



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS
STENTS FARMACOACTIVOS EN
PACIENTES CON CARDIOPATÍA
ISQUÉMICA**

**SAFETY AND EFFICACY OF
DRUG-ELUTING STENTS IN
PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART
DISEASE**

Autora: Lozano Edo, Silvia

Tutora: Sáenz Galilea, M^a Ángeles

Facultad de Medicina

Curso 2015/2016

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	5
3.1. Enfermedad cardiovascular.....	5
3.2. Arteria normal.....	5
3.3. Formación de la placa de ateroma.....	6
3.4. Tratamientos de la enfermedad aterosclerótica coronaria.....	7
3.5. Desarrollo del intervencionismo coronario percutáneo.....	7
3.6 Mecanismo de producción de la reestenosis.....	8
3.7 Componentes de los stents farmacoactivos.....	9
4. JUSTIFICACIÓN.....	12
5. OBJETIVO.....	12
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	15
7.1. Primera generación de stents liberadores de fármacos.....	15
7.1.1. Stent liberador de sirolimus vs stent liberador de paclitaxel.....	15
7.2. Segunda generación de stents liberadores de fármacos.....	18
7.2.1. Stent liberador de everolimus vs stent liberador de paclitaxel.....	18
7.2.2. Stent liberador de everolimus vs stent liberador de sirolimus.....	24
7.2.3. Stent liberador de zotarolimus vs stent liberador de paclitaxel.....	30
7.2.4. Stent liberador de zotarolimus vs stent liberador de sirolimus.....	34
7.2.5. Stent liberador de zotarolimus vs stent liberador de everolimus.....	38
8. CONCLUSIONES.....	42
9. GLOSARIO.....	43
10. BIBLIOGRAFÍA.....	44

1. RESUMEN

El desarrollo del intervencionismo coronario percutáneo ha supuesto una revolución en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. Los stents convencionales han demostrado una eficacia limitada para reducir la reestenosis, por lo que el desarrollo de stents farmacoactivos ha supuesto un gran avance.

Objetivo *Buscar la mejor evidencia científica sobre la seguridad y la eficacia de los diferentes tipos de stents farmacoactivos de primera generación y segunda generación, en pacientes con cardiopatía isquémica, para reducir la reestenosis.*

Material y métodos *Se ha realizado una revisión sistemática en PubMed y ScienceDirect, de la evidencia científica disponible desde 2006 hasta 2016. Se han seleccionado 44 artículos que comparaban entre sí los stents liberadores de paclitaxel, sirolimus, zotarolimus y everolimus.*

Resultados *Al comparar los stents farmacoactivos de primera generación (sirolimus vs paclitaxel), se observó que el stent liberador de sirolimus reducía a corto plazo la pérdida de luz del stent, sirolimus también mostró a corto y largo plazo reducción, aunque no siempre significativa, de la incidencia de infarto de miocardio (IM), revascularización de la lesión diana (RLD) y eventos adversos cardíacos mayores (EACM). Al comparar los stents farmacoactivos de segunda generación con los de primera, se observó que everolimus, frente a paclitaxel, reducía la incidencia de IM, EACM, revascularización, trombosis del stent y la proliferación neointimal. Al comparar everolimus frente a sirolimus no se observaron diferencias a corto plazo, pero tras 5 años everolimus presentó menos EACM. Los stents liberadores de zotarolimus (Zomaxx y Endeavor) inhibieron la proliferación neointimal menos que los de paclitaxel y sirolimus. El stent Zomaxx resultó menos eficaz que paclitaxel y el Endeavor mostró menor incidencia, no siempre significativa, de EACM en comparación con paclitaxel. Únicamente a corto plazo, el stent Endeavor presentó un discreto aumento de los EACM frente a sirolimus. El stent liberador de zotarolimus Resolute mostró resultados similares al de everolimus.*

Conclusión *El stent liberador de everolimus resulta superior en seguridad y eficacia al stent liberador de paclitaxel y presenta una eficacia y seguridad similar a los stents liberadores de sirolimus y zotarolimus (Resolute).*

Palabras clave: *“seguridad”, “eficacia”, “paclitaxel”, “sirolimus”, “everolimus”, “zotarolimus”, “coronario”, “stent liberador de fármacos”.*

2. ABSTRACT

The development of percutaneous coronary intervention has brought a revolution in the treatment of ischemic heart disease. Conventional stents have shown limited effectiveness reducing restenosis, so the development of drug-eluting stents has been a breakthrough.

Objective *To search for the best scientific evidence about the safety and efficacy of first and second generation drug-eluting stents, in patients with ischemic heart disease in order to reduce restenosis.*

Material and Methods *A systematic review in PubMed and ScienceDirect of the available scientific evidence from 2006 to 2016 has been conducted. 44 articles which compared four different drug-eluting stents: paclitaxel, sirolimus, everolimus and zotarolimus, have been selected.*

Results *When comparing the first-generation drug-eluting stents (sirolimus vs paclitaxel), it was observed that at short-term the sirolimus-eluting stent reduced the stent luminal loss. Besides, short and long-term sirolimus showed a reduction, not always significant, in the incidence of myocardial infarction (MI), target lesion revascularization (TLR) and major adverse cardiac events (MACE). When comparing second and first generation drug-eluting stents, it was observed that the everolimus-eluting stent reduced the incidence of MI, MACE, revascularization, stent thrombosis and neointimal proliferation, compared to paclitaxel. When comparing everolimus with sirolimus, no short-term differences were observed, after 5 years everolimus reduced the MACE. The zotarolimus-eluting stents (Zomaxx and Endeavor) showed less inhibition of neointimal proliferation than paclitaxel and sirolimus. Zomaxx stent was less effective than paclitaxel. The Endeavor stent showed a lower incidence of MACE, not always significant, compared with paclitaxel. Only short-term, Endeavor, compared with sirolimus stent, showed a slightly higher tendency of MACE. The Resolute, zotarolimus-eluting stent, showed similar results to everolimus.*

Conclusion *The everolimus-eluting stent is superior in safety and efficacy compared to the paclitaxel-eluting stent and has an efficacy and safety similar to sirolimus-eluting stents and zotarolimus (Resolute).*

Keywords: *“safety”, “efficacy”, “paclitaxel”, “sirolimus”, “everolimus”, “zotarolimus”, “coronary”, “drug-eluting stent”.*

3. INTRODUCCIÓN

3.1. ATEROESCLEROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La aterosclerosis es la principal causa de muerte y discapacidad prematura en los países desarrollados.^[1] Es una enfermedad sistémica que afecta a las tres capas arteriales: íntima, media y adventicia. La aterogénesis es un proceso que se desarrolla a lo largo de varios años, suele comenzar en la infancia y se manifiesta clínicamente en los adultos. Después de una fase asintomática, generalmente prolongada, puede hacerse manifiesta.^[2,3]

La expresión clínica de la aterosclerosis varía en función de la velocidad de instauración del cuadro y del territorio afectado. El proceso aterosclerótico puede ser de naturaleza crónica, previsible y reproducible (angina de pecho estable o claudicación intermitente) o de naturaleza aguda, la cual entraña mayor gravedad (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte súbita de origen cardíaco).^[2] La aterosclerosis puede afectar a diversos territorios, al coronario: infarto agudo de miocardio, angina de pecho, muerte súbita; al sistema nervioso central: ictus, accidente isquémico transitorio, apoplejía; a la circulación periférica: claudicación intermitente, gangrena; e isquemia de otros territorios como el intestino.^[1] La cardiopatía isquémica y los accidentes cerebro vasculares son la principal causa de mortalidad por este proceso.^[3,4]

La aterosclerosis es un proceso multifactorial, condicionado genéticamente y por factores de riesgo coronario.^[5] Los factores de riesgo que favorecen su desarrollo son muchos, entre ellos destaca el consumo de tabaco, la vida sedentaria, el sobrepeso, la obesidad, la dieta no cardiosaludable, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la hiperglucemia y el consumo excesivo de alcohol.^[1-4]

3.2. ARTERIA NORMAL

La arteria normal consta de 3 capas. La íntima es la capa más interna, está integrada por endotelio en la cara interna del vaso, tejido conjuntivo subendotelial y lámina elástica interna en su porción exterior. Seguidamente se encuentra la capa media: comprendida entre la lámina elástica interna y la lámina elástica externa, es la parte muscular de la arteria constituida por capas de células de músculo liso, unidas entre sí en espiral. La capa más externa es la adventicia, situada entre la lámina elástica externa y la porción exterior del vaso. Es una estructura densa de colágeno, muy vascularizada y que consta de conductos linfáticos e inervación.^[2]

3.3. FORMACIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA

La lesión inicial de la aterosclerosis es la denominada estría grasa, es una lesión susceptible de reversión completa, consiste en un engrosamiento focal de la íntima arterial, recubiertas por un endotelio morfológicamente intacto. Se origina por un incremento de células musculares lisas, lipoproteínas y componentes de la matriz extracelular, principalmente proteoglucanos. El acumulo de lípidos es intracelular y extracelular, fundamentalmente a expensas de la apolipoproteína E, remanentes VLDL, LDL y HDL, junto con macrófagos y linfocitos T, produciendo como resultado disfunción endotelial, que es el primer paso para la aterosclerosis. [2,3]

El endotelio disfuncionante se hace más permeable a las lipoproteínas, sobre todo las LDL, las cuales interaccionan con los proteoglucanos de la matriz extracelular, y se oxidan (modificación oxidativa de las lipoproteínas), este hecho favorece su permanencia en la íntima y desencadena la respuesta inflamatoria local (macrófagos y linfocitos T), ya que las LDL oxidadas estimulan la liberación de sustancias proinflamatorias, citocinas y factores de crecimiento.[3,4] Los macrófagos reclutados en la lesión fagocitan lípidos (especialmente LDL modificadas), que se acumulan en su citoplasma en forma de gotas convirtiéndose en células espumosas, como resultado de estos procesos se forma la placa de ateroma[4]. Las células espumosas elaboran sustancias proinflamatorias (citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, factor activador de plaquetas...) y sustancias oxidantes, las cuales mantienen el estímulo quimiotáctico para los leucocitos, promueven la replicación de los macrófagos y regulan la acumulación de células musculares lisas en la íntima.[3] Algunas de estas células espumosas mueren por apoptosis en el interior de la lesión.[4]La acumulación y proliferación de células musculares lisas forma una capa fibrosa alrededor del núcleo lipídico y de los restos celulares necróticos, estabilizando la placa.[3]

Con el tiempo la placa de ateroma se puede romper, el riesgo de rotura depende de la estabilidad de la placa, la cual viene determinada por su composición celular y la proporción entre matriz extracelular y concentración lipídica. Las placas inestables tienen un importante núcleo lipídico, y pocas células musculares lisas y colágeno, además de inflamación y neovascularización.[4] Por tanto presentan mayor riesgo de fisuras, erosiones, ulceraciones, hematomas, hemorragias y depósitos trombóticos en la luz del vaso. [2-4]

3.4. TRATAMIENTOS DE LA ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA CORONARIA:

La enfermedad aterosclerótica coronaria se maneja mediante la modificación de los factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento médico. En caso de que existan fases inestables de la enfermedad o síntomas resistentes al tratamiento médico puede tratarse mediante la revascularización coronaria.^[1,2] Existen dos tipos de revascularización coronaria, la fibrinólisis y la intervención coronaria percutánea. En comparación con la terapia trombolítica la intervención coronaria percutánea presenta menor riesgo de hemorragia y es más eficaz en la restauración del flujo sanguíneo coronario, siempre que se aplique en las primeras horas tras el infarto agudo de miocardio.^[1,2,6] La cirugía del bypass aortocoronario también está siendo desplazada por el intervencionismo coronario percutáneo.^[2] Sin embargo, la cirugía con colocación de un injerto coronario es la técnica de elección en pacientes con lesión del tronco coronario izquierdo y estenosis coronaria de 3 vasos (en especial pacientes diabéticos o con disfunción del ventrículo izquierdo).^[1,2]

En el momento actual la intervención coronaria percutánea, es el método más utilizado para la revascularización miocárdica. La técnica consiste en dilatar la estenosis de la arteria epicárdica con un globo y posteriormente, en la mayoría de los casos, se coloca una endoprótesis coronaria (stent).^[1,2,6]

3.5. DESARROLLO DEL INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO

En los últimos años el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable y del síndrome coronario agudo ha sufrido una revolución, debido al desarrollo del intervencionismo coronario percutáneo. En 1964, Dotterand Judkinsin fue el primero en proponer el uso de dispositivos protésicos introducidos percutáneamente para mantener la integridad luminal de de los vasos sanguíneos enfermos.^[7] Pero no fue hasta 1977, cuando Grunztzing introdujo la angioplastia coronaria percutánea con balón.^[7-9] Posteriormente, en1985, Palmz introdujo el primer stent en arterias periféricas de animales.^[7] No fue hasta 1986, cuando Puel y Sigwart implantaron el primer un stent en humanos. Pero pronto se observó la alta incidencia de reestenosis.^[7,9]

En la década de 1990, Harvey Wolinsky fue el pionero en la introducción de fármacos a través del catéter después de la angioplastia con balón para prevenir la reestenosis de la arteria coronaria, en esta década se llevó a cabo una amplia investigación para mejorar la administración local de estos fármacos.^[10] En el año 2002 se desarrollaron los primeros stents farmacoactivos.^[9,10]

3.6. MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LA REESTENOSIS.

En respuesta al daño producido en la pared arterial durante la realización de los procedimientos intervencionistas, angioplastia con balón y colocación de stent, se produce hiperplasia de la íntima arterial, la cual es una causa importante de reestenosis del stents, como puede observarse en la *Figura 1*.

