVC (OR: 3,69, IC 95%: 2,85–4,76) y de eventos combinados (OR: 1,39, IC 95%: 1,19–1,63) a 60 meses comparada con la CRM. Sin embargo cuando los estudios retrospectivos fueron excluidos del análisis, la AP y la CRM tuvieron tasas comparables de mortalidad general (OR: 0,81, IC 95%: 0,62–1,06) y ECM (OR: 1,20, IC 95%: 0,92–1,56) permaneciendo sin modificaciones los restantes hallazgos del análisis.<sup>35</sup>

En el año 2013 Mohr y colaboradores publicaron el seguimiento a cinco años del ECA Synthax, en el cual se evaluó comparativamente la AP con P-SLD y la CRM en el tratamiento de la enfermedad del TCI, de la enfermedad de MVC o ambas. La combinación de los ECM englobando muerte general, ACV, IAM y RVC a cinco años constituyó uno de los puntos finales principales del análisis. Entre los 1.676 individuos (AP= 805, 89,7% y CRM= 871, 96,5%) que completaron el seguimiento, la incidencia ECM observada en el subgrupo de sujetos con lesión exclusivamente del TCI no difirió significativamente entre el grupo tratado con P-SLD comparado con el grupo CRM (36,9% vs 31%,  $p= 0,12$ ).<sup>33</sup>

En el año 2010 Pandya y colaboradores publicaron una RS y MA con el objetivo de evaluar los resultados en el tratamiento mediante SLD de la estenosis del TCI no protegido comparado con el SC. Se incluyeron 44 estudios, publicados entre enero de 2000 y septiembre de 2009, con un total de 10.342 pacientes y un seguimiento de seis a 12 meses, a dos años y, a tres años. En doce de estos estudios se comparó el SLD y el SC con datos relevantes finales en nueve de los mismos ( $n= 5.081$  participantes). Los resultados sobre ECM mostraron un beneficio significativo a favor del SLD a los 6 a 12 meses (OR: 0,34, IC 95%: 0,15-0,78) y a los 2 años (OR: 0,31, IC 95%: 0,15-0,66), no así a los 3 años. Similar beneficio se observó al analizar la necesidad de revascularización en el grupo con implante de SLD (OR: 0,10; IC 95%: 0,01-0,8) al seguimiento 6 a 12 meses, y tres años (OR: 0,46, IC 95%: 0,30-0,69). En forma similar se encontraron diferencias significativas a favor de SLD en el seguimiento a los tres años en relación al desarrollo de IAM (OR: 0,49; IC 95%: 0,26-0,92). Mientras que respecto a mortalidad general se encontraron beneficios significativos en el grupo de SLD a los dos años (OR: 0,42; IC 95%: 0,28-0,62) y tres años (OR: 0,70; IC 95%: 0,53-0,92) del implante comparado con el SC.<sup>36</sup>

### **5.1.6 Oclusión crónica total**

Se encontraron tres RS con MA que evaluaron el empleo del SLD comparado con SC en el tratamiento de lesiones oclusivas crónicas.<sup>37-39</sup>

En el año 2011 Niccolini y colaboradores publicaron una RS y MA evaluando la eficacia y seguridad de los SLD y SC en el tratamiento de lesiones oclusivas crónicas, se incluyeron estudios publicados entre enero del año 2000 y diciembre del año 2010 que contemplasen un seguimiento al menos de seis meses. El punto final primario fue la presentación de eventos mayores definidos como mortalidad global, IAM, y nueva revascularización estimándose un seguimiento intermedio ( $\leq$  un año) y a largo plazo ( $>$  un año). La evaluación del desarrollo de mortalidad global, IAM, nueva revascularización, re-estenosis angiográfica, re-oclusión, pérdida tardía intraluminal y TIS fueron los puntos finales secundarios a considerar. Se identificaron 881 artículos de los cuales se incluyeron 12, seis con seguimiento intermedio y seis a largo plazo, de todos ellos tres eran ECAs, uno era un estudio observacional no controlado, y los restantes registros clínicos. En el seguimiento intermedio la tasa de eventos mayores se encontró significativamente reducida en el grupo con SLD comparado con el SC (OR: 0,24, IC 95%: 0,14 a 0,41). El desarrollo de muerte general e IAM no difirió entre ambos grupos (OR: 1,15, IC 95%: 0,36 a 3,64 y OR: 0,95, IC 95%: 0,49 a 1,83 respectivamente). En cambio la necesidad de revascularización resultó significativamente menor en aquellos tratados con SLD (OR: 0,19, IC 95%: 0,11 a 0,32). El seguimiento a largo plazo reveló una reducción en la incidencia de dichos eventos mayores con el empleo de SLD comparado con el SC (OR: 0,41, IC 95%: 0,26 a 0,66), resultando también significativamente menor la necesidad de revascularización para dicho grupo (OR: 0,35, IC 95%: 0,20 a 0,60). Sin embargo la chance de una menor incidencia de eventos mayores asociado al implante de SLD mostró a lo largo del tiempo una reducción progresiva del beneficio (36 meses OR: 0,50, IC 95%: 0,32 a 0,77 vs 60 meses OR: 0,67, IC 95%: 0,46 a 1,00). Esto pareció deberse a una disminución de la menor necesidad de revascularización con el empleo de SLD observada inicialmente (6 meses OR: 0,24, IC 95%: 0,15 a 0,38 vs 60 meses OR: 0,63; IC 95%: 0,49 a 0,83). En la evaluación individual de los eventos las tasas de re-estenosis angiográfica y re-oclusión resultaron significativamente menores en sujetos tratados con SLD (re-estenosis: 4,14% vs 14,93% y re-oclusión: 11,6 vs 42%). La reducción tardía del diámetro intraluminal fue significativamente menor para el SLD comparado con el SC (diferencia de medias: -1,08 mm, IC 95%: - 1,29 a -0,88). El desarrollo de TIS fue más frecuente aunque no significativa en el tratamiento con SLD comparado con el SC (1,7 vs 0,9%; OR: 1,29 IC 95%: 0,33 a 5,01).<sup>37</sup>

En el año 2011 Saeed y colaboradores publicaron una RS con MA que incluyó 17 estudios publicados antes de enero de 2010 con un total de 3.925 participantes y, un seguimiento de al menos 36 meses comparando la eficacia y seguridad del tratamiento con SC, S-SLD y P-SLD de oclusiones coronarias totales crónicas. El SLD evidenció reducir consistentemente la re-estenosis angiográfica en los seguimientos de seis y 12 meses en comparación con el SC. La tasa de re-estenosis con el SLD fue del 9,5% mientras que para el SC fue de 37,45% (OR: 0,15, IC 95%: 0,08- 0,26). Por otro lado la tasa de re-estenosis angiográfica del S-SLD-S resultó

menor que la del P-SLD (9,4% vs 28,6%). La re-oclusión del vaso intervenido con empleo de SLD comparado con el SC fue significativamente menor en dos de los cinco estudios que reportaron este resultado (5,36% vs 10,26%; OR: 0,29, IC 95%: 0,14-0,58). No se observaron diferencias significativas en mortalidad e infarto de miocardio entre el SLD y SC, a los seis/doce meses de la implantación del stent. El análisis de la necesidad de revascularización a los seis/doce meses reveló un beneficio significativo para SLD en comparación con el SC, tanto para la RVC (5,21% vs 30,13%; OR: 0,18; IC 95%: 0,11-0,31) como para la RLC (4,79% vs 30,15%; OR: 0,13; IC 95%: 0,06-0,26). Los resultados a largo plazo fueron similares a los vistos a los seis- doce meses, observándose para un seguimiento mayor a los 36 meses ausencia de diferencias significativas para mortalidad e IAM con diferencias significativas para la necesidad de RLC (7,91% vs 19,77%; OR: 0,36; IC 95%: 0,20-0,66) y la RVC (10,20% vs 23,19%; OR: 0,38, IC 95%: 0,24-0,60).<sup>38</sup>

En el año 2010 Colmenarez y colaboradores publicaron una RS y MA comparando la eficacia y seguridad del SLD con el SC en pacientes con oclusión crónica total. Se incluyeron 14 estudios, publicados entre enero de 2002 y mayo de 2009, con un total de 4.394 pacientes y un seguimiento de al menos seis meses. Los resultados sobre ECM demostraron un beneficio significativo a favor del SLD (13,51% vs 28,13%; RR: 0,41 IC 95%: 0,29-0,58). Similares resultados se obtuvieron para la necesidad de RVC, con una tasa de 11,71% para SLD y de 23,95% para el SC (RR: 0,45, IC 95%: 0,34-0,60). Un análisis estratificado del desarrollo de eventos coronarios y RVC en función del tiempo de seguimiento menor, igual o mayor a tres años no mostró variación en el beneficio observado con el empleo de SLD. Para los ECM se reportó un RR de 0,42; IC 95%: 0,27-0,65 en seguimientos menores de tres años y de 0,53; IC 95%: 0,38-0,74 para más de tres años. Para la RVC los resultados fueron: RR de 0,26; IC 95%: 0,12-0,56 y RR de 0,52; IC 95%: 0,36-0,65 para menos y más de tres años respectivamente. Para el desarrollo de IAM y mortalidad general no se encontraron diferencias significativas entre SLD y SC. La incidencia de re-estenosis y re-oclusión del stent sí mostró diferencias significativas entre el SLD y el SC (re-estenosis 10,65% vs 36,83%; RR: 0,25, IC 95%: 0,16-0,41; re-oclusión 2,97% vs 10,35%; RR: 0,30, IC 95%: 0,18-0,49). Para la TIS, se reportó una incidencia de 1,28% para SLD y de 0,39% para SC (RR: 2,70, IC 95%: 0,98-7,97).<sup>39</sup>

## **5.2 Utilidad del stent liberador de drogas en la reestenosis intrastent**

Se incluyeron tres RS con MA, y seis ECAs evaluando el papel de los SLD en el tratamiento de la RIS.<sup>40-48</sup>

En el año 2011 Lu y colaboradores publicaron una RS con MA, considerando ECAs y estudios observacionales controlados publicados entre enero del año 1966 y diciembre del 2010, evaluando la evolución clínico – angiográfica del tratamiento de la RIS con SLD comparado con la braquiterapia intravascular (BIV). El punto final primario a evaluar fue la tasa de RVC, mientras que la tasa de re-estenosis binaria (re-estenosis al menos del 50% tras el implante de

un stent), la pérdida intraluminal tardía, la TIS tardía y eventos clínicos como mortalidad global fueron otros de los eventos de interés. Se incluyeron 12 ECAs (n= 1.942 participantes) con un seguimiento entre seis a 36 meses. En ocho estudios (tres ECAs y cinco estudios observacionales controlados) se investigó la necesidad de RVC durante el seguimiento de seis a 12 meses, observándose una reducción significativa en el grupo recibiendo SLD comparado con la BIV (OR: 0,45; IC 95%: 0,30 – 0,66). En siete estudios (tres ECAs y cuatro estudios observacionales controlados) se investigó la incidencia acumulada de re-estenosis binaria durante el período de seguimiento de seis a 12 meses, evidenciándose un OR de 0,34 (IC 95%: 0,26- 0,46) en los sujetos recibiendo tratamiento con SLD comparado al grupo tratado con BIV. En forma similar la reducción tardía del diámetro intraluminal (tres ECAs y cuatro estudios observacionales controlados) resultó significativamente menor asociada al empleo de SLD comparado con la BIV -0,23 (IC 95%: IC: -0,35 a -0,11, p= 0,01) durante el seguimiento a largo plazo. No se observaron diferencias significativas entre ambas estrategias en la incidencia de muerte cardíaca (n= 10; OR: 0,91, IC 95%: 0,34–2,44), infarto de miocardio (n= 10; OR: 1,03; IC95%: 0,52–2,06) y TIS tardía (n= 7; OR: 1,45 (IC 95%: 0,53–3,98) durante el seguimiento de seis a 12 meses. Se observó una menor tasa de RVC con el empleo del SLD (n=3; OR: 0,61; IC 95%: 0,43 A 0,86) en el seguimiento entre 24 a 36 meses, pero sin hallarse diferencias significativas en el desarrollo de muerte cardíaca (n= 3; OR: 1,33; IC 95%: 0,48- 3,71) ni de infarto de miocardio (n=3; OR: 0,60 a 2,23) entre ambas estrategias.<sup>40</sup>