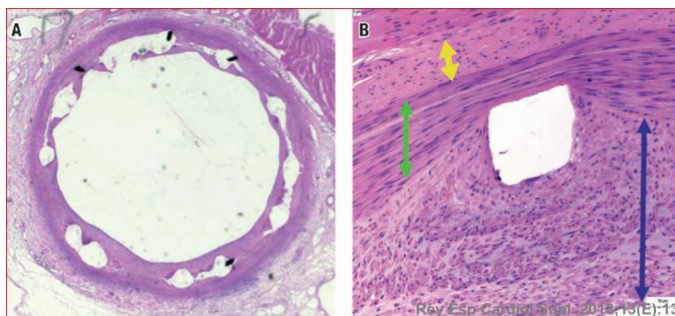


FIGURA 1: Tinción de hematoxilina-eosina de una arteria coronaria porcina, 1 mes tras el daño mecánico (stent sobredimensionado). A: daño mecánico tras el implante de un stent. B: respuesta neointimal (flecha azul) en relación con la capa media (flecha verde) y la adventicia (flecha amarilla).

Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(E):13-9.^[11]

Los stents metálicos convencionales, a pesar de disminuir las complicaciones agudas (oclusiones), se asocian a una mayor tasa de reestenosis. Para solventar este problema se introdujeron los stents liberadores de fármacos, con el objetivo de proporcionar una inhibición sostenida de la proliferación neointimal.^[6-8]

Al comparar los stents farmacoactivos de primera generación con los stents metálicos convencionales, se observa que los primeros reducen significativamente la reestenosis del stent, lo cual se traduce en una menor necesidad de revascularización de la lesión, más marcada en el caso del stent liberador de sirolimus. Sin embargo los pacientes tratados con stents farmacoactivos de primera generación muestran una tendencia mayor a la trombosis tardía del stent.^[12-14] Por otro lado la mortalidad es igual en ambos grupos de pacientes.^[12-15] La trombosis del stent podría ser el resultado de varios factores: características del paciente, de la lesión coronaria, del escenario clínico o del stent. En lo que respecta al stent algunos autores sugieren que existe una relación entre la trombosis del stent y la incompleta reendotelización del mismo, ya que al inhibir la endotelización se favorecería la agregación plaquetaria, porque el polímero estaría mas tiempo expuesto al torrente sanguíneo ^[8].

La segunda generación de stents liberadores de fármacos se diseñaron para mejorar la seguridad de los stents liberadores de fármacos de primera generación, manteniendo su alta eficacia antirreestenótica e incorporaron nuevos fármacos: everolimus y zotarolimus, ambos derivados de la rapamicina. También contaban con polímeros más

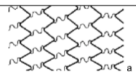







biocompatibles y utilizaban plataformas de cobalto, cromo y platino. Con el objetivo de mejorar la endotelización.

3.7. COMPONENTES DE LOS STENTS FARMACOACTIVOS

Como puede observarse en la *tabla 1* los stents farmacoactivos poseen 3 componentes: una plataforma metálica, un polímero de revestimiento y un fármaco antiproliferativo. [8,16]

La plataforma del stent presenta una estructura tubular con diámetros que varían entre 2,25 y 4 mm² y la longitud de 8 a 38mm. El diseño y los materiales empleados varían en función de cada stent. El polímero de revestimiento sirve como portador del fármaco e interviene en su liberación controlada. Sus características repercuten tanto en la reestenosis como en la trombosis. La liberación demasiado precoz del fármaco podría reducir la duración de doble antiagregación plaquetaria, a costa de aumentar la incidencia de reestenosis, así como tiempos de liberación del fármaco demasiado largos retrasarían la endotelización y aumentarían la incidencia de trombosis tardía del stent. Los fármacos antiproliferativos deben cumplir 3 características: amplio rango terapéutico, propiedades lipofílicas y permanecer el tiempo justo en el tejido de tal manera que el endotelio pueda volver a regenerarse sin producir hiperplasia neointimal. En el momento actual se emplean 2 grupos de fármacos en los stents farmacoactivos, uno corresponde a la familia de la rapamicina y el otro al paclitaxel.[16]

Tabla 1: Tipos de stents farmacoactivos.

Name	Drug	Platform	Strut thickness (µm)	Design	Polymer drug release
First-generation DES					
Cypher	Sirolimus	Steel	140		80% during the first 30 days
Taxus	Paclitaxel	Steel	132		10% during the first 10 days
Second-generation DES					
Xience V/Promus	Everolimus	Cobalt chromium	81		80% during the first 30 days
Endeavor	Zotarolimus	Cobalt chromium	91		100% in the first 14 days
Taxus Liberte	Paclitaxel	Steel	97		10% during the first 10 days
Newer second-generation DES					
Xience Prime, Xience Xpedition	Everolimus	Cobalt chromium	81		Xience Prime with a wider U-shaped connector compared to Xience V Xience Xpedition on a new delivery balloon 80% during the first 30 days
Promus Element/Promus Premier	Everolimus	Platinum chromium	81		Promus Premier with more connectors in the proximal 2 segments 80% during the first 30 days
Resolute	Zotarolimus	Cobalt chromium	91		Differs from Endeavor in that Resolute is made of one continuous, single strand of wire, laser-fused at certain points 85% during the first 60 days

Current atherosclerosis reports 2015, 17(3), 1-11.[16]

Por consiguiente los fármacos antiproliferativos situados en las plataformas de los stents son moléculas muy lipofílicas, las cuales se distribuyen por la pared arterial y ejercen sus efectos inmunosupresores (inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR)) o antiproliferativos (paclitaxel), dando como resultado la inhibición de la proliferación neointimal.^[8,9]

La familia de fármacos inhibidores del mTOR está constituida por:

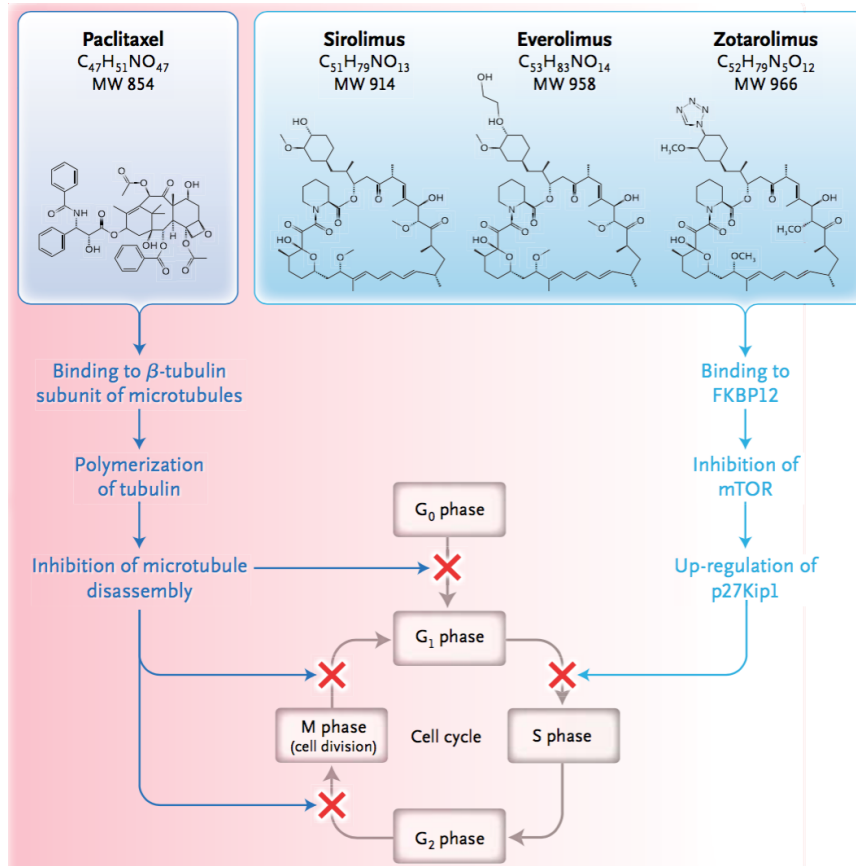
- Sirulimus (rapamicina): es un fármaco inmunosupresor, con estructura de lactona macrocíclica producido por *Streptomyces hygroscopicus*. Es muy liposoluble e hidrofóbico, por lo que en soluciones acuosas es inestable.^[17] Se une a la proteína 12 de unión a la inmunofilina FK 506 circulante (FKBP12), lo cual da como resultado la formación de un complejo activo que se une al mTOR e inhibe su actividad cinasa. El mTOR forma parte de la vía de señalización intracelular, e interviene en los procesos de proliferación y diferenciación celular, angiogénesis y metabolismo.^[18] Por consiguiente la inhibición del mTOR produce la sobrerregulación del gen p27Kip1 (inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina), impidiendo que las células progresen de la fase G1 a la fase S^[8,17] (*figura 2*). En las células del músculo liso inhibe su proliferación y migración ^[7]. En linfocitos B inhiben la síntesis de anticuerpos promovida por interleucinas y en células no inmunológicas (células endoteliales, hepatocitos, fibroblastos) inhiben la producción de factores de crecimiento. Inhibe la activación de los linfocitos T mediante bloqueo de la transducción de señales intracelulares.^[21] Gracias a sus efectos antiproliferativos, se emplea en las endoprótesis coronarias. ^[17]
- Everolimus: compuesto derivado del Sirolimus que también inhibe la proliferación celular. Presenta el mismo mecanismo de acción que sirolimus^[17,18], (*figura 2*) pero es más liposoluble, lo que permite una absorción más rápida en la pared arterial^[21].
- Zotarolimus: es también un derivado lipofílico de sirolimus y por tanto presenta su mismo mecanismo de acción (*figura 2*). ^[7,8]

Derivados de productos naturales: TAXANOS

- Paclitaxel: éster de alcaloide derivado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y del tejo europeo *Taxus baccata*. Funciona como una sustancia tóxica para el huso mitótico a través de una fijación de gran afinidad que establece con la subunidad B- tubulina de los microtúbulos, la cual intensifica la polimerización de la tubulina (estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina)^[7,19], y como resultado se produce la estabilización de los microtúbulos, impidiendo su despolimerización. Esta estabilización inhibe la dinámica normal de reorganización de la red de microtúbulos^[20]. La estimulación del ensamblaje de los túbulos por el Paclitaxel ocu-

re cuando no hay proteínas y trifosfato de guanosina vinculados con el microtúbulo. En las células musculares lisas inhibe la proliferación y la migración^[7], ya que al inhibir la formación del huso mitótico bloquean la división celular^[8]. (Figura 2)

Figura 2: Mecanismo de acción de los fármacos antiproliferativos.



New England Journal of Medicine. 2013; 368(3): 254-265.^[8]

4. JUSTIFICACIÓN

La amplia variedad de fármacos antiproliferativos, plataformas y estructuras de los stents, pueden plantear cierto grado de incertidumbre a la hora de elegir el dispositivo más adecuado (más seguro y eficaz), para un paciente con patología coronaria. Lo cual nos indujo a plantear este estudio.

5. OBJETIVO

Buscar la mejor evidencia científica sobre la seguridad y la eficacia de los diferentes tipos de stents farmacoactivos de primera generación y segunda generación, en pacientes con cardiopatía isquémica, para reducir reestenosis.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática en las siguientes bases de datos: PubMed y ScienceDirect. Con la finalidad de evaluar la seguridad y eficacia entre los diferentes stents farmacoactivos en el momento actual.

Mediante la combinación de las siguientes palabras clave: “safety”, “efficacy”, “paclitaxel”, “sirolimus”, “everolimus”, “zotarolimus”, “coronary”, “drug-eluting stent”, se han obtenido 501 artículos. Para acotar la búsqueda se han seleccionado revisiones bibliográficas, metaanálisis y ensayos clínicos realizados en humanos con stents recubiertos de fármacos antiproliferativos y publicados entre 2006 y 2016, obteniendo un total de 459 artículos.

De ellos se excluyeron, los ensayos clínicos que no comparaban la seguridad y/o eficacia de los stents farmacoactivos en pacientes con cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo, los ensayos con stents no coronarios, los que comparaban los stents farmacoactivos frente a la angioplastia con balón, stents metálicos convencionales, stents farmacoactivos biorreabsorbibles o el bypass quirúrgico, los que no cumplían criterios de calidad (Jadad<3), los ensayos cuyos pacientes fueran exclusivamente diabéticos, o con lesiones de una localización específica, y los ensayos no aleatorizados. También se excluyeron las publicaciones que no contaban con resultados en el momento de la inclusión. Seleccionando finalmente un total de 44 artículos: 39 ensayos clínicos aleatorizados y 5 metaanálisis y revisiones sistemáticas. (*Tabla 2*).

Para los ensayos clínicos en los que el seguimiento se realizó en varias etapas a lo largo de los años, se analizaron los datos iniciales, algún dato de años intermedios y por último los resultados finales. Los ensayos se seleccionaron después de examinar título y resumen, para posteriormente recopilar los textos completos.

Los ensayos no aleatorizados, casos control o de cohortes fueron considerados como estudios con alto riesgo de sesgo y por tanto no se incluyeron en el estudio. La siguiente revisión sistemática pretende comparar la seguridad y eficacia de los diferentes stent liberadores de fármacos entre sí, y no en comparación con otros procedimientos, por esta razón se han excluido ensayos clínicos que compararan seguridad y eficacia de los stents farmacoactivos frente al baypass quirúrgico o frente a la angioplastia con balón.

Tabla 2. BUSQUEDAS SISTEMÁTICAS			
BÚSQUEDA	PALABRAS CLAVE ¹	CRITERIOS DE INCLUSIÓN ²	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN Ensayos clínicos/ Revisiones/Metaanálisis ³
PubMed			
1	22	21	6
2	47	43	9
3	104	96	8
4	33	32	7
5	56	54	5
6	146	126	6
ScienceDirect			
7	26	25	1
8	67	62	2
TOTAL	501	459	44

1 "safety", "efficacy", "paclitaxel", "sirolimus", "everolimus", "zotarolimus", "coronary", "drug-eluting stent".

2 Tipo de publicación (revisiones bibliográficas, metaanálisis, ensayos clínicos); fecha de publicación (2006 a 2016, salvo excepciones), realizados en humanos.