En el año 2008 Oliver y colaboradores publicaron una RS con MA considerando los ECAs publicados entre agosto del año 2005 a abril del año 2006, en los cuales se evaluase la eficacia del empleo de la BIV y el SLD en el tratamiento de la re-estenosis sobre vasos coronarios nativos. De los 14 estudios incluidos (n= 3.103) solo en tres de ellos se comparó el SLD con BIV (n=2) o SC (n=1). Se observó que el tratamiento con SLD se asociaba a una menor probabilidad de RVC (OR: 0,47; IC 95%: 0,36-0,62) y, eventos coronarios mayores tales como muerte general, infarto de miocardio y, re-estenosis intra-stent en el primer año (OR: 0,51 IC 95%: 0,39- 0,67) comparado con el tratamiento con SC. Mientras que solo una reducción significativa en la necesidad de nueva RLC se evidenció al compararse el empleo de SLD con la BIV en el tratamiento de la RIS (OR: 0,42; IC 95%: 0,29- 0,62).<sup>41</sup>

En el año 2007 Dibra y colaboradores publicaron un MA que incluyó cuatro ECAs (n= 1.230) comparando el SLD con otras estrategias convencionales como AB o BIV en el tratamiento de la RIS con un seguimiento de al menos nueve meses. Se encontró una marcada reducción de la RLC en el grupo recibiendo SLD (9,5% vs 21,2%; OR: 0,35; IC 95%: 0,25 a 0,49) así como en la tasa de re-estenosis angiográfica (17% vs 34,9%; OR: 0,36; IC 95%: 0,27-0,49). No se observaron diferencias entre los sujetos tratados con SLD y aquellos tratados con otras técnicas en relación a la combinación de eventos como mortalidad e IAM.<sup>42</sup>

En el año 2013 Byrne y colaboradores publicaron un ECA evaluando la eficacia del tratamiento de la RIS con el P- SLD, balón con paclitaxel (BP) o AB. Se incluyeron entre el año 2009 al 2011 en tres centros un total de 402 pacientes con isquemia sintomática o asintomática pero demostrable, los cuales presentaban re-estenosis de al menos 50% en un vaso nativo luego del implante de un stent con sirolimus, everolimus o similar. Los participantes se asignaron aleatoriamente a tratamiento con BP (n=137), P-SLD (n=131) o AB (n= 134). El punto final primario fue el diámetro de la estenosis residual al seguimiento, siendo los puntos finales secundarios la tasa de re-estenosis, el diámetro luminal mínimo, la necesidad de RLC, la incidencia de eventos clínicos combinados como muerte general, o infarto de miocardio a un año, y el desarrollo de trombosis de la lesión culpable al año. En los 338 participantes (84%) con 446 vasos (93,2%) en quienes se realizó seguimiento angiográfico evaluando el diámetro de la estenosis residual en seis a ocho meses, tanto el P-SLD (37,4%) como el BP (38%) demostraron ser significativamente superiores a la AB (54,1%). En forma similar la re-estenosis de la lesión culpable fue significativamente más alta en el grupo tratado con AB (43,5%) comparado con los grupos P-SLD (13,5%) y BP (22,1%). No se observaron diferencias entre las tres estrategias de tratamiento en relación a eventos clínicos a un año. Tampoco se evidenció asociación entre el tipo de dispositivo empleado y la evolución clínico- angiográfica en función de la edad, sexo, diabetes o tamaño del vaso involucrado.<sup>43</sup>

En el año 2012 Alli y colaboradores publicaron un ECA multicéntrico evaluando la seguridad y efectividad a largo plazo del S-SLD comparado con la BIV en el tratamiento de la RIS secundario al implante de SC. El punto final primario se definió como falla del vaso culpable (FVC), correspondiendo éste al desarrollo de muerte cardíaca, infarto de miocardio, o necesidad de nueva revascularización dentro de los nueve meses del tratamiento con S-SLD o BIV. Se enrolaron 384 sujetos entre febrero del 2003 a Julio del 2004 aleatorizados a tratamiento con S-SLD (n=259) o BIV (n=125) con un seguimiento a cinco años. No se observaron diferencias entre ambas estrategias de tratamiento en el fracaso del tratamiento sobre el vaso culpable, ni del desarrollo de TIS.<sup>44</sup>

En el año 2012 Song Hae y colaboradores publicaron un ECA evaluando diversas estrategias para el tratamiento de la RIS de SLD en función de las características morfológicas de la lesión. Se incluyeron 162 participantes que fueron aleatorizados a S-SLD o balón cortante (BC), en presencia de lesiones focalizadas menores de 10 mm (n= 96) o a S-SLD o E-SLD, en lesiones difusas mayores de 10 mm (n= 66). El punto final primario fue la pérdida tardía del diámetro intraluminal a nueve meses del tratamiento asignado. En lesiones focales la pérdida tardía intraluminal fue significativamente mayor en el grupo asignado a BC (n= 48; Rango Intercuartil (RIQ): -0,01 a 0,68 mm) que en el grupo S-SLD (n=48; 0,06 mm RIQ: -0,08 a 0,17 mm), siendo también la tasa de RIS secundaria significativamente mayor en el grupo tratado con BC (20,7% vs 3,1%; p= 0,006). La incidencia de eventos clínicos combinados como muerte general, infarto

y RVC a los 12 meses de seguimiento resultó similar en ambos grupos (6.3% vs. 6.3%,  $p= ns$ ). En los 66 participantes con lesiones intra-stent difusas la incidencia de pérdida tardía intraluminal (0,11 mm; RIQ: -0,02 a 0,30 mm vs. 0,00 mm; RIQ: -0,08 a 0,25 mm;  $p = ns$ ), la tasa de re-estenosis segmentaria (5 % vs 14,3%,  $p = ns$ ), y la incidencia de eventos clínicos como muerte, infarto de miocardio, o RVC (9,6% vs 8,8%,  $p= ns$ ) no difirió entre el grupo tratado con S-SLD ( $n = 32$ ) y el grupo recibiendo E-SLD ( $n = 34$ ).<sup>45</sup>

En el año 2011 Wiemer y colaboradores publicaron un ECA comparando la evolución clínica y angiográfica a corto y largo plazo del tratamiento con S-SLD y BIV de la RIS. Se incluyeron 91 participantes con evidencia de isquemia miocárdica provocada por el ejercicio y presencia de lesiones estenosantes intra- stent limitadas al cuerpo del mismo que comprometiesen al menos 50% de la luz. Los mismos fueron aleatorizadamente asignados a implante de S-SLD o BIV acompañada o no de dilatación previa con BC. A diferencia del BC, el implante de S-SLD se acompañó, de una ganancia luminal neta mayor de la lesión culpable ( $2,05 \pm 0,51$  vs  $1,18 \pm 1,08$  mm;  $p= 0,01$ ) asociada además con menor desarrollo de hiperplasia intimal. En los 86 participantes (95%; S- SLD= 43 y BIV= 43) con seguimiento angiográfico a seis meses, las tasas de re-estenosis angiográfica (4,7 vs 22,7%;  $p= 0,01$ ) y de RLC (2,3 vs 10,4%;  $p= 0,025$ ) resultaron significativamente menores con el S-SLD. A tres años el empleo de S-SLD comparado con la BIV mostró una incidencia acumulada menor de eventos como RLC (11% vs 38%;  $p=0,03$ ) y RVC (11% vs 53%;  $p=0,01$ ), y una tendencia menor al desarrollo de TIS (0% vs 3%;  $p= 0,08$ ), sin diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de mortalidad global.<sup>46</sup>

En el año 2009 Unverdorben y colaboradores publicaron un ECA que incluyó 131 pacientes con RIS, comparando la efectividad y seguridad del BP vs el P-SLD, con un seguimiento a los seis y 12 meses. A los seis meses, la pérdida intraluminal en el segmento intervenido fue de  $0,38 \pm 0,61$  mm en el grupo de P-SLD vs  $0,17 \pm 0,42$  mm ( $p=0,03$ ) en el de balón con drogas. Se observó en cambio una mayor tendencia a la re-estenosis binaria en el grupo P-SLD ( $n=12/29$  20% vs ( $n=4/57$ ) 7%;  $p=0,06$ ) a los seis meses, y en la tasa de eventos cardíacos mayores a 12 meses (22% vs 9%;  $p=0,08$ ). Estas últimas se vincularon con una mayor necesidad de RLC del orden del 6% en grupo con balón vs 15% en el grupo tratado con stent farmacológico.<sup>47</sup>

En el año 2008 Alfonso y colaboradores publicaron un análisis conjunto de dos ECAs, evaluando comparativamente el empleo del stent con el uso de balón, y seguimiento a un año. Si bien los criterios de inclusión de ambos estudios fueron idénticos, los pacientes tratados con S-SLD ( $n=76$ ) tenían lesiones más difusas y vasos más cortos. La frecuencia de re-estenosis angiográfica fue menor con SLD-S (11% vs 38%,  $p=0,01$ ), al igual que el diámetro mínimo de la luz que resultó mayor con el SLD-S ( $2,52$  vs  $1,63$  mm;  $p=0,01$ ). La necesidad de nuevas revascularizaciones también resultó menor con SLD-S. (10,5% vs 19,6%;  $p= 0,05$ ).<sup>48</sup>

### 5.3 Utilidad del stent liberador de drogas en presencia de diabetes

Se incluyeron seis RS con MA evaluando el papel de los SLD en el tratamiento de la enfermedad coronaria en sujetos diabéticos.<sup>7; 18; 32; 49; 50- 51</sup>

En el año 2012 Gao y colaboradores publicaron una RS con su respectivo MA que comparó la angioplastia coronaria (AC) con la CRM en pacientes con diabetes y enfermedad del TCI y/o múltiples vasos. Se identificaron 13 artículos publicados antes de octubre del 2011, incluyéndose 6.992 participantes con un seguimiento entre uno a cinco años. Se observó ausencia de diferencias significativas entre la AC y la CRM en el desarrollo de mortalidad general (OR: 0,97 IC 95%: 0,81- 1,15), con una significativa reducción en la producción de ACV (OR: 0,29; IC 95%: 0,16- 0,51) y, una cuadruplicación en la necesidad de nueva revascularización asociada a la AC aun empleándose SLD (OR: 4,44; IC 95%: 3,42- 5,78). Un análisis de subgrupo limitado a SLD evidenció una reducción significativa para el desarrollo del punto final compuesto por muerte, infarto de miocardio, y ACV (OR: 0,79; IC 95%: 0,63-0,99).<sup>49</sup>

En el año 2010 Greenhalgh y colaboradores publicaron una RS Cochrane, la misma evaluó el impacto de S-SLD y SC en la reducción de eventos cardíacos en una población con ACE y SCA. Esta revisión incluyó el análisis de cuatro ECAs de un subgrupo de diabéticos (n= 14.500) con un seguimiento hasta dos años, siendo los siguientes los principales hallazgos:

En la tasa de eventos cardíacos combinados, como mortalidad general, infarto de miocardio, RVC, RLC y TIS, se halló una diferencia significativa del S-SLD sobre el SC a los seis meses (OR: 0,27; IC 95%: 0,17-0,45), que se mantuvo a los 12 meses (OR: 0,32; IC 95%: 0,21-0,51) y a dos años (OR: 0,21; IC 95%: 0,09-0,47). Sin embargo en el análisis individual de los mismos la mortalidad, el desarrollo de infarto y, de TIS no se observó beneficio significativo del S-SLD sobre el SC en ninguno de los momentos evaluados. Por el contrario, la tasa de RLC fue significativamente menor en los pacientes con SLD tanto a los seis meses (OR: 0,15; IC 95%: 0,08-0,30), a los 12 meses (OR: 0,11; IC 95%: 0,05-0,26) como a los dos años (OR: 0,07; IC 95%: 0,02-0,18). Respecto a la tasa de RVC solo dos ECAs (n=233) reportaron este resultado, siendo las mismas significativamente menores en el grupo con S-SLD que en el grupo con SC (OR: 0,22; IC 95%: 0,09-0,55).<sup>7</sup>