3 Evitar duplicidades, estudios no aleatorizados, que no compararan seguridad y/o eficacia de los stents farmacoactivos en pacientes con cardiopatía isquémica, stents no coronarios, los que comparaban los stents farmacoactivos con la angioplastia con balón, stents biorreabsorbibles o el bypass quirúrgico, los que no cumplían criterios de calidad (Jadad<3) y las publicaciones que no contaban con resultados en el momento de la inclusión.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para evaluar la seguridad de los diferentes stents farmacoactivos se analizaron las variables: mortalidad total o mortalidad por causas cardíacas, infarto de miocardio y trombosis del stent. La necesidad de revascularización del vaso o de la lesión diana sirvió para evaluar la eficacia.

La mayoría de los ensayos incluyeron pacientes con enfermedad coronaria estable y síndrome coronario agudo, aunque algunos ensayos restringieron sus criterios de inclusión a pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. En todos los estudios se les administró a los pacientes doble antiagregación plaquetaria con aspirina y clopidogrel, las dosis y la duración varió en función de los ensayos.

7.1. PRIMERA GENERACIÓN DE STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS

7.1.1. Stent liberador de sirolimus vs stent liberador de paclitaxel

En el ensayo clínico multicéntrico SIRTAX se aleatorizó a 1012 pacientes en una proporción 1:1, un grupo fue tratado con el stent liberador de sirolimus y otro con el stent liberador de paclitaxel. Los pacientes padecían cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo. Para participar en el ensayo debían presentar al menos una estenosis de la luz coronaria mayor del 50%, en un vaso con un diámetro de referencia de 2,25 a 4 mm, no hubo limitaciones en cuanto al número de vasos afectados, número de lesiones, ni longitud de las mismas. A los 9 meses se observaron diferencias significativas al analizar los efectos adversos cardíacos mayores, objetivo principal del estudio, donde sirolimus fue superior a paclitaxel (6,2% vs 10,8% $p=0,009$), debido principalmente a una menor necesidad de revascularización de la lesión diana. La pérdida de la luz del stent fue menor en el grupo tratado con el stent liberador de sirolimus (4,8% vs 8,3%; $p=0,03$; $0,12\pm 0,36\text{mm}$ vs $0,25\pm 0,49\text{mm}$ $p<0,001$), no se observaron diferencias en la mortalidad ni en la aparición de infarto de miocardio. [22]

Sin embargo a los 5 años de seguimiento la superioridad mostrada a los 12 meses dejó de ser evidente y no se observaron diferencias significativas en la necesidad revascularización de la lesión, tampoco en la pérdida de la luz vascular.[23] La información sobre las características de este y el resto de estudios del apartado está recogida en la *tabla 3* y los resultados en la *tabla 4*.

El ensayo clínico multicéntrico REALITY aleatorizó a 1386 pacientes en proporción 1:1, un grupo recibió el stent liberador de sirolimus y otro el stent liberador de paclitaxel. Los pacientes debían padecer angina estable o síndrome coronario agudo, con 1 ó 2 lesiones coronarias en un vaso de referencia de diámetro comprendido entre 2,25 y 3 mm. Su objetivo principal fue valorar, a los 8 meses de seguimiento angiográfico, la proliferación neointimal y la pérdida de la luz del stent, donde se observó que el stent liberador de sirolimus reducía significativamente este hecho (0,09+/-0,43 mm vs 0,31 +/-0,44 mm $p=0,001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias clínicas significativas a los 12 meses en la necesidad de revascularizar la lesión ni en los efectos adversos cardiacos mayores.^[24]

En el ensayo clínico multicéntrico SORT OUT II se aleatorizó a 2098 pacientes con cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo en una proporción 1:1, los pacientes procedían de una muestra no seleccionada y con mínimos criterios de exclusión. Al igual que en los ensayos anteriores un grupo recibió el stent liberador de sirolimus y el otro el stent liberador de paclitaxel. A los 9 meses los investigadores no hallaron diferencias significativas en el objetivo principal del estudio, efectos adversos cardiacos mayores (9,3% vs 11,2% $p=0,16$), tampoco se encontraron diferencias en la necesidad de revascularización de la lesión diana, el infarto de miocardio, la mortalidad o la trombosis del stent.^[25]

A los 5 años de seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo principal ni en ninguno de los secundarios.^[26]

En los ensayos, SIRTAX^[23], REALITY^[24] y SORT OUT II^[25, 26], los efectos adversos cardiacos aparecieron en menor medida entre los pacientes tratados con el stent liberador de sirolimus, aunque los resultados no tuvieron significación estadística. A corto plazo la proliferación neointimal fue menor con el stent liberador de sirolimus, los autores sugieren que esto podría deberse a las diferencias en la cinética de liberación de los fármacos. A largo plazo las diferencias en la proliferación neointimal no fueron significativas.

Tabla 3.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS. Stents farmacoactivos: SIROLIMUS vs PACLITAXEL.

Estudio	Revisita	Nº pacientes	1ª G	seg. corto plazo ≤12 m	seg. largo plazo >12m	objetivo 1º	definición EACM	Características de los pacientes	Diseño del estudio
SIRTAX 22	NEJM 2005	1012	SLS, SLP	9		EACM	mortalidad IM, RLD	Estable/SCA	Multicéntrico Simple ciego
	23								
REALITY 24	JAMA 2006	1386	SLS, SLP	8		Pérdida tardía de la luz del stent		Estable/SCA	Multicéntrico Doble ciego
SORT OUT II 25	JAMA 2008	2098	SLS, SLP	9		EACM	mortalidad RLD o RVD, IM	Estable/SCA	Multicéntrico Abierto
	26								

EACM: efectos adversos cardiacos mayores; G: generación; IM: infarto miocardio; RLD : revascularización lesión diana; RVD: revascularización vaso diana; SCA: síndrome coronario agudo; SLP: stent liberador paclitaxel; SLS: stent liberador sirolimus

Tabla 4.

RESULTADOS. Stents farmacoactivos: SIROLIMUS vs PACLITAXEL

Estudio	MORTALIDAD	IM	REVASCULARIZACIÓN	TROMBOSIS DEL STENT	EAMC	Pérdida tardía de la luz del stent
SIRTAX 22	0,6% vs 1,6% p=0,15	2,8% vs 3,5% p=0,49	RLD: 4,8% vs 8,3% p=0,03		6,2% vs 10,8% p=0,009	Dentro del stent: 0,12+/-0,36mm vs 0,25+/-0,49mm p<0,001
REALITY 24	1,5% vs 1% p=0,63	5,1% vs 6% p=0,55	RLD: 6% vs 6,1% p=0,99	0,7% vs 1,9% p=0,06	10,7% vs 11,4% p=0,73	Dentro del stent: 0,09 +/- 0,43 mm vs 0,31 +/-0,44 mm p=0,001
SORT OUT II 25	1,7% vs 1,5% p=0,8	4,1% vs 4,9% p=0,32	RLD: 3,8% vs 5,3% p=0,10 RVD: 5,8% vs 7,3% p=0,18	2,5% vs 2,9% p=0,60	9,3% vs 11,2% p=0,16	

EAMC: efectos adversos cardiacos mayores; IM: infarto miocardio; NS: no significativa; RLD: revascularización lesión diana; RVD: revascularización vaso diana.

7.2. SEGUNDA GENERACIÓN DE STENTS LIBERADORES DE FÁRMACOS

7.2.1. Stent liberador de everolimus vs stent liberador de paclitaxel

En el ensayo clínico multicéntrico SPIRIT II, 300 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 3:1 (everolimus:paclitaxel). La muestra correspondió a una población seleccionada de pacientes, con cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo, que necesitaban someterse a una intervención coronaria percutánea. Los pacientes debían ser mayores de 18 años y portadores de un máximo de 2 lesiones coronarias (ubicadas en 2 vasos epicárdicos diferentes) con una longitud de la lesión menor de 28 mm y un diámetro del vaso de referencia de entre 2,5 a 4,2 mm. Su objetivo principal se basó en valorar a los 6 meses la pérdida de la luz del stent y se observó que el stent liberador de everolimus reducía significativamente este parámetro en comparación con el stent liberador de paclitaxel (0,11+/-0,27 mm vs 0,36+/-0,39 mm $p < 0,0001$), los efectos adversos cardiacos mayores también fueron menores en el grupo de pacientes tratados con everolimus (2,7% vs 6,5% $p = 0,04$).^[27]

A los 5 años el stent liberador de everolimus continuó siendo superior al stent liberador de paclitaxel, disminuyendo significativamente la incidencia de efectos adversos cardiacos mayores (8% vs 18,1% $p = 0,018$) y de la mortalidad por causas cardiacas (1,5% vs 7,3% $p = 0,015$). Con el stent liberador de everolimus hubo una menor tendencia a la revascularización y a la trombosis del stent pero sin llegar a ser significativa.^[28] La información sobre las características y los resultados de este y del resto de los estudios del apartado están recogidos en las *tablas 5 y 6*.

En el ensayo clínico multicéntrico SPIRIT III, 1002 pacientes con cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo fueron aleatorizados en una proporción 2:1 (everolimus:paclitaxel), un grupo fue tratado con el stent liberador de everolimus y el otro con el stent liberador de paclitaxel. La muestra se extrajo de una población seleccionada de pacientes: mayores de 18 años, con un máximo de 2 lesiones en coronarias ubicadas en diferentes vasos y de una longitud menor a 28mm, situadas en un vaso de referencia con un diámetro comprendido entre 2,5 y 3,75 mm. A los 8 meses se demostró que la pérdida de la luz del stent, el objetivo principal del estudio, se reducía con el stent liberador de everolimus (0,14+/-0,41mm vs 0,28+/-48 mm $p = 0,004$). A los 12 meses el stent liberador de everolimus mostró una disminución significativa del conjunto de efectos adversos cardiacos mayores (6% vs 10,3% $p = 0,02$), esto pudo deberse a la reducción de la incidencia de infarto de miocardio y de la necesidad de revascularización de la lesión, sin embargo al analizar estos componentes por separado no se ha-

llaron diferencias significativas, tampoco se encontraron diferencias en la trombosis del stent.^[29]

A los 5 años de seguimiento, la incidencia de efectos adversos cardiacos mayores continuo siendo menor en los pacientes tratados con el stent liberador de everolimus (13,7% vs 20,2%, $p=0,007$), también la mortalidad por todas las causas fue menor en este grupo (5,9% vs 10,1%, $p=0,02$), pero no hubo diferencias en la necesidad de revascularización de la lesión diana ni en la aparición de trombosis del stent.^[30]

El ensayo clínico multicéntrico SPIRIT IV fue diseñado para demostrar la superioridad clínica del stent liberador de everolimus frente al stent liberador de paclitaxel. En él se aleatorizaron en una proporción 2:1 (everolimus:paclitaxel) a 3687 pacientes con cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo. La muestra correspondió a una población seleccionada de pacientes, pero los criterios de inclusión fueron menos restrictivos que en los SPIRIT anteriores: mayores de 18 años y con un máximo de 3 lesiones coronarias (máximo 2 en un vaso epicárdico). Este ensayo contrasta con los anteriores, ya que no se realizó seguimiento angiográfico. A los 12 meses el stent liberador de everolimus demostró superioridad frente al liberador de paclitaxel en cuanto a su objetivo primario, que fue el fallo de la lesión diana: mortalidad, infarto de miocardio o revascularización de la lesión (4,2% vs 6,8% $p=0,001$). El stent liberador de everolimus también redujo significativamente la incidencia de infarto de miocardio (1,9% vs 3,1% $p=0,02$), trombosis del stent (0,2% vs 0,8% $p=0,004$) y la necesidad de revascularizar el vaso o la lesión diana (3,9% vs 5,9% $p=0,009$; 2,5% vs 4,6% $p=0,001$ respectivamente), pero no se observaron diferencias en la reducción de la mortalidad.^[31]

A los 2 años de seguimiento la superioridad del stent liberador de everolimus se mantuvo. El fallo de la lesión diana fue significativamente inferior en el grupo de pacientes tratados con el stent liberador de everolimus (6,9% vs 9,9% $p=0,003$), así como la incidencia de infarto de miocardio (2,5% vs 3,9% $p=0,02$), la trombosis del stent (0,42% vs 1,23% $p=0,008$) y la revascularización de la lesión diana (4,5% vs 6,9% $p=0,004$).

[32]

Sin embargo, no estaba claro si la superioridad del stent liberador de everolimus sobre el stent liberador de paclitaxel se debía al fármaco everolimus, a la nueva aleación de la plataforma, a la presencia de puntales más finos o a todo en conjunto. Para definir con mayor precisión el mecanismo implicado se desarrolló el ensayo clínico a unicéntrico COMPARE, en este ensayo el stent liberador de paclitaxel fue de segunda gene-

ración ya que le habían realizado algunas modificaciones en la plataforma y en sus puntales. El ensayo aleatorizó en una proporción 1:1 a 1800 pacientes de una población no seleccionada, de edades comprendidas entre los 18 y 85 años y que sufrieran cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo. No se establecieron límites en cuanto al número de vasos afectados y la longitud o localización de las lesiones. A los 12 meses su objetivo primario, definido como el conjunto de eventos adversos cardiacos mayores: mortalidad, infarto de miocardio o revascularización del vaso diana, se observó con más frecuencia en el grupo de pacientes tratados con el stent liberador de paclitaxel (6% vs 9% $p=0,02$), del mismo modo que los pacientes tratados con el stent liberador de paclitaxel mostraron mayor incidencia de trombosis del stent (0,7% vs 3% $p=0,002$), infarto de miocardio (3% vs 5% $p=0,007$) y revascularización del vaso diana (2% vs 6% $P=0,0001$).^[33]

A los 2 años de seguimiento el stent liberador de everolimus continuó siendo más seguro y eficaz, reduciendo la incidencia de infarto de miocardio (3,9% vs 7,5% $p=0,001$), la necesidad de revascularización del vaso afecto (3% vs 7,6% $p<0,001$) y la trombosis del stent (0,9% vs 3,9% $p=0,001$). Por consiguiente en este grupo de pacientes también fue menor el conjunto de eventos adversos cardiacos mayores (9% vs 13,7% $p=0,002$). Sin embargo no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la mortalidad, tanto cardiaca como por todas las causas.^[34]

A los 5 años de seguimiento la superioridad de everolimus se mantuvo, los pacientes tratados con este stent presentaron una menor incidencia de infarto de miocardio (7% vs 11,5% $p<0,01$), necesidad de revascularización del vaso o la lesión diana (6,7% vs 10,7% $p<0,01$; 5% vs 8,3% $p=0,01$), trombosis del stent (3,12% vs 5,9% $p<0,01$) y eventos adversos cardiacos mayores (18,4% vs 25,1% $p<0,01$).^[35]

En el ensayo clínico multicéntrico EXECUTIVE se aleatorizaron en una proporción 1:1 a 200 pacientes con enfermedad coronaria multivazo (2 ó 3 vasos coronarios afectados) causante de cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo. Comparó la no inferioridad del stent liberador de everolimus frente al stent liberador de paclitaxel. A los 9 meses su objetivo principal, pérdida de la luz stent por proliferación neointimal, se redujo con el stent liberador de everolimus (0,03 \pm 0,49 mm vs 0,23 \pm 0,51 mm $p=0,001$; p no inferioridad $<0,025$). Sin embargo a los 12 meses no hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad, necesidad de revascularización del vaso o la lesión diana, o en los efectos adversos cardiacos mayores.^[36]

En todos los ensayo analizados, excepto en el EXECUTIVE^[36], el stent liberador de everolimus redujo significativamente el conjunto de eventos adversos cardiacos mayores, esto puede deberse a una menor incidencia de infarto de miocardio después del procedimiento, así como a una disminución de la reestenosis del stent, lo cual reduce la necesidad de revascularización. El que esta tendencia no se observe en el ensayo EXECUTIVE^[36] puede deberse a que únicamente se incluyeron pacientes con enfermedad multivaso. Por otro lado en los ensayos SPIRIT II^[27,28], III^[29,30] y EXECUTIVE^[36], el objetivo principal del estudio se centraba en criterios angiográficos y no en clínicos como serían el conjunto de los eventos adversos cardiacos mayores, por lo tanto los autores consideran que esta conclusión no puede interpretarse como definitiva hasta ser verificada de forma adecuada en un ensayo aleatorizado prospectivo adecuado, en el que los eventos adversos cardiacos mayores sean el objetivo principal, por este motivo se diseñó el SPIRIT IV^[31].

En los ensayos SPIRIT IV^[31,32] y COMPARE^[33-35], que contaban con unos criterios de inclusión más laxos y cuyo objetivo principal se basaba en criterios clínicos, se observó que el stent liberador de everolimus reducía significativamente, tanto a corto como a largo plazo, la incidencia de infarto de miocardio, la necesidad de revascularización de la lesión o el vaso diana y la aparición de trombosis del stent. En el resto de estudios hubo una tendencia a la baja en la aparición de trombosis tardía con el stent liberador de everolimus pero sin llegar a ser significativa, esto pudo deberse a diferencias en el diseño del stent o a los diseños de los estudios.

La reducción de la necesidad de revascularización del vaso y de la lesión diana, con el stent liberador de everolimus, en los primeros 30 días pudo deberse a la disminución de la trombosis del stent, pero a los 12 meses se asoció a una mayor inhibición de la proliferación neointimal, la cual podría reducir la reestenosis, dato que se observa angiográficamente en los ensayos SPIRIT II^[27], III^[29] y EXECUTIVE^[36] al evaluar su objetivo principal y clínicamente en los estudios SPIRIT IV^[31] y COMPARE^[33].

Aunque angiográficamente, en los ensayos SPIRIT II^[27], III^[29] y EXECUTIVE^[36] el stent liberador de everolimus mostró una mayor inhibición de la proliferación neointimal en comparación con el stent liberador de paclitaxel, en los resultados clínicos a los 12 meses no se observaron diferencias significativas en la mortalidad, el infarto de miocardio y la necesidad de revascularización, aunque si se observó una tendencia a un menor número de estos acontecimientos con el stent liberador de everolimus, esto

puede deberse a que estos estudios no fueron diseñados con este objetivo, sino para valorar la pérdida tardía de la luz de stent. Los autores también sugieren que esto podría ser consecuencia de la baja incidencia de eventos adversos en ambos grupos, lo cual haría necesario un seguimiento más prolongado para observar diferencias significativas entre los dispositivos, ya que al analizar el conjunto de estos parámetros, el stent liberador de everolimus sí que muestra una reducción de los mismos en comparación con paclitaxel.

Tabla 5.
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS. Stents farmacoactivos: EVEROLIMUS vs PACLITAXEL.

Estudio	Revisita	Nºpacientes	1ª G	2ª G	seg. corto plazo <=12 m	seg. largo plazo >12m	objetivo 1º	definición EACM, FLD	Características de los pacientes.	Diseño del estudio
SPIRIT II 27	Euroint 2006	300	SLP	SLE	6		Pérdida tardía de la luz del stent	EACM: mortalidad, IM, RLD	Estable /SCA	Multicéntrico No inferioridad Simple ciego
	Euroint 2013									
SPIRIT III 29	JAMA 2008	1002	SLP	SLE	8.	60.	Pérdida tardía de la luz del stent	EACM: mortalidad, IM, RLD	Estable /SCA	Multicéntrico Superioridad Simple ciego
	JACC 2013									
SPIRIT IV 31	NEJM 2010	3687	SLP	SLE	12.	24.	FLD	FLD: mortalidad, RLD, IM	Estable /SCA	Multicéntrico Superioridad Simple ciego
	JACC 2011									
COMPARE 33	Lancet 2010	1800		SLP, SLE	12.	24	EACM	EACM: mortalidad, RVD, IM	Estable /SCA	Unicéntrico Superioridad Abierto
	JACC 2011									
	JACC 2015									
EXECUTIVE 36	JACC 2013	200	SLP	SLE	9.		Pérdida tardía de la luz del stent	EACM: mortalidad, IM, RVD	Estable /SCA	Multicéntrico No inferioridad Abierto

EACM: efectos adversos cardiacos mayores; FLD: fallo lesión diana; G: generación; IM: infarto miocardio; RLD : revascularización lesión diana; RVD: revascularización vaso diana; SCA: síndrome coronario agudo; SLE: stent liberador everolimus; SLP: stent liberador paclitaxel.

Tabla 6.

RESULTADOS. Stents farmacoactivos: EVEROLIMUS vs PACLITAXEL.

Estudio	MORTALIDAD	IM	REVASCULARIZACIÓN	TROMBOSIS DEL STENT	EACM, FVD/FLD	Pérdida tardía de la luz del stent
SPIRIT II 27	0% vs 1,3%	0,9% vs 2,6%	RLD: 1,8% vs 2,6%		EACM: 2,7% vs 6,5% p= 0,04	Dentro del stent: 0,11 +/- 0,27 mm vs 0,36 +/- 0,39 mm p no inferioridad < 0,0001 ; p<0,0001
	1,5% vs 7,3% p=0,015 cardiaca		RLD: 4,7% vs 9,4% p=0,13	0,9% vs 2,8% p=0,27	EACM: 8% vs 18,1% p=0,018	
SPIRIT III 29	1,2% vs 1,2% p>0,99 por todas las causas 0,8% vs 0,9% p=0,72 cardiaca	2,8% vs 4,1% p=0,33	RVD: 6,1% vs 7,5% p=0,41 RLD: 3,4 % vs 5,6% p=0,12	0,8% vs 0,6% p>0,99	EACM: 6% vs 10,3% p=0,02 FVD: 8,6% vs 11,3% p=0,2	Segmento: 0,14 +/- 0,41 mm vs 0,28 +/- 0,48 mm p=0,004
	5,9% vs. 10,1%, p=0,02 Por todas las causas		RLD: 8,6% vs 12,1% p=0,08	0,5% vs 1% p=0,36	EACM: 13,7% vs 20,2% p=0,007 FVD: 19,3% vs 24,5% p=0,05 FLD: 12,7% vs 19,0% p=0,008	
SPIRIT IV 31	1% vs 1,3% p=0,61	1,9% vs 3,1% p=0,02	RVD: 3,9% vs 5,9% p=0,009 RLD: 2,5% vs 4,6% p=0,001	0,2% vs 0,8% p=0,004	EACM: 4,2% vs 6,9% p<0,001 FVD: 5,6% vs 7,9% p=0,009 FLD: 4,2% vs 6,8% p=0,001	
	2% vs 2,7% p=0,3	2,5% vs 3,9% p=0,02	RVD: 6,8% vs 8,9% p=0,04 RLD: 4,5% vs 6,9% p=0,004	0,42% vs 1,23% p=0,008	ECMA: 7,1% vs 10,1% p=0,003 FVD: 9,3% vs 11,7% p=0,04 FLD 6,9% vs 9,9% p=0,003	
COMPARE 33	1% vs 1% p=0,81	3% vs 5% p=0,007	RVD: 2% vs 6% p=0,0001 RLD: 2% vs 5% p=0,0002	0,7% vs 3% p=0,002	EACM: 6% vs 9% p=0,02	
	2,2% vs 1,8% p=0,49	3,9% vs 7,5% p<0,001	RVD: 3% vs 7,6% p<0,001 RLD: 2,6% vs 5,9% p<0,001	0,9% vs 3,9% p<0,001	EACM: 9% vs 13,7% p=0,002	
35	4,5% vs 4,7% p=0,85	7% vs 11,5% p<0,01	RVD: 6,7% vs 10,7% p<0,01 RLD: 5% vs 8,3% p=0,01	3,12% vs 5,9% p<0,01	EACM: 18,4% vs 25,1% p<0,01	
EXECUTIVE 36	1% vs 1,1% p=NS		RLD: 6,1% vs 7,7% p=NS RVD: 2% vs 2,2% p=NS		EACM: 11,1% vs 16,5% p=0,3	Dentro del stent: 0,03 +/- 0,49 mm vs 0,23 +/- 0,51 mm; p no inferioridad < 0,025; p=0,001

EACM: efectos adversos cardiacos mayores; FLD: fallo lesión diana; FVD: fallo vaso diana; IM: infarto miocardio; NS: no significativa; RLD: revascularización lesión diana; RVD: revascularización vaso diana.

7.2.2. Stent liberador de everolimus vs stent liberador de sirolimus

El ensayo clínico multicéntrico X-AMI incluyó 625 pacientes, los cuales se aleatorizaron en una proporción 2:1 (everolimus:paclitaxel). Los pacientes se sometieron a una intervención coronaria percutánea por presentar un síndrome coronario agudo con o sin elevación de segmento ST. El fin del estudio fue comparar la no inferioridad del stent liberador de everolimus frente al stent liberador de sirolimus. Su objetivo principal fue valorar el conjunto de eventos adversos cardiacos mayores a los 12 meses, observándose la no inferioridad de everolimus, e incluso se sugirió una ligera superioridad (4% vs 7,7%; DAR -3,7% (IC95%: -8,28 a -0,03; p=0,048). Sin embargo al analizar la variables de forma individual no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque la aparición de eventos adversos si que se dio con mayor frecuencia en los pacientes tratados con stents liberadores de sirolimus, lo mismo ocurrió en la valoración de la trombosis precoz y tardía.^[37]

Durante 3 años de seguimiento la incidencia de eventos cardiacos fue baja en ambos grupos, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos.^[38] Las características y los resultados de este y del resto de estudios del apartado se encuentran en las *tablas 7 y 8*.

El ensayo clínico unicéntrico APPENDIX-AMI, es un subestudio del ensayo X-AMI, incluyó a 977 pacientes, aleatorizados en una proporción 1:1. Un número considerable de estos pacientes con cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo eran complejos. Su objetivo principal consistía en demostrar la superioridad del stent liberador de everolimus frente al stent liberador de paclitaxel durante dos años de seguimiento, mediante el conjunto de eventos adversos cardiacos mayores: mortalidad, infarto de miocardio y revascularización del vaso afecto, donde no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (10,7% vs 10,6% p=0,99), tampoco se encontraron diferencias en ninguno de los objetivos secundarios.^[39]

El ensayo clínico aleatorizado unicéntrico RACES-MI distribuyó en una proporción 1:1, a 500 pacientes con síndrome coronario agudo y elevación del ST, con el fin de valorar si el stent liberador de everolimus era superior al stent liberador de sirolimus. Su objetivo principal a los 3 años fue la aparición del compuesto de eventos adversos cardiacos mayores: muerte, reinfarto de miocardio, revascularización del vaso diana o trombosis del stent, donde no se obtuvieron diferencias significativas. Sólo se encontraron

diferencias estadísticamente significativas en la trombosis del stent, que fue menor con el stent liberador de everolimus (1,6% vs 5,2%, $p=0,035$).^[40]

Sin embargo a los 5 años el stent liberador de everolimus se asoció a una reducción significativa de los efectos adversos cardiacos mayores (23,8% vs 34,1%, $p=0,028$), así como de la trombosis del stent (2,5% vs 7,7%, $p=0,009$), sin observarse diferencias en cuanto a la mortalidad, el infarto de miocardio o la necesidad de revascularización del vaso afecto.^[41]

En el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico SORT OUT IV se distribuyeron en una proporción 1:1 a 2774 pacientes con cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo. Los pacientes debían de presentar al menos una lesión coronaria de estenosis mayor al 50% de la luz vascular, no hubo restricciones en cuanto al número de lesiones tratadas, vasos afectados o longitud de las lesiones. El objetivo de este ensayo fue demostrar la no inferioridad del stent liberador de everolimus frente al stent liberador de sirolimus, mediante la valoración a los 9 meses del conjunto de eventos adversos cardiacos mayores: mortalidad, infarto de miocardio, revascularización de vaso afecto o trombosis del stent, donde se constató que el stent liberador de everolimus no fue inferior al stent liberador de sirolimus (4,9% vs 5,2%; HR 0,94 (IC95% 0,67 - 1,31) p no inferioridad=0,01; $p=0,71$).^[42]