En el año 2010 Lee y colaboradores publicaron un MA evaluando en diabéticos la eficacia y seguridad de la CRM en la enfermedad de MVC comparada con el implante de SLD. Se incluyeron cinco ECAs con un total de 1.543 pacientes con un seguimiento de al menos un año. La CRM se asoció con menor riesgo de ECM tales como muerte general, IAM, revascularización y ACV (49% vs 51%; OR: 0,48; IC95%: 0,36-0,65), relacionado principalmente a la menor necesidad de nueva revascularización (47,62% vs 52,38%; OR: 0,18; IC95%: 0,11-0,30) a pesar del mayor porcentaje de enfermedad de tres vasos. No se

encontraron diferencias significativas de mortalidad e IAM; en cambio los pacientes en el grupo CRM tuvieron un riesgo mayor de ACV (OR: 2,158; IC95%: 0,99-4,68).<sup>51</sup>

En el año 2010 From y colaboradores en el MA anteriormente citado analizó también el subgrupo de diabéticos (n= 3.895) comparando SLD con CRM. No se encontraron diferencias significativas en mortalidad, IAM y ACV. Los pacientes con SLD tuvieron mayor riesgo de eventos combinados incluyendo mortalidad global, IAM, ACV, necesidad de revascularización coronaria comparado con los derivados a CRM (18,8% vs 10,4%; RR: 1,69; IC95%: 1,23-2,3; p=0,01).<sup>32</sup>

En el año 2008 el grupo de Stettler y colaboradores citado previamente publicó un nuevo MA indirecto, el cual analizaba la seguridad y eficacia de los S-SLD-S, P-SLD y SC en presencia de cardiopatía isquémica sintomática o evidenciable. Se incluyeron 35 ECAs que evaluaron 3.852 pacientes con diabetes y 10.497 pacientes sin esta condición. En relación a la mortalidad, no se observaron diferencias significativas entre los distintos tipos de stent en pacientes con un tratamiento dual antiplaquetario mayor a 6 meses. Sin embargo, la comparación de la mortalidad analizando los individuos que recibieron dicha terapia por menos de 6 meses mostró en el subgrupo de diabéticos un incremento del riesgo relativo al compararse los SLD-S con los SC (RR: 2,37 IC95%: 1,18-5,12). La comparación de otros puntos finales como muerte cardíaca, infarto de miocardio y TIS evidenció diferencias significativas independientemente de la terapia antiplaquetaria o, de la condición de diabetes. El análisis de la TIS tardía, definida como aquella posterior al día 30 de intervención, evidenció un menor riesgo para el S-SLD en aquellos pacientes que recibieron clopidogrel por más de seis meses comparado con el SC (HR: 0,20; IC 95%: 0,05-0,68) y con el P-SLD (HR: 0,27; IC95%: 0,07-0,80). El análisis de la necesidad de nueva revascularización reveló un beneficio para los dos SLD comparados con el SC independientemente de la condición metabólica y de la duración del uso de la terapia antiplaquetaria, sin embargo entre los SLD el S-SLD resultó superior al P-SLD en este punto en la población diabética (RR: 0,63; IC 95%: 0,49-0,82).<sup>18</sup>

#### **5.4 Guías de práctica clínica**

En el año 2013 el Colegio Americano de Cardiología (ACCF, *del inglés "American Cardiology College Foundation"*) y la Asociación Americana del Corazón (AHA, *del inglés "American Heart Association"*) publicaron la guía para el manejo del IAMEST. En la misma señalan la utilidad del implante tanto de SLD como de SC en la angioplastia primaria durante un IAMEST (Nivel de Evidencia A). Si bien el empleo en angioplastia primaria del SLD se desaconseja en aquellos casos en que la terapia antiagregante dual prolongada no pueda completarse, dada la tendencia a un mayor riesgo de TIS en caso de la discontinuación prematura de uno o ambos agentes (Nivel de Evidencia B).<sup>52</sup>

En el año 2012 la ACCF y la AHA publicaron la guía para el diagnóstico y manejo de la cardiopatía isquémica estable, sugiriendo que procedimientos de revascularización percutánea

tanto con SC como SLD no deberían realizarse si la terapia antiplaquetaria dual no es tolerada, o capaz de cumplirse por el tiempo apropiado según el tipo de stent implantado (Nivel de Evidencia B).<sup>53</sup>

En el año 2011 la ACCF y AHA publicaron una guía para el manejo del IAMSEST o angina inestable (AI) donde se recomienda el tratamiento antiplaquetario dual con aspirina y tienopiridinas tras el implante tanto de un SC como un SLD. Aquellos sujetos en quienes se implante un S-SLD deben recibir aspirina de 162 a 325 mg por día durante al menos tres meses y, durante al menos seis meses en aquellos en quienes se emplee un P-SLD (Nivel de evidencia B), continuando indefinidamente en ambos casos con una dosis de 75 a 162 mg por día (Nivel de evidencia A). La duración y mantenimiento de la dosis de tienopiridinas en caso de los SLD debe ser al menos de 75 mg/día para el clopidogrel o 10 mg/día para el prasugrel durante el curso de al menos un año, excepto en aquellos casos en los cuales la morbilidad debido a sangrados sobrepase los beneficios del tratamiento. (Nivel de evidencia C).<sup>54</sup>

En el año 2011 la ACCF y AHA publicaron una guía sobre procedimientos de revascularización percutánea señalando al SLD como una alternativa al SC en presencia de mayor riesgo de re-estenosis (diabetes, lesión del TCI) o trombosis temprana (pequeños vasos con diámetro < 2,5 mm, bifurcaciones arteriales, lesiones de longitud > 20 mm), siempre que la terapia antiplaquetaria dual prolongada pueda realizarse (Nivel de Evidencia A en angioplastia electiva; Nivel de Evidencia C en IAMSEST- AI; Nivel Evidencia A en IAMEST). Sin embargo dado el mayor riesgo de TIS tardía los SLD no deberían emplearse en casos que la terapia antiplaquetaria dual prolongada no pueda tolerarse, cumplirse o asegurarse a causa de razones médicas existentes al momento del implante del dispositivo. (Nivel de Evidencia B).<sup>55</sup>