A los 4 años continuó sin haber diferencias significativas entre ambos dispositivos, salvo en la trombosis del stent, donde everolimus mostró una menor incidencia (0,2% vs 1,4%; $p=0,002$), a expensas de la reducción de la trombosis muy tardía (0,1% versus 0,8% $p=0,021$).^[43] A los 5 años de seguimiento el stent liberador de everolimus redujo significativamente el riesgo de aparición del conjunto de eventos adversos cardiacos mayores (14% vs 17,4% $p=0,02$), también redujo la necesidad de revascularización del vaso o la lesión diana (8,3% vs 10,9% $p=0,02$; 4,8% vs 7% $p=0,016$), así como la trombosis muy tardía del stent (1,5% vs 2,6% $p=0,04$).^[44]

El ensayo clínico multicéntrico EXCELLENT aleatorizó a 1443 pacientes en una proporción 3:1 para comparar las diferencias del stent liberador de everolimus frente al stent liberador de sirolimus. Se incluyeron pacientes con enfermedad isquémica estable o síndrome coronario agudo que presentaran al menos una lesión coronaria con una estenosis mayor al 50%, en un vaso de referencia con un diámetro de 2,25 a 4,25 mm. No hubo restricciones en cuanto al número de vasos afectados, número de lesiones o tamaño de las mismas. A los 9 meses se realizó un seguimiento angiográfico que demostró que el stent liberador de everolimus no fue inferior al stent liberador de siro-

limus en cuanto a la pérdida tardía de la luz del stent (0,11+/-0,38 vs 0,06 +/-0,36 p no inferioridad=0,03; p=0,09). Los eventos adversos a los 12 meses, incluidos la revascularización de la lesión, el infarto de miocardio, la mortalidad, la trombosis del stent y el fallo de la lesión no fueron significativos.^[45]

Se analizaron 2 metaanálisis de ensayos clínicos^[46,47], los cuales compararon la seguridad y la eficacia del stent liberador de everolimus frente al stent liberador de sirolimus. No mostraron diferencias significativas en el conjunto de eventos adversos cardiacos mayores, la mortalidad, el infarto de miocardio. Sin embargo, el stent liberador de everolimus mostró una tendencia a la disminución de la necesidad de revascularización, y fue significativamente superior en la reducción de la trombosis definitiva del stent.

En 1 metaanálisis^[48] en el que se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el stent liberador de everolimus frente al liberador de sirolimus o el liberador de paclitaxel, concluyo que el stent liberador de everolimus era tan seguro y eficaz como el de sirolimus y más seguro y eficaz que el liberador de paclitaxel.

En los ensayos analizados, X-AMI^[37] y RACES-MI^[40], se incluyeron exclusivamente pacientes con síndrome coronario agudo. Según los autores estos pacientes son más propensos a una trombosis precoz del stent, dado que la presencia previa de lesiones trombóticas previas facilita la trombosis posterior del dispositivo, esta podría ser la razón por la que en estos estudios la incidencia de trombosis del stent es mayor que en los estudios que incluyen a pacientes con síndrome coronario agudo y cardiopatía isquémica estable. En estos pacientes everolimus se asoció a una disminución de la trombosis del stent, fundamentalmente en los primeros 30 días, hecho que los autores sugieren que podría deberse a que everolimus posea propiedades antiinflamatorias. A largo plazo everolimus redujo la trombosis muy tardía del stent, posiblemente por una mejora de la endotelización en comparación con los stents liberadores de sirolimus. Sin embargo, a pesar de que las muestras de ambos ensayos eran comparables, solo se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en cuanto a la trombosis del stent en el estudio RACES-MI, esto puede ser debido a que en X-AMI se utilizó dosis más altas de antiagregantes plaquetarios y se realizó trombectomía con mayor frecuencia, los autores asocian estos procedimientos a una menor malposición de los stent en el vaso, lo cual favorecería la disminución de los efectos adversos en los pacientes tratados con sirolimus, ya que este tipo de stents, por su menor flexibilidad, son más propensos a una peor adaptación al vaso.

Al analizar los resultados entre los 9 y los 36 meses^[37-40, 42,43] se observó que los eventos adversos cardiacos mayores fueron menores en los pacientes tratados con el stent liberador de everolimus, pero sin llegar a ser significativos, esto pudo deberse a la baja incidencia de estos acontecimientos, ya que al analizar los resultados a los 5 años, estos ya adquieren significación estadística.^[41, 44]

Cuando se comparan estos dos stents en una población no seleccionada, se observa, que al analizar los eventos adversos de forma individual no hay diferencias significativas entre ambos dispositivos. Solo el estudio SORT OUT IV^[43,44] mostró diferencias significativas al valorar la trombosis muy tardía del stent. SPIRIT IV^[32] también halló diferencias significativas en la reducción de la trombosis tardía del stent con los stents liberadores de everolimus en comparación con los stents liberadores de paclitaxel.

En el estudio SORT OUT IV^[43,44] se observa la misma que tendencia que en el resto de ensayos analizados que valoran al stent liberador de everolimus, este stent disminuye significativamente la necesidad de revascularización a largo plazo y la trombosis del stent. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la tasa de trombosis del stent se presenta en todos los estudios como un criterio secundario con una incidencia relativamente baja, por lo que los los autores sugieren que los resultados a corto plazo (<12 meses) se evalúen con precaución. El ensayo Apendix-AMI^[39] muestra resultados en concordancia con el estudio SORT OUT IV^[43], salvo en lo que respecta a las tasas de trombosis, en este caso, no significativas. Esto puede ser debido a que el estudio es de menor potencia, ya que al ser un subestudio del X-AMI^[37] el tamaño de la muestra se extrajo del análisis del anterior.

La eficacia antireestenótica resultó comparable entre ambos dispositivos, los autores sugieren que esto puede deberse a que ambos fármacos pertenecen a la misma familia y por tanto tienen similares patrones químicos y de elución.

Tabla 7.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS. Stents farmacoactivos: EVEROLIMUS vs SIROLIMUS

Estudio	Revisita	Nºpacientes	1ºG	2ºG	seg. corto plazo <=12 m	seg. largo plazo >12m	objetivo 1º	definición: EACM, FLD	Características de los pacientes	Diseño del estudio
XAMI 37 38	JACC 2012	625	SLS	SLE	12.		EACM	mortalidad RVD, IM	SCACEST	Multicéntrico No inferioridad Simple ciego
	Euroint 2015									
APENDIX-AMI 39	PLos One 2013	997	SLS	SLE		24	EACM	mortalidad RVD, IM	Estable/SCA	Unicéntrico Superioridad Simple ciego
RACES-MI 40 41	JACC 2014	500	SLS	SLE		36	EACM	mortalidad RVD, IM, trombosis del stent	SCACEST	Unicéntrico Abierto
	IJC 2016									
SORT OUT IV 42 43 44	Circ. 2012	2774	SLS	SLE	9.	36	EACM	mortalidad RVD, IM, trombosis del stent	Estable/SCA	Multicéntrico No inferioridad Simple ciego
	JACC 2014									
	JACC 2016									
EXCELLENT 45	JACC 2011	1443	SLS	SLE	9		Pérdida tardía de la luz del stent	FLD: mortalidad IM,RLD	Estable/SCA	Multicéntrico No inferioridad Abierto

EACM: efectos adversos cardiacos mayores; FLD: fallo lesión diana; G: generación; IM: infarto miocardio; RLD : revascularización lesión diana; RVD: revascularización vaso diana; SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SLE: stent liberador everolimus; SLS: stent liberador sirolimus.

Tabla 8.

RESULTADOS. Stents farmacoactivos: EVEROLIMUS vs SIROLIMUS.

Estudio	MORTALIDAD	IM	REVASCULARIZACIÓN	TROMBOSIS DEL STENT	EACM/FVD/FLD	Pérdida tardía de la luz del stent
X-AMI 37	2% vs 3,2% p=0,36	0,5% vs 1,4% p=0,35	RVD: 2,5% vs 4,1% p=0,27 RLD: 1,2% vs 0,9% p=1	1,2% vs 2,7% p=0,21	EACM: 4% vs 7,7%; DAR-3,7% (-8,28 a -0,03) p=0,048	
	2,5% vs 2,7% p=0,86	2,5% vs 3,2% p=0,6	RVD: 4,3% vs 5,9% p=0,36 RLD: 2,5% vs 1,8% p=0,78	2,3% vs 3,2% p=0,6	EACM: 8% vs 10,5% p=0,3	
APENDIX-AMI 39	5,7% vs 4,7% p=0,4	0,9% vs 1,7% p=0,22	RVD: 7,3% vs 7,3% p=0,99 RLD: 4,1% vs 3,9% p=0,81	0,6% vs 1,3% p=0,29	EACM; 10,7% vs 10,6% p=0,99	
RACES-MI 40	4,4% vs. 5,6% p=0,53	6,4% vs. 10% p=0,13	RVD: 4,8% vs 4,8% p=0,99	1,6% vs. 5,2%, p=0,035	EACM: 16% vs 20,8% p=0,17	
41	8,7% vs 11,4%, p=0,47	9,3% vs 13,1%; p=0,18	RVD: 8,6% vs 12,3%, p=0,31	2,5% vs 7,7%, p=0,009	EACM: 23,8% vs 34,1%, p=0,028	
SORT OUT IV 42	1,9% vs 1,4% p=0,31	1,1% vs 1,4% p=0,48	RVD: 2,8% vs 3,5% p=0,32 RLD: 1,4% vs 1,7% p=0,64	1,5% vs 1,3% p=0,99	EACM: 4,9% vs 5,2%; HR 0,94 (0,67 - 1,31) p no inferioridad=0,01; p=0,71	
	3,2% vs 3% p=0,84	2,2% vs 3,3% p=0,08	RLD: 3,6% vs 4,8% p=0,13 RVD: 6,5% vs 7,9% p=0,16	0,2% vs. 1,4%; p=0,002 muy tardía del stent 0,1% vs 0,8% p=0,021	EACM: 10,2% vs 11,8% p=0,2	
	4,6% vs 4,7% p=0,92	4,1% vs 5,6% p=0,07	RVD: 8,3% vs 10,9% p=0,02 RLD: 4,8% vs 7% p=0,016	2,7% vs 3,8% p=0,11 muy tardía 1,5% vs 2,6% p=0,04	EACM: 14% vs 17,4% p=0,02	
EXCELLENT 45	0,28% vs 0,55% p=0,61	1,41% vs 1,39% p=0,98	RVD: 3,09% vs 2,22% p=0,39 RLD: 2,44% vs 1,66% p=0,39	0,37% vs 0,83% p=0,38	FVD: 4,4% vs 3,6% p=0,51 FLD: 3,75% vs 3,05% p=0,53	Seg-mento: 0,11 +/- 0,38mm vs 0,06 +/- 0,36 mm; p no inferioridad=0,03 p=0,09

EACM: efectos adversos cardiacos mayores; FLD: fallo lesión diana; FVD: fallo vaso diana; IM: infarto miocardio; NS: no significativa; RLD: revascularización lesión diana; RVD: revascularización vaso diana.

7.2.3. Stent liberador de zotarolimus vs stent liberador de paclitaxel

El ensayo clínico aleatorizado multicéntrico ENDEAVOR IV incluyó, en una proporción 1:1, a 1548 pacientes de complejidad baja y media, con cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo. Los pacientes que fueron sometidos a la intervención coronaria percutánea presentaban una única lesión coronaria de una longitud menor o igual a 27mm, con un diámetro del vaso de referencia entre 2,5 y 3,5 mm. Se comparó el stent liberador de zotarolimus (Endeavor) con el stent liberador de paclitaxel, sin hallarse diferencias, a los 9 meses, en su objetivo principal, definido como fallo del vaso afecto: mortalidad, revascularización del vaso diana o infarto de miocardio (6,6% vs 7,1% p no inferioridad <0,001; p=0,68). Sin embargo, el stent liberador de zotarolimus inhibió en menor medida la proliferación neointimal, dando lugar a una mayor pérdida de la luz del stent (0,67+/-0,49 vs 0,42+/-0,50 p=0,001), sin que esto se tradujera en un aumento de las manifestaciones clínicas, ya que en ellas no se observaron diferencias significativas.^[49]

A los 5 años no se observaron diferencias significativas en la necesidad de revascularización, en la mortalidad, ni en el fallo del vaso diana. Sin embargo, el stent liberador de zotarolimus se asoció a una disminución de la incidencia de infarto de miocardio en el vaso diana (2,6% vs 6% p=0,002) y de trombosis muy tardía del stent (0,4% vs 1,8% p=0,012), aunque las tasas globales de trombosis del stent no fueron significativas entre ambos dispositivos.^[50] Las características y los resultados de este y el resto de estudios del apartado se encuentran en las *tablas 9 y 10*.

El ensayo clínico multicéntrico ZoMaxx I incluyó a 396 pacientes, con con cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario, y los aleatorizó en una proporción 1:1. Estos pacientes presentaban una única lesión coronaria, con una estenosis de la luz arterial mayor del 50%, una longitud de 10 a 30 mm y situada en un vaso con un diámetro de referencia entre 2,5 a 3,5 mm. Se comparó la no inferioridad del stent liberador de zotarolimus (Zomaxx) con el stent liberador de paclitaxel mediante la valoración a los 9 meses de la pérdida de la luz del stent, observándose que el stent liberador de zotarolimus mostraba una menor inhibición de la proliferación neointimal y en consecuencia una mayor pérdida de luz del stent (0,43+/-0,60 mm vs 0,25+/-0,45 mm p=0,003). Pero estos resultados no se tradujeron en una mayor tasa de eventos adversos clínicos a los 12 meses, ya que no aumentó la necesidad de revascularización, ni la trombosis del stent, ni el conjunto de los efectos adversos cardiacos mayores.^[51]

Después de 5 años de seguimiento, las diferencias clínicas entre los pacientes tratados con el stent liberador de zotarolimus en comparación con los tratados con el stent liberador de paclitaxel no alcanzaron significación estadística.^[52]

En el ensayo clínico multicéntrico ZoMaxx II se aleatorizaron a 1099 pacientes, con cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo, en una proporción 1:1. Los pacientes que se sometieron a la intervención coronaria percutánea debían de presentar una única lesión coronaria con una estenosis mayor del 50% y de una longitud comprendida entre 10 y 28 mm, situada en un vaso con un diámetro de referencia de 2,5 a 3,75 mm. El objetivo del estudio fue demostrar la no inferioridad del stent liberador de zotarolimus (Zomaxx) frente al stent liberador de paclitaxel, mediante la necesidad de revascularización del vaso afecto a los 9 meses, donde no se hallaron diferencias significativas con respecto a la p (6,8% vs 4,2% p=NS), pero al no encontrarse los valores dentro del intervalo de confianza, no se alcanzó el objetivo de no inferioridad. En el resto de los objetivos clínicos no obtuvieron resultados estadísticamente significativos. Sin embargo los stents liberadores de zotarolimus mostraron una menor inhibición de la proliferación neointimal intrastent (0,52±0,49 mm vs 0,41±0,47 mm p=0,002), aunque esto no fue acompañado de una mayor tasa de revascularización.^[53]

En el ensayo ENDEAVOR IV^[49,50] los stents liberadores de zotarolimus (Endeavor) no se han demostrado inferiores a los stents liberadores de paclitaxel en los resultados clínicos, ya que a pesar de que los stent liberadores de zotarolimus producen una menor inhibición de la proliferación neointimal, esto no se traduce en un aumento de los eventos adversos clínicos. Esta diferencia en la proliferación neointimal puede deberse a que los stent difieren en sus elementos críticos: plataformas, polímeros y fármacos (zotarolimus se libera más rápidamente que paclitaxel). La explicación más razonable para esta disparidad es la influencia de los controles de seguimiento angiográfico de los ensayos, que dan como resultado la revascularización de las lesiones parcialmente estenóticas antes de que den manifestaciones clínicas, hecho denominado “reflejo oculo-estenótico”, y aunque no se traduce en un aumento significativo de la revascularización de la lesión diana, sí que es numéricamente superior en los pacientes tratados con stent liberador de zotarolimus. Otra explicación sería que los pacientes del estudio son de riesgo bajo y por tanto presentan menos riesgo de complicaciones. A los 5 años de seguimiento^[50] ambos stents se asociaron con una eficacia similar, pero zotarolimus mejoró la seguridad, ya que redujo significativamente la aparición de trombosis muy tardía del stent y el infarto de miocardio. No hubo diferencias en la necesidad de revascularización, pero sí se invirtió la necesidad de revascularización

de la lesión con respecto al año, ya que durante el primer año fue mayor en el grupo de pacientes tratados con zotarolimus y a los 5 años fue superior en los pacientes tratados con el stent liberador de paclitaxel, los autores aconsejan interpretar estos datos con precaución ya que son objetivos secundarios y haría falta diseñar un ensayo adecuado para valorarlos.

Al no alcanzar el estudio ZoMaxx I^[51,52] su objetivo primario de no inferioridad, el estudio ZoMaxx II^[53] fue interrumpido por el examinador, por lo que dejaron de incluirse pacientes y no se evaluaron los resultados a largo plazo.

Tabla 9.
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS. Stents farmacoactivos: ZOTAROLIMUS vs PACLITAXEL.

Estudio	Revisita	Nºpacientes	1ºG	2ºG	seg. corto plazo <=12m	seg. largo plazo >12m	objetivo: 1º	definición: EACM, FVD	Características de los pacientes	Diseño del estudio
ENDEAVOR IV 49 50	JACC 2010 JACC 2013	1548	SLP	SLZ	9.	60.	FVD	mortalidad, RVD, IM	Estable/SCA	Multicéntrico No inferioridad Simple ciego
ZOMAX I 51 52	JACC 2008 CCI 2013	396	SLP	SLZ	9.	60.	Pérdida tardía de la luz del stent	EACM: mortalidad, IM, RVD	Estable/SCA	Multicéntrico No inferioridad
ZOMAX II 53	IJC 2012	1099	SLP	SLZ	9		RVD	EACM: mortalidad, IM, RVD	Estable/Inestable	Multicéntrico No inferioridad Simple ciego

EACM: efectos adversos cardiacos mayores; G: generación; IM: infarto miocardio;
RVD: revascularización vaso diana; SCA: síndrome coronario agudo; SLP: stent liberador paclitaxel;
SLZ: stent liberador zotarolimus.

Tabla 10.

RESULTADOS. Stents farmacoactivos: ZOTAROLIMUS vs PACLITAXEL

Estudio	MORTALIDAD	IM	REVASCULARIZACIÓN	TROMBOSIS DEL STENT	EACM/FVD	Pérdida tardía de la luz del stent
ENDEAVOR IV 49	0,4% vs 0,3% p=1	1,4% vs 2,4% p=0,19	RLD: 4,1% vs 2,6% p=0,15 RVD: 5,4% vs 4,9% p=0,72	0,8% vs 0,1% p=0,12	EACM: 5,5% vs 5,6% p=1 FVD: 6,6% vs 7,1% p no inferioridad <0,001; p=0,68	Dentro del stent: 0,67 +/-0,49 vs 0,42 +/-0,50 p<0,001
	10% vs 9,1% p=0,5	2,6% vs 6% p=0,002	RLD: 7,8% vs 8,4% p=0,69 RVD: 12,7% vs 15% p=0,22	4,6% vs 4,6% p=1 muy tardía 0,4% vs 1,8% p=0,012	EACM: 17,9% vs 20,3% p=0,25 FVD: 17,3% vs 21,3% p=0,06	
ZOMAX I 51			RLD: 8,0% vs 4,1% p=0,14	0,5% vs 0,5% p=NS	EACM: 12,6% vs 9,6%; p=0,43	*Segmento: 0,43+/- 0,60 mm vs 0,25+/- 0,45 mm; p=0,003 Dentro del stent: 0,67+/-0,57 mm vs 0,45+/-0,48 mm; p<0,001
52	3% vs 1% p=0,28	1,5% vs 1% p=0,99	RLD: 10,6% vs 7,1% p=0,29	1,5% vs 3% p=0,34		
ZOMAX II 53	0,4% vs 0,2% p=NS	2,1% vs 2,9% p=NS	RVD: 6,8% vs 4,2% p=NS RLD: 4,1% vs 2,5% p=NS	0,8% vs 0,2% p=NS	EACM: 8,7% vs 6,9% p=NS	Dentro del stent: 0,52 +/- 0,49 mm vs 0,41 +/- 0,47 mm, p=0,002

EACM: efectos adversos cardiacos mayores; FLD: fallo lesión diana; FVD: fallo vaso diana; IM: infarto miocardio; NS: no significativa; RLD: revascularización lesión diana; RVD: revascularización vaso diana.

7.2.4. Stent liberador de zotarolimus vs stent liberador de sirolimus

En el ensayo clínico multicéntrico ENDEAVOR III se incluyeron 436 pacientes, los cuales se aleatorizaron en una proporción 3:1 (zotarolimus:sirolimus). Los criterios de inclusión fueron: pacientes con cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo, sometidos a intervencionismo coronario percutáneo por presentar una única lesión coronaria de una longitud comprendida entre 14 y 17 mm en un vaso de referencia de 2,5 a 3,5 mm. El ensayo comparó la no inferioridad de stent liberador de zotarolimus frente al stent liberador de sirolimus, mediante la valoración a los 8 meses de su objetivo principal, que consistía en determinar angiográficamente la pérdida luminal tardía de la lesión. En los pacientes tratados con zotarolimus esta pérdida fue significativamente mayor (0,34+/-0,44 mm vs 0,13+/- 0,32mm p no inferioridad=0,65; p<0,001). A los 9 meses de seguimiento no se encontraron diferencias en la aparición de eventos adversos cardíacos mayores ni en la necesidad de revascularización de la lesión o del vaso diana. Donde si se encontraron diferencias significativas fue en la incidencia de infartos de miocardio sin onda Q, los cuales aparecieron en mayor medida en los pacientes tratados con el stent liberador de zotarolimus (0,6% vs 3,5% p =0,04), sin embargo en este tiempo no se observó en ningún grupo la aparición de infarto de miocardio con onda Q, ni trombosis del stent. Los resultados de este estudio no pueden generalizarse a toda la población, ya que los pacientes que se incluyen son de complejidad baja y media, excluyendo aquellos con lesiones más complejas en las que una pérdida luminal sería peor tolerada y por tanto se cree que daría más manifestaciones clínicas, por otro lado la aleatorización no fue balanceada y la muestra del grupo de sirolimus fue menor, lo cual hizo que los resultados de sirolimus fueran sobreinterpretados, ya que los intervalos de confianza eran más amplios.^[54]

Después de 5 años de seguimiento se observó que la eficacia de ambos dispositivos fue similar, sin observarse diferencias significativas en la necesidad de revascularización. Sin embargo la seguridad fue más alta en los pacientes tratados con zotarolimus, ya este redujo significativamente la mortalidad por todas las causas (5,2% vs 13,0%, p=0,02), el infarto de miocardio (1% vs 4,6% p=0,03) y el conjunto de los eventos adversos cardíacos mayores (14% vs 22,2% p=0,05). Donde no se observaron diferencias fue en la trombosis del stent. Aunque las variaciones en la supervivencia están principalmente relacionadas con causas no cardíacas, si que existe una tendencia a la disminución de la mortalidad por causas cardíacas en los pacientes tratados con stents liberadores de zotarolimus.^[55] Las características y los resultados de este y del resto de los estudios del apartado se encuentran en las *tablas 11 y 12*.

El ensayo clínico SORT OUT III aleatorizó, en proporción 1:1, a 2332 pacientes con cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo, para recibir el stent liberador de zotarolimus (Endeavor) o el stent liberador de sirolimus. No se establecieron límites en cuanto al número de vasos afectados, la longitud ni la localización de las lesiones. Su objetivo principal consistió en demostrar la superioridad del stent liberador de zotarolimus frente al stent liberador de sirolimus, mediante la valoración a los 9 meses de su objetivo principal, efectos adversos cardiacos mayores: mortalidad, infarto de miocardio y revascularización del vaso dañado, donde el stent liberador de zotarolimus demostró ser inferior al stent liberador de sirolimus (6% vs 3% $p=0,0002$), a los 18 meses esta diferencia se hizo más amplia (10% vs 5% $p<0,0001$). De nuevo, a los 9 meses, la necesidad de revascularización de la lesión diana fue menor en los pacientes tratados con el stent liberador de sirolimus (4% vs 1% $p<0,0001$), estos resultados se mantuvieron a los 18 meses (6% vs 2% $p<0,0001$).^[56]

Sin embargo, a los 5 años de seguimiento la superioridad del stent liberador de sirolimus se pierde, y no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros analizados.^[57]

El ensayo clínico ZEST comparó en 2645 pacientes aleatorizándolos en una proporción 1:1:1. Su objetivo era demostrar la no inferioridad del stent liberador de zotarolimus (Endeavor) frente al stent liberador de sirolimus y la superioridad del stent liberador de zotarolimus frente al stent liberador de paclitaxel. Los pacientes incluidos presentaban cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo (excepto infarto de miocardio con elevación del ST o pacientes con lesión en tronco coronario izquierdo), y al menos una lesión con una estenosis de la luz vascular mayor al 50%. No se aplicaron restricciones en el número de vasos afectados, el tamaño y la localización de las lesiones. El objetivo principal fue valorar a los 12 meses el conjunto de eventos adversos cardiacos mayores: muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso dañado, donde el stent liberador de zotarolimus demostró no ser inferior al stent liberador de sirolimus (10,2% versus 8,3%; p no inferioridad=0,01; $p=0,17$), y superior al stent liberador de paclitaxel (10,2% versus 14,1%; $p=0,01$). El stent liberador de sirolimus fue el que presentó tasas mas bajas de trombosis del stent (0,7% vs 0% $p=0,02$ en comparación con zotarolimus y 0,8% vs 0%; $p=0,02$).^[58]

Las diferencia en los resultados de los estudios con objetivos principales clínicos ^[56,58], puede deberse a que los pacientes del estudio SORT OUT III^[56] eran mas complejos

que los del ZEST^[58] y los márgenes clínicos de tolerabilidad serían más bajos. A largo plazo^[57], no hay diferencias entre ambos.

El tratamiento con el stent liberador de zotarolimus da como resultado una mayor hiperplasia neointimal en comparación con sirolimus^[54,58], los autores sugieren que podría deberse a que zotarolimus tiene una elución más rápida que sirolimus, de tal modo que el polímero queda antes sin recubrimiento farmacológico (2 semanas vs 4-5 semanas). Sin embargo la discordancia clínico-angiográfica podría deberse a que la pérdida luminal del stent tuviera un umbral por debajo del cual la posibilidad de que aparezca clínica que haga necesaria la revascularización es muy improbable. En respuesta a las altas tasas de reestenosis observadas a corto plazo (angiográfica^[54,58] y clínicamente^[56]) con los primeros stents liberadores de zotarolimus, se desarrolló un segundo stent liberador de zotarolimus, con una elución más prolongada en el tiempo (Resolute), el cual se comparó con el stent liberador de everolimus.

Tabla 11.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS. Stents farmacoactivos: ZOTAROLIMUS vs SIROLIMUS.