En el año 2012 la Sociedad Europea de Cardiología (ECS, *del inglés "European Cardiology Society"*) publicó la guía de manejo del IAMEST, señalando que el empleo de SLD comparado con el SC se ha asociado a una reducción del riesgo de necesidad de RVC. Si bien existe preocupación sobre un aumento del riesgo de TIS tardía y re-infarto con SLD, no se ha observado una mayor incidencia de muerte, infarto de miocardio, o TIS al compararse con el SC a largo plazo. Finalmente en angioplastia primaria el empleo del stent sobre el balón solo se sugiere en sujetos con adherencia al tratamiento antiplaquetario dual, prefiriéndose el empleo del SLD por sobre el SC en ausencia de contraindicación para la terapia antiagregante dual prolongada. (Nivel de Evidencia A, clase IIa).<sup>56</sup>

En el año 2011 la ECS publicó también la guía de manejo de SCA en pacientes que se presentan sin elevación persistente del segmento ST, señalando que ante una angioplastia primaria el implante de stents disminuye el riesgo de oclusión aguda y re-estenosis. El empleo de SLD se asoció a un menor desarrollo de re-estenosis y necesidad de revascularización, si bien su empleo en sujetos durante el curso de SCA sin elevación del segmento ST no ha sido evaluado en ECAs. La elección en esta población del empleo del SLD por sobre el SC debería

basarse en la evaluación riesgo beneficio de cada caso en particular en función de las características anatómicas de la lesión y riesgo de sangrado. (Nivel de Evidencia A; Clase I). En relación a la elección del stent en presencia de diabetes, los SLD han mostrado ser tan seguros como los SC si la terapia antiagregante dual es continuada por al menos 6 meses. Al ser la RVC menos frecuente con el empleo de SLD comparado al SC (OR: 0,29 para E-SLD; 0,38 para P- SLD), se recomienda el empleo de los mismos en presencia de diabetes. (Evidencia A; clase I).<sup>57</sup>

En el año 2010 la Asociación Europea de Cirugía Cardiorrástica junto con la ECS publicaron una guía sobre revascularización miocárdica, señalando que el empleo de SLD comparado con el SC se acompañó de tasas similares de mortalidad general, mortalidad de causa cardíaca e infarto de miocardio no fatal, pero con significativa reducción en la necesidad de RVC mediante el empleo de SLD. Los SLD con probada eficacia deberían considerarse en casi todas las condiciones clínicas y subtipos de lesiones a fin de reducir el riesgo de re-estenosis y necesidad de RVC, excepto en presencia de conocimiento de no adherencia al tratamiento dual antiagregante o contraindicaciones para el mismo a consecuencia de alto riesgo de sangrado, necesidad de intervención quirúrgica inmediata, o intolerancia a alguno de los agentes antiplaquetarios. (Nivel de Evidencia A, Clase I). En la población diabética se señaló la menor necesidad de nueva RVC con el empleo de SLD comparado con el SC, no existiendo en función de los resultados clínico- angiográficos información robusta que favorezca a un determinado tipo de SLD sobre otro. En presencia de insuficiencia renal leve a moderada la evidencia resultante aunque débil sugiere en caso de revascularización percutánea el empleo de SLD, resultando éste último en una menor recurrencia de eventos isquémicos comparado con el empleo de SC (Nivel de Evidencia: C; Clase IIb). El beneficio potencial asociado al empleo de SLD en esta población debe ser analizado considerando el riesgo de eventos adversos relacionados al tratamiento antiplaquetario dual prolongado, al incremento del riesgo de TIS tardía y, a la tendencia a re-estenosis de las lesiones calcificadas complejas que suelen presentarse en esta población.<sup>58</sup>

Las indicaciones de la ECS en las intervenciones percutáneas del año 2005 son similares a las descriptas. Recomiendan seis a 12 meses de tratamiento antiplaquetario posterior a la colocación del SLD a diferencia de las tres a cuatro semanas luego de la colocación del SC.<sup>59</sup>

### **5.5 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias**

En el año 2012, la Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, *del inglés "Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health"*) publicó una serie de informes sobre la efectividad clínica y seguridad de los SLD concluyendo que:

En el IAMEST evidencia de alta calidad señala menor incidencia de revascularización y RE-IAM durante el primer año sin diferencias en la mortalidad general ni TIS asociado al SLD

comparado con el SC. Durante el curso del SCA sin elevación del ST similares resultados se reportaron en relación a la necesidad de revascularización y TIS tardía.<sup>60</sup>

En lesiones oclusivas crónicas evidencia de alta calidad identifica menor necesidad de revascularización sin diferencias en mortalidad general, infarto de miocardio y TIS asociado al empleo del SLD comparado con el SC. Mientras que en lesiones en bifurcaciones vasculares, o de longitud  $\geq 20$  mm, evidencia de menor calidad señala una menor incidencia de eventos clínicos pero sin uniformidad en la necesidad de revascularización y desarrollo de TIS.<sup>61</sup>

En población diabética evidencia de alta calidad evaluando comparativamente la eficacia de la revascularización coronaria, identifica una menor necesidad de revascularización mediante la CRM seguida por la revascularización con utilización de SLD y finalmente por el SC.<sup>62</sup>

En el tratamiento de la RIS evidencia de alta calidad comparando el SLD con estrategias como la braquiterapia intravascular o la angioplastia con balón convencional o farmacológico, señala una menor tasa de revascularización sin diferencias significativas en mortalidad general, infarto de miocardio, y TIS.<sup>63</sup>

En la enfermedad del tronco de la coronaria izquierda y enfermedad de MVC, evidencia de alta calidad asocia el empleo del SLD a una mayor necesidad de revascularización en relación a la CRM pero menor frente al SC, careciéndose de información a largo plazo sobre el riesgo de TIS.<sup>64</sup>

## 5.6 Políticas de cobertura

Aetna, un financiador de salud de Estados Unidos, el año 2013 consideró una política en concordancia con las indicaciones aprobadas por la FDA, considerando médicamente necesario el empleo del SLD-P, SLD-S; SLD-Z y SLD-E en pacientes con angina de pecho o isquemia silente, y presencia en vasos coronarios nativos de 2,5 mm a 3,5 mm de diámetro de lesiones nuevas con 50% o más de estenosis y longitud de 15 mm a 30 mm. Otras indicaciones son consideradas experimentales.<sup>65</sup>

Otro financiador de salud de Estados Unidos (CIGNA) al año 2013 no ha modificado su política de cobertura desde el año 2006, considerando el uso de S-SLD o P-SLD como médicamente necesario en el tratamiento de la enfermedad coronaria sintomática debido a lesiones nuevas en arterias coronarias o ante la RIS de un SC colocado previamente. No brinda cobertura de SLD en el contexto de un infarto agudo de miocardio, de la enfermedad de TCI no protegida o de puentes venosos por considerarlo experimental, en fase de investigación o de eficacia no probada.<sup>66</sup>

El NICE concluyó en su guía publicada en el 2008 y sin modificaciones a la fecha, que el uso de SLD para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular debe considerarse en aquellos casos en que el calibre de la arteria a angioplastiar sea menor a 3 mm o, la longitud de la lesión mayor a 15 mm solo si la diferencia de costos comparada con el SC es menor a £300.<sup>5</sup>

## 5.7 Costos

En Argentina el costo del stent convencional varía entre AR\$ 1.000 y AR\$ 2.500, y el del SLD entre AR\$ 7.000 y AR\$ 12.000 (pesos argentinos/ Junio de 2013) según marca y proveedor. En ambos casos debe sumarse el costo del procedimiento de angioplastia que no posee diferencias entre ambos tipos de stent.

## 6. CONCLUSIONES

Existe evidencia de alta calidad identificando al SLD como seguro y eficaz en el tratamiento de la enfermedad coronaria aguda o crónica estable. El empleo del SLD se asoció a menor incidencia de revascularización e infarto de miocardio al compararse con el SC, sin diferencias en mortalidad general ni en trombosis intra-stent.

En la enfermedad de múltiples vasos evidencia de moderada calidad mostró la no superioridad del SLD comparado con el tratamiento de elección representado por la CRM.

En la lesión del tronco de la coronaria izquierda evidencia de moderada calidad encontró mayor necesidad de revascularización con el empleo del SLD comparado con la CRM, sin diferencias en el desarrollo de eventos clínicos fatales y no fatales. Sin embargo, el SLD se asoció a menor mortalidad general, IAM y revascularización al ser comparado con el SC.

Evidencia de alta calidad asoció el tratamiento de las lesiones coronarias oclusivas crónicas y de las RIS con empleo del SLD a una menor necesidad de revascularización, sin diferencias en el desarrollo de mortalidad general, IAM o trombosis intra-stent al ser comparado con las alternativas terapéuticas convencionales.

En población diabética con enfermedad del tronco de la coronaria izquierda o enfermedad de múltiples vasos, evidencia de moderada calidad identificó el empleo de SLD estuvo asociado a una mayor necesidad de revascularización pero menor incidencia de ACV comparado con la CRM (tratamiento de elección). Evidencia de alta calidad asoció una menor necesidad de revascularización con el empleo de SLD comparado con el SC.

Las guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología sanitaria y las políticas de cobertura identificadas sugieren el empleo de SLD solo ante lesiones complejas si la terapia antiplaquetaria puede garantizarse.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. Estados Unidos de América. 7<sup>ma</sup> Ed. Elsevier M. Editor 2006. 1367 p.
2. Tim Wu and Stephen Mc. Carthy. 2012. Coronary Arterial Drug-Eluting Stent: From Structure to Clinical, Coronary Artery Diseases, Dr. Illya Chaikovsky (Ed.), ISBN: 978-953-51-0238-0, InTech. <http://www.intechopen.com/books/coronary-artery-diseases/coronary-arterial-drug-eluting-stent-from-itsstructure-to-clinical>
3. Linetzky B, Sarmiento R, Barceló J, Bayol P, Descalzo M, Rodriguez A, et al. Angioplastia coronaria en centros con residencia de cardiología en la Argentina. Estudio CONAREC XIV. Área de Investigación de la SAC. Rev Argent Cardiol. 2007;75(4):249-56.
4. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. Am Heart J. 2006;151(6):1260-4.
5. Hill R, Boland A, Dickson R, et al. 2008. Drug-eluting stent for the treatment of coronary artery disease. Part review of NICE technology appraisal guidance 71.-SI. NICE. [www.nice.org.uk/TA152](http://www.nice.org.uk/TA152). Accessed 2013 06 05
6. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation. 1995;91(4):979-89.
7. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. Cochrane Database Syst Rev. 2010(5):CD 004587.
8. 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(23):1773-80.
9. 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(14):1315-23.
10. Costa RA, Lansky AJ, Mintz GS, Mehran R, Tsuchiya Y, Negoita M, et al. Angiographic results of the first human experience with everolimus-eluting stents for the treatment of coronary lesions (the FUTURE I trial). Am J Cardiol. 2005;95(1):113-6.
11. 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(7):788-94.
12. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. Lancet. 2007;369(9562):667-78.
13. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. J Am Coll Cardiol. 2006;48(12):2584-91.
14. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. Eur Heart J. 2006;27(23):2784-814.
15. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. Circulation. 2007;115(11):1440-55
16. Katritsis DG, Karvouni E, Ioannidis JP. Meta-analysis comparing drug-eluting stents with bare metal stents. Am J Cardiol. 2005;95(5):640-3.
17. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, et al. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27(7):1500-10.

18. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337: a1331.
19. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30.
20. Rao SV, Shaw RE, Brindis RG, Klein LW, Weintraub WS, Krone RJ, et al. Patterns and outcomes of drug-eluting coronary stent use in clinical practice. *Am Heart J*. 2006;152(2):321-6.
21. Kandzari DE, Roe MT, Ohman EM, Milford-Beland S, Chen AY, Lytle BL, et al. Frequency, predictors, and outcomes of drug-eluting stent utilization in patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):750-5.
22. Sethi A, Bahekar A, Bhuriya R, Bajaj A, Kovacs D, Ahmed A, et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents in ST elevation myocardial infarction at a follow-up of three years or longer: A meta-analysis of randomized trials. *Experimental and clinical cardiology*. 2012;17(4):169-74. .
23. Hao PP, Chen YG, Wang XL, Zhang Y. Efficacy and safety of drug-eluting stents in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(5):516-24.
24. Van der Hoeven BL LS, Jukema JW, Suraphakdee N, et. al. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION! Intervention Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:618-26.
25. Boden H, van der Hoeven BL, Liem SS, Atary JZ, Cannegieter SC, Atsma DE, et al. Five-year clinical follow-up from the MISSION! Intervention Study: sirolimus-eluting stent versus bare metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction, a randomised controlled trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012;7(9):1021-9.
26. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119(25):3198-206.
27. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9667):911-8.
28. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937-48.
29. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873-91.
30. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2310-9.
31. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto SN, Umemoto T. Drug-eluting stents increase late mortality compared with coronary artery bypass grafting in triple-vessel disease: a meta-analysis of randomized controlled and risk-adjusted observational studies. *International journal of cardiology*. 2012;159(3):230-3.
32. From AM, Al Badarin FJ, Cha SS, Rihal CS. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of data from the ARTS II, CARDia, ERACI III, and SYNTAX studies and systematic review of observational data. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2010;6(2):269-76.
33. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel

- disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
34. Oh EH IY, Hayashida K, Kobuse H. . Meta-analysis comparing clinical effectiveness of drug-eluting stents, bare metal stents and coronary artery bypass surgery. *Int J Evid Based Healthc*. 2007;3(5):296-304.
  35. Alam M, Huang HD, Shahzad SA, Kar B, Virani SS, Rogers PA, et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass graft surgery for unprotected left main coronary artery disease in the drug-eluting stents era--an aggregate data meta-analysis of 11,148 patients. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2013;77(2):372-82.
  36. Pandya SB, Kim YH, Meyers SN, Davidson CJ, Flaherty JD, Park DW, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in unprotected left main coronary artery stenosis a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(6):602-11.
  37. Niccoli G, Leo A, Giubilato S, Cosentino N, Galassi AR, Minelli S, et al. A meta-analysis of first-generation drug-eluting vs bare-metal stents for coronary chronic total occlusion: effect of length of follow-up on clinical outcome. *International journal of cardiology*. 2011;150(3):351-4. .
  38. Saeed B, Kandzari DE, Agostoni P, Lombardi WL, Rangan BV, Banerjee S, et al. Use of drug-eluting stents for chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(3):315-32.
  39. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernandez C, Lobo L, Cano S, del Angel JG, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1854-66.
  40. Lu YG, Chen YM, Li L, Zhao RZ, Fu CH, Yan H. Drug-eluting stents vs. intracoronary brachytherapy for in-stent restenosis: a meta-analysis. *Clinical cardiology*. 2011;34(6):344-51.
  41. Oliver LN, Buttner PG, Hobson H, Golledge J. A meta-analysis of randomised controlled trials assessing drug-eluting stents and vascular brachytherapy in the treatment of coronary artery in-stent restenosis. *International journal of cardiology*. 2008;126(2):216-23.
  42. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Perez-Vizcayno MJ, Mehilli J, et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):616-23.
  43. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;381(9865):461-7.
  44. Alli OO, Teirstein PS, Satler L, Sketch MH, Jr., Popma J, Mauri L, et al. Five-year follow-up of the Sirolimus-Eluting Stents vs Vascular Brachytherapy for Bare Metal In-Stent Restenosis (SISR) trial. *American heart journal*. 2012;163(3):438-45.
  45. Song HG, Park DW, Kim YH, Ahn JM, Kim WJ, Lee JY, et al. Randomized trial of optimal treatment strategies for in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(12):1093-100.
  46. Wiemer M, König A, Rieber J, Sohn HY, Leibig M, Theisen K, et al. Sirolimus-eluting stent implantation versus beta-irradiation for the treatment of in-stent restenotic lesions: clinical and ultrasound results from a randomised trial. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2011;6(6):687-94.
  47. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*. 2009;119(23):2986-94.
  48. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Fernandez C, Escaned J, Banuelos C, et al. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with in-stent restenosis: results of a pooled analysis of two randomized studies. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(4):459-67.

49. Gao F, Zhou YJ, Shen H, Wang ZJ, Yang SW, Liu XL. Meta-analysis of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in patients with diabetes and left main and/or multivessel coronary artery disease. *Acta diabetologica*. Aug. 21 2012.
50. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e5170.
51. Lee MS, Yang T, Dhoot J, Iqbal Z, Liao H. Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;105(11):1540-4.
52. O'Gara PT. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4).
53. Fihn SD. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary. *Circulation*. 2012;126:3097-137
54. Wright SRea. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57. (19): 1960.
55. Glenn N. Levine. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/AmericanHeart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*Circulation*. 2011;124:e574-e651.
56. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2012;33(20):2569-619.
57. Agewall S. [New European guidelines for myocardial infarction without ST-segment elevation. Quicker diagnosis saves money--demands for angiography also during weekends costs more]. *Lakartidningen*. 2011;108(50):2644-55.
58. Wijns Wea. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2010;31. (20): 2501- 55.
59. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(8):804-47.
60. 2012. Drug eluting stents in adults with acute coronary syndrome: a review of the clinical effectiveness, safety and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca/>. Accessed 2012 06 05
61. 2012. Drug Eluting Stents for Complex Lesions: A Review of the Clinical Evidence and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca/>. Accessed 2012 06 05.
62. 2012. Drug Eluting Stents for Patients with Diabetes and Coronary Artery Disease: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca/>. Accessed 2012 06 05.
63. 2012. Drug Eluting Stents in Adults with In-stent Restenosis: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca/>. Accessed 2012 06 05.
64. 2012. Drug Eluting Stents for Patients with Multivessel or Unprotected Left Main Coronary Artery Disease: A Review of Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca/>. Accessed 2012 06 05.

65. 2013. Clinical Policy Bulletin: Drug- Eluting Stents. sl. Aetna. Date Accessed 2013 06 05  
[https://www.aetna.com/cpb/medical/data/600\\_699/0621.html](https://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0621.html).
66. 2006. Drug Eluting Stents for Ischemic Heart Disease sl. Cigna. Date Accessed 2013 06 05  
<https://my.cigna.com/teamsite/health/provider/>