Estudio	Revis- ta/año	Nºpa- cien- tes	1ªG	2ª G	seg. corto plazo <=12 m	seg. largo plazo >12m	objeti- vo: 1º	defini- ción: EACM	Caracte- rísticas de los pacientes	Diseño del estudio
ENDEAVOR III 54	JACC 2006	436	SLS	SLZ	8.		Pérdida tardía de la luz del stent.	EACM: mortali- dad, IM, RLD	Estable/ SCA	Multicéntrico No inferioridad Simple ciego
55	JACC 2011					60.				
SORT OUT III 56	Lancet 2010	2332	SLS	SLZ	9		EACM	mortali- dad, RVD, IM	Estable/ SCA	Multicéntrico Superioridad Simple ciego
57	Lancet 2014					60.				
ZEST 58	JACC 2010	2645	SLS, SLP	SLZ	12		EACM	mortali- dad, RVD, IM	Estable/ SCA	Multicéntrico No inferioridad Superioridad Simple ciego

EACM: efectos adversos cardiacos mayores; G: generación; IM: infarto miocardio; RLD: revascularización lesión diana; RVD: revascularización vaso diana; SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SLP: stent liberador paclitaxel; SLS: stent liberador sirolimus; SLZ: stent liberador zotarolimus.

Tabla 12.

RESULTADOS. Stents farmacoactivos: ZOTAROLIMUS vs SIROLIMUS

Estudio	MORTALIDAD	IM	REVASCULARIZACIÓN	TROMBOSIS DEL STENT	EACM/ FVD	Pérdida tardía de la luz del stent
ENDEAVOR III 54	0,6% vs 0% p=1	0,6% vs 3,5% p=0,04	RLD: 6,3% vs 3,5% p=0,34 RVD: 6% vs 5,3% p=1	0% vs 0% p=NS	EACM: 7,6% vs 7,1% p=1 FVD: 12% vs 11,5% p=1	Segmento: 0,34 +/-0,44 mm vs 0,13 +/- 0,32mm; p<0,001; p no inferiori- dad=0,65
	cardiaca 0,3% vs 2,8% p=0,06 por todas las cuasas5,2% vs 13,0%, p=0,02	1% vs 4,6% p=0,03	RLD: 8,1% vs 6,5% p=0,68 RVD: 16,9% vs 13% p=0,36	0,7% vs 0,9% p=1	EACM: 14% vs 22,2% p=0,05 FVD: 17,9% vs 18,5% p=0,89	
SORT OUT III 56	cardiaca 1% vs 1% p=0,16	2% vs <1% p=0,006	RLD: 4% vs 1% p<0,0001 RVD: 5% vs 2% p=0,0004	1% vs <1% p=0,048	EACM: 6% vs 3% p=0,0002	
57	cardiaca 4,1% vs 4,6% p=0,52	5,5% vs 5,7% p=0,92	RLD: 7,6% vs 6% p=0,15 RVD: 10,4% vs 9,5% p=0,51	1,2% vs 2,1% p=0,079	EACM: 17% vs 15,6% p=0,40	
ZEST 58	SLZ 0,6% vs SLS 0,3% vs SLP 0,6% p=0,83	5,3% vs 6,3% vs 7% p=0,34	RLD: 4,9% vs 1,4% vs 7,5% p<0,001	0,7% vs 0% vs 0,8% p=0,02	EACM: SLZ10,2% vs SLS8,3% p no inferioridad= 0,01; p=0,17 SLZ10,2% vs SLP14,1% p=0,01	Dentro del stent: 0,53+/-0,53 vs 0,15 +/-0,35 vs 0,46 +/-0,52 p=0,001

EACM: efectos adversos cardiacos mayores; FVD: fallo vaso diana; IM: infarto miocardio; NS: no significativa; RLD: revascularización lesión diana; RVD: revascularización vaso diana. SLP: stent liberador de paclitaxel; SLS: stent liberador sirolimus; SLZ: stent liberador zotarolimus.

7.2.5. Stent liberador de zotarolimus vs stent liberador de everolimus

En el ensayo clínico multicéntrico RESOLUTE se incluyeron 2292 pacientes complejos con cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo y se aleatorizaron en una proporción 1:1. Los pacientes debían presentar al menos una lesión coronaria con una estenosis mayor del 50%, en un vaso con un diámetro de referencia de 2,5 a 4 mm, para ser incluidos debían que tener al menos una de las siguientes características: insuficiencia renal (creatinina ≥ 140 micromol/l), fracción de eyección $< 30\%$, IAM dentro de las primeras 72 h, más de 1 lesión/vaso, más de 2 vasos tratados, longitud de la lesión mayor de 27 mm, localización de la lesión en una bifurcación, lesión del injerto de safena o en injerto arterial, reestenosis en el stent, lesión del tronco izquierdo, lesión con trombo o lesión con oclusión total. Esto ha dado como resultado una gran proporción de pacientes con infarto agudo de miocardio, enfermedad multivaso, enfermedad de vasos pequeños, lesiones largas o localizadas en bifurcaciones o trifurcaciones. El ensayo pretendió demostrar la no inferioridad del stent liberador de zotarolimus (Resolute) en comparación con el stent liberador de everolimus.

A los 12 meses se valoró el objetivo principal, constituido por el fallo de la lesión diana: muerte, infarto de miocardio o revascularización de la lesión, donde zotarolimus demostró no ser inferior a everolimus (8,2% vs 8,3% DAR-0,1%(IC95% -2,4 a 2,2) p no inferioridad= $< 0,001$; $p=0,94$), tampoco se observaron diferencias en los objetivos secundarios, muerte, infarto de miocardio y revascularización, salvo en la aparición de trombosis del stent (1,6% vs 0,7%, $p=0,05$), donde el stent liberador de everolimus presenta una tasa significativamente menor de trombosis definitiva del dispositivo en comparación con los stents liberadores de zotarolimus. En este estudio se observó la no inferioridad de zotarolimus en comparación con everolimus. A los 13 meses a una pequeña proporción de la muestra se realizó una angiografía, en la cual no se observaron diferencias significativas en la pérdida tardía de la luz del stent entre los 2 grupos.^[59]

Durante 5 años de seguimiento la seguridad y la eficacia fueron similares entre ambos dispositivos, sin observarse diferencias significativas en los parámetros analizados. A partir de estos resultados, parece que el nuevo stent liberador de zotarolimus ha mejorado su capacidad antireestenótica, con un periodo de elución más prolongado.^[60] Las características y los resultados de este y del resto de estudios del apartado se encuentran recogidos en las *tablas 13 y 14*.

El ensayo clínico unicéntrico TWENTE incluyó a 1391 pacientes con síndrome coronario agudo o cardiopatía isquémica estable y los aleatorizó en una proporción 1:1. Los

pacientes incluidos presentaban mínimos criterios de inclusión y no se establecieron restricciones en cuanto a la longitud de la lesión, tamaño del vaso de referencia y número de lesiones o vasos dañados. El estudio pretendía comparar la no inferioridad de el stent liberador de zotarolimus (Resolute) frente al stent liberador de everolimus, su objetivo principal fue valorar, a los 12 meses, el conjunto definido como fallo del vaso diana: muerte, infarto de miocardio o revascularización del vaso dañado, donde no se hallaron diferencias significativas (8,2% vs 8,1% DAR 0,1%(IC95% -2,8 a 3) p no inferioridad=0,001; p=0,94). Tampoco hubo diferencias en los objetivos secundarios, por lo que en este estudio el stent liberador de zotarolimus no fue inferior al stent liberador de everolimus.^[61]

Después de 2 años de seguimiento el stent liberador de zotarolimus y el stent liberador de everolimus mostraron resultados similares en términos de seguridad y eficacia. Sin embargo, si se observó una reducción significativa de la necesidad de revascularización de la lesión diana con el stent liberador de everolimus (4,9% vs 2,6% p=0,03).^[62] Si se analizan a los 2 años exclusivamente los pacientes complejos 74,5% del total se observa que no hay diferencias significativas con ambos dispositivos.^[63]

Ambos estudios muestran una incidencia más alta de infartos de miocardio que la mayoría de los ensayos analizados en esta revisión, hecho que los autores atribuyen a los escasos criterios de inclusión empleados en estos ensayos, que daban como consecuencia una muestra de alta complejidad.

En 2 metaanálisis^[64,65] de ensayos clínicos que compararon ambos stents, durante un periodo largo de seguimiento, no se hallaron diferencias significativas entre ambos dispositivos, ya que estas no se encontraron al analizar la necesidad de revascularización, la trombosis probable o definitiva del stent, el infarto de miocardio y la mortalidad.

Salvo un ensayo clínico ^[24], no se han encontrado ensayos doble ciego, los autores achacan este hecho a que resultaba imposible cegar a los cardiólogos que realizaban la intervención coronaria percutánea, ya que cada tipo de stent tiene su propio comportamiento típico y manipulación. Por otro lado los autores creen que el simple ciego no influyó en la validez de los resultados finales, ya que todos los objetivos fueron analizados, determinados y valorados por un comité, el cual estaba cegado al tratamiento de asignación de cada grupo. En cuanto a los ensayos sin ningún tipo de cegamiento,

los autores creen que por esta misma razón, la ausencia de cegamiento tampoco influyó en gran medida en los resultados.

Tabla 13.
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS. Stents farmacoactivos: ZOTAROLIMUS vs EVEROLIMUS.

Estudio	Revisita	Nºpacientes	2ª G	seg. corto plazo ≤12 m	seg. largo plazo >12m	objetivo 1º	definición FVD, FLD	Características de los pacientes	Diseño del estudio		
RESOLUTE 59	NEJM 2010	2292	SLZ, SLE	12.		FLD	mortalidad RLD, IM	Estable/SCA	Multicéntrico No inferioridad Abierto		
	60									CCI 2015	60.
TWENTE 61	JACC 2012	1391	SLZ, SLE	12.		FVD	mortalidad RVD, IM	Estable/SCA	Unicéntrico No inferioridad Simple ciego		
	62									JACC 2013	24.
	63									CC 2015	24

IM: infarto miocardio; FLD: fallo lesión diana; FVD: fallo vaso diana; G: generación; RLD: revascularización lesión diana; RVD: revascularización vaso diana; SCA: síndrome coronario agudo; SLE: stent liberador everolimus; SLZ: stent liberador zotarolimus

Tabla 14.

RESULTADOS. Stents farmacoactivos: ZOTAROLIMUS vs EVEROLIMUS.

Estudio	MORTALIDAD	IM	REVASCULARIZACIÓN	TROMBOSIS DEL STENT	EACM/FVD/FLD	Pérdida tardía de la luz del stent	
RESOLUTE	59	1,3% vs 1,7% p=0,61	4,2% vs 4,1% p=0,92	RLD: 3,9% vs 3,4% p=0,5 RVD: 4,9% vs 4,8% p=0,92	1,6% vs 0,7% p=0,05	EACM: 8,7% vs 9,7% p=0,42 FVD: 9% vs 9,6% p=0,66 FLD: 8,2% vs 8,3% p=0,94; DAR-0,1% (-2,4a2,2) p no inferioridad =<0,001	Dentro del stent: 0,27+/-0,43 mm vs 0,19+/-0,40 mm p=0,08
		60	6,5% vs 5,7% p=0,48	7,1% vs 6,8% p=0,8	RLD: 10,2% vs 8,9% p=0,35 RVD: 14,9% vs 13,4% p=0,33	6,8% vs 5,4% p=0,19	EACM: 21,9% vs 21,6%, p=0,88 FVD: 20,0% vs 19,1%, p=0,60 FLD: 35,3% vs 32,0%, p=0,11
TWENTE	61	1% vs 1,4% p=0,46	4,6% vs 4,6% p=0,99	RVD: 3,3% vs 2,7% p=0,54 RLD: 2,7% vs 1,4% p=0,09	1,4% vs 1,4% p=0,99	EACM: 10,1% vs 9% p=0,48 FVD: 8,2% vs 8,1% p=0,94; DAR 0,1% (-2,8 a 3) p no inferioridad=0,001 FLD: 7,9% vs 6,8% p=0,42	
		62	1,6% vs. 2,7%, p=0,14	5,3% vs 5,6% p=0,8	RLD: 4,9% vs 2,6% p=0,03 RVD: 5,6% vs 5,1% p=0,65	2% vs 2,9% p=0,29	EACM: 12,9% vs 11,8% p=0,53 FVD: 10,8% vs 11,6%, p=0,65 FLD: 10,5% vs 9,8%, p=0,68
63	1,9% vs 2,4% p=0,59	6% vs 6,7% p=0,65	RVD: 5,7% vs 5,2% p=0,72	1,1% vs 1,6% p=0,53	EACM: 14,6% vs 12,7% p=0,39 FVD: 12,1% vs 12,3% p=NS FLD: 11,7% vs 10,9%, p=0,68		

EACM: efectos adversos cardiacos mayores; FVD: fallo vaso diana; IM: infarto miocardio; NS: no significativa; RLD: revascularización lesión diana; RVD: revascularización vaso diana.

8. CONCLUSIONES

A corto plazo, el stent liberador de sirolimus muestra una mayor inhibición de la proliferación neointimal que el stent liberador de paclitaxel y una reducción de la incidencia de infarto de miocardio, revascularización de la lesión y efectos adversos cardiacos mayores, que no es significativa en todos los casos. A largo plazo no se encuentran diferencias entre ambos dispositivos pero la tendencia en seguridad y eficacia se mantiene a favor del de sirolimus.

Tanto a corto como a largo plazo, el stent liberador de everolimus resulta superior en seguridad y eficacia al stent liberador de paclitaxel. El stent liberador de everolimus presenta a corto plazo una eficacia y seguridad similar a la del stent liberador de sirolimus, si bien a largo plazo (5 años) resulta superior el de everolimus.

Cuando se compara a corto y largo plazo el stent liberador de everolimus frente al stent Resolute, liberador de zotarolimus, se observan resultados similares.

Los stents liberadores de zotarolimus (Zomaxx y Endeavor) se asocian a una menor inhibición de la proliferación neointimal en comparación con los stent liberadores de paclitaxel y sirolimus. El stent Zomaxx, liberador de zotarolimus, resulta menos eficaz que el de paclitaxel.

A corto y largo plazo el stent Endeavor muestra una discreta superioridad (no siempre significativa) en eficacia y seguridad sobre el de paclitaxel. En comparación con el stent liberador de sirolimus, únicamente a corto plazo el stent Endeavor resulta discretamente inferior en seguridad y eficacia.

9. GLOSARIO

DAR: diferencia absoluta del riesgo
EACM: efectos adversos cardiacos mayores
FLD: fallo lesión diana
FVD: fallo vaso diana
HR: Hartz Ratio
IC: intervalo de confianza
IM: infarto de miocardio
NS: no significativa
RR: Riesgo Relativo
RVD: revascularización vaso diana
RLD: revascularización lesión diana
SLE: stent liberador de everolimus
SLP: stent liberador paclitaxel
SLS: stent liberador sirolimus
SLZ: stent liberador de zotarolimus

INGLÉS

HDL: high density lipoprotein
MACE: major adverse cardiac effects
MI: myocardial infarction
LDL: low density lipoprotein
TLR: target lesion revascularization
VLDL: very low density lipoprotein

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Libby P. Patogenia, prevención y tratamiento de la aterosclerosis. En: Longo DL, editor. Harrison principios de medicina interna. 18 ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2012. 1983-1992.
- 2 Escosa L. Desarrollo de la placa de ateroma. En: Escosa L, editor. Placa de ateroma, fisiopatología y prevención de la enfermedad coronaria. 1 ed. España: Grupo 2 Comunicación Médica S.L.; 2006. 17-34.
- 3 Bayod C, Villarroel MT, Pérez JB, Puzo J. Arteriosclerosis. Factores de riesgo cardiovascular-Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2013 oct; 11(40): 2383-2395.
- 4 Carbonell A, Segura T, Zamorano JL. Cardiopatía isquémica. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2013; 11 (36): 2179-87.
- 5 Zabala M, Subirina I, Ganella CL, Sayols S, Groot E, Arnold R, et al. Asociación entre variantes genéticas de enfermedad coronaria y aterosclerosis subclínica: estudio de asociación y metanálisis. Revista Española de Cardiología. 2015; 68 (10): 869-877.
- 6 Meng M, Gao B, Wang X, Bai Z, Sa R, Ge B. Long-term clinical outcomes of everolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent in patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis. BMC Cardiovascular Disorders. 2016; 16(1): 1-11.
- 7 Serruys PW, Kutryk JB, Ong ATL. Coronary-artery stents. N Engl J Med. 2006; 354 (5):483-495.
- 8 Stefanini GG, Holmes JR, David R. Drug-eluting coronary-artery stents. N Engl J Med. 2013; 368(3): 254-265.
- 9 Bennett J, Dubois C. Percutaneous coronary intervention, a historical perspective looking to the future. Journal of Thoracic Diseases. 2013; 5 (3): 367-370.
- 10 Camenzind E. Treatment of in-stent restenosis-back to the future?. N Engl J Med. 2006; 355 (20):2149-2151.
- 11 Touchard AG, Schwartz RS. Modelos preclínicos de reestenosis: retos y éxitos. Revista Española de Cardiología. 2013; 13(E):13-19.
- 12 Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *The Lancet*. 2007; 370(9591): 937-948.
- 13 Schömig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, de Lezo Suárez J, Kaiser C, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1373–1380.
- 14 Eisenberg MJ, Konnyu KJ. Review of randomized clinical trials of drug-eluting stents for the prevention of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 98(3), 375-382.
- 15 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. *European heart journal*. 2006; 27(23), 2784-2814.
- 16 Katz G, Harchandani B, Shah B. Drug-eluting stents: the past, present, and future. *Current atherosclerosis reports*. 2015; 17(3), 1-11.
- 17 De Cros MA, Merino J. Farmacología de la respuesta inmunitaria. En: Florez J, director. Farmacología Humana. 6º ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. 375-404.
- 18 Lake DF, Briggs AD, Akporiaye ET. Inmunofarmacología. En:Katzung BG, editor. Farmacología básica y clínica. 12 ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2012. 977-1000.
- 19 Chu E, Sartorelli AC. Quimioterapia del cáncer. En: Katzung BG, editor. Farmacología básica y clínica. 12 ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2012. 949-975.
- 20 López JM, Flórez J. Quimioterapia antineoplásica. En: Florez J, Director. Farmacología Humana. 6º ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. 907-941.

- 21 www.vademecum.es [acceso 25 marzo de 2016].
- 22 Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Jüni P, Räber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005; 353 (7): 653-662.
- 23 Räber L, Wohlwend L, Wigger M, Togni M, Wandel S, Wenaweser P, et al. Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus- eluting and paclitaxel-eluting stents: Results of the sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization late trial. *Circulation*. 2011;123(24):2819–2828.
- 24 Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: The REALITY trial: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(8):895–904.
- 25 Galloe AM, Thuesen L, Kelbæk H, Thayssen P, Rasmussen K, Hansen PR, et al. Comparison of paclitaxel and sirolimus-eluting stents in every day clinical practice: The SORT OUT II randomized trial. *JAMA*. 2008;299(4):409–416.
- 26 Bligaard N, Thuesen L, Saunamäki K, Thayssen P, Aaroe J, Hansen PR, et al. Similar Five Year Outcome with Paclitaxel and Sirolimus Eluting Coronary Stents. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2014; 48(3):148-155.
- 27 Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, et al. A randomised 99 comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*. 2006;2(3) :286-294.
- 28 Onuma Y, Miquel-Hebert K, Serruys PW. Five-year long-term clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery disease: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*. 2013;8(9):1047-1051.
- 29 Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Comparison of an everolimus- eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008;299(16):1903-1913.
- 30 Gada H, Kirtane AJ, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Mahaffey KW, et al. 5 Year Results of a randomized comparison of XIENCE V everolimus-eluting and TAXUS paclitaxel-eluting stents: final results from the SPIRIT III trial (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC:Cardiovasc Interv*. 2013;6(12):1263-1266.
- 31 Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1663-1674.
- 32 Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, Newman W, Applegate RJ, Cannon LA, et al. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents. 2-year follow-up from the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(1):19-25.
- 33 Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *The Lancet*. 2010;375(9710):201-209.
- 34 Smits PC, Kedhi E, Royaards KJ, Joesoef KS, Wassing J, Rademaker-Havinga TA, et al. 2-year follow-up of a randomized controlled trial of everolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice. COMPARE (Comparison of the everolimus eluting

- XIENCE-V stent with the paclitaxel eluting TAXUS LIBERTE stent in all comers: a randomized open label trial). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(1):11-18.
- 35 Smits PC, Vlachojannis GJ, McFadden EP, Royaards KJ, Wassing J, Joesoef KS, et al. Final 5-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Everolimus-and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice: The COMPARE Trial (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice). *J Am Coll Cardiol.* 2015; 8(9):1157-1165.
- 36 Ribichini F, Romano M, Rosiello R, La Vecchia L, Cabianna E, Caramanno G, et al. A Clinical and Angiographic Study of the XIENCE V Everolimus-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: The EXECUTIVE Trial (EXecutive RCT: Evaluating XIENCE V in a Multi Vessel Disease). *J Am Coll Cardiol.* 2013; 6(10):1012-1022.
- 37 Hofma SH, Brouwer J, Velders MA, van't Hof AW, Smits PC, Quere M, et al. Second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction. 1-year results of the randomized XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(5):381-387.
- 38 Hofma SH, Smits PC, Brouwer J, Velders MA, van't Hof AW, Queré M, et al. Long-term follow-up of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction: three-year results of the XAMI trial. *EuroIntervention.* 2015;10(11):1280–1283.
- 39 Velders MA, Hofma SH, Brouwer J, de Vries CJ, Queré M, van Boven AJ, et al. Two-year results of an open-label randomized comparison of everolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents. *PLoS One.* 2013;8(6):e64424.
- 40 Di Lorenzo E, Sauro R, Varricchio A, Capasso M, Lanzillo T, Manganelli F, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents in patients with ST elevation myocardial infarction: RACES-MI trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 7(8): 849–856.
- 41 Jensen LO, Thayssen P, Maeng M, Christiansen EH, Ravkilde J, Hansen KN, et al. Three-year outcomes after revascularization with everolimus- and sirolimus-eluting stents from the SORT OUT IV trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 7(8): 840–848.
- 42 Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS, Christiansen EH, Tilsted HH, Krusell LR, et al. Randomized Comparison of Everolimus-Eluting and Sirolimus-Eluting Stents in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention The Scandinavian Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome IV (SORT OUT IV). *Circulation.* 2012; 125(10):1246-1255.
- 43 Di Lorenzo E, Sauro R, Capasso M, Lanni F, Lanzillo T, Carbone G, et al. Long-term results of the randomized comparison of everolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stent in patients with ST elevation myocardial infarction (RACES-MI trial). *International Journal of Cardiology.* 2016; 202: 177-182.
- 44 Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, Maeng M, Ravkilde J, Hansen KN, et al. Safety and efficacy of everolimus-versus sirolimus-eluting stents: 5-Year results from SORT OUT IV. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(7):751-762.
- 45 Park KW, Chae IH, Lim DS, Han KR, Yang HM, Lee HY, et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting) randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(18):1844-1854.

- 46 de Waha A, Cassese S, Park DW, Burzotta F, Byrne RA, Tada T, et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents: an updated meta-analysis of randomized trials. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101(6): 461-467.
- 47 Park KW, Kang SH, Velders MA, Shin DH, Hahn S, Lim WH, et al. Safety and efficacy of everolimus-versus sirolimus-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized trials. *American heart journal*. 2013; 165(2): 241-250.
- 48 Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Moretti C, Agostoni P, Sillano D, Laudito A, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting stents (Xience V): systematic review and direct-indirect comparison meta-analyses with paclitaxel-eluting stents (Taxus) and sirolimus-eluting stents (Cypher). *Minerva cardiologica*. 2008; 56(1): 55-65.
- 49 Leon MB, Mauri L, Popma JJ, Cutlip DE, Nikolsky E, O'Shaughnessy C, et al. A 49 randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(6):543-554.
- 50 Kirtane AJ, Leon MB, Ball MW, Bajwa HS, Sketch MH, Coleman PS, et al. The "final" 5-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial comparing a Zotarolimus-eluting stent with a Paclitaxel-eluting stent. *J Am Coll Cardiol*. 2013;6(4):325-333.
- 51 Chevalier B, Di Mario C, Neumann FJ, Ribichini F, Urban P, Popma JJ, et al. A randomized, controlled, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of zotarolimus- versus paclitaxel-eluting stents in de novo occlusive lesions in coronary arteries The ZoMaxx I trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;1(5):524-532
- 52 Chevalier B, Dimario C, Neumann FJ, Cutlip DE, Williams DO, Ormiston J, et al. A randomized, controlled, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of Zotarolimus vs. Paclitaxel-eluting stents in de novo occlusive lesions in coronary arteries: five-year results from the ZOMAXX I trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(7):1039-1047.
- 53 Gray WA, Yeung AC, Cutlip DE, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Williams DO, et al. A randomized, controlled, multi-center trial comparing the safety and efficacy of zotarolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in de novo lesions in coronary arteries: Final results of the ZoMaxx II trial. *International journal of cardiology*. 2012; 157(1): 96-101.
- 54 Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, O'Shaughnessy C, Ball MW, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2440-2447.
- 55 Kandzari DE, Mauri L, Popma JJ, Turco MA, Gurbel PA, Fitzgerald PJ, et al. Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents: 5-year follow-up of the ENDEAVOR III (a randomized controlled trial of the medtronic endeavor drug [abt-578] eluting coronary stent system versus the cypher sirolimus-eluting coronary stent system in de novo native coronary artery lesions). *J Am Coll Cardiol*. 2011;4(5):543-550.
- 56 Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Kelbæk H, Tilsted HH, et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): A randomised controlled superiority trial. *The Lancet*. 2010;375(9720):1090-1099.
- 57 Maeng M, Tilsted HH, Jensen LO, Krusell LR, Kaltoft A, Kelbæk H, et al. Differential clinical outcomes after 1 year versus 5 years in a randomised comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents (the SORT OUT III study): a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *The Lancet*. 2014; 383(9934): 2047-2056.

- 58 Park DW, Kim YH, Yun SC, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization: the ZEST (comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-eluting stent with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stent for coronary lesions) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(15):1187-1195.
- 59 Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2010; 363(2): 136-146.
- 60 Iqbal J, Serruys PW, Silber S, Kelbaek H, Richardt G, Morel MA, et al. Comparison of Zotarolimus and Everolimus-Eluting Coronary Stents: Final 5-Year Report of the RESOLUTE All-Comers Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(6): e002230.
- 61 Von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg JH, et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: the TWENTE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(15):1350-1361.
- 62 Tandjung K, Sen H, Lam MK, Basalus MW, Louwerenburg JH, Stoel MG, et al. Clinical outcome following stringent discontinuation of dual antiplatelet therapy after 12 months in real-world patients treated with second-generation zotarolimus-eluting resolute and everolimus-eluting Xience V stents: 2-year follow-up of the randomized TWENTE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(24):2406-2416.
- 63 Sen H, Lam MK, Tandjung K, Löwik MM, Stoel MG, Man FH, et al. Complex patients treated with zotarolimus-eluting resolute and everolimus-eluting Xience V stents in the randomized TWENTE trial: Comparison of 2-year clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(1):74-81.
- 64 Piccolo R, Stefanini GG, Franzone A, Spitzer E, Blöchlinger S, Heg D, et al. Safety and Efficacy of Resolute Zotarolimus-Eluting Stents Compared With Everolimus-Eluting Stents A Meta-Analysis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015; 8(4): e002223.
- 65 Qi-Hua L, Qi Z, Yu Z, Xiao-Long L, Hai-Gang J, Jian-Feng Y, et al. Long-term effect of second-generation drug-eluting stents for coronary artery disease, everolimus-eluting versus zotarolimus-eluting stents: a meta-analysis. *Coronary artery disease*. 2015; 26(3): 259-265.