

Artículo original

Stents liberadores de rapamicina sin polímero frente a stents liberadores de paclitaxel con polímero: un análisis de datos de pacientes procedentes de ensayos aleatorizados

Salvatore Cassese^a, Steffen Desch^b, Adnan Kastrati^{a,*}, Robert A. Byrne^a, Lamin King^a, Tomohisa Tada^a, Bernward Lauer^c, Albert Schömig^{a,d}, Holger Thiele^b y Jürgen Pache^a^a Deutsches Herzzentrum, Technische Universität, Múnich, Alemania^b Department of Internal Medicine/Cardiology, University of Leipzig-Heart Center, Leipzig, Alemania^c Department of Cardiology, Zentralklinik Bad Berka, Bad Berka, Alemania^d I. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität, Múnich, Alemania

Historia del artículo:

Recibido el 11 de julio de 2012

Aceptado el 28 de noviembre de 2012

On-line el 10 de abril de 2013

Palabras clave:

Pérdida luminal tardía

Stent liberador de paclitaxel

Polímero

Stent liberador de rapamicina

RESUMEN

Introducción y objetivos: La eficacia angiográfica y clínica de los stents liberadores de rapamicina sin polímero frente a los liberadores de paclitaxel con polímero sigue siendo motivo de debate. En nuestro estudio se compararon las medidas de eficacia angiográficas y clínicas de los stents liberadores de rapamicina sin polímero frente a los liberadores de paclitaxel con polímero.

Métodos: Se combinaron los datos de pacientes procedentes del estudio clínico aleatorizado ISAR-TEST (prueba de equivalencia entre dos stents farmacoactivos respecto al implante de stent intracoronario y reestenosis angiográfica) y el estudio clínico LIPSIA Yukon (comparación aleatorizada de stents farmacoactivos liberadores de rapamicina sin polímero frente a liberadores de paclitaxel con polímero en pacientes con diabetes mellitus). El criterio de valoración angiográfico (primario) fue la pérdida luminal tardía en el stent entre los 6 y los 9 meses. Los criterios de valoración clínicos (secundarios) fueron: infarto de miocardio o muerte, muerte cardíaca o infarto de miocardio, revascularización de la lesión tratada e infarto de miocardio.

Resultados: El estudio incluyó a un total de 686 pacientes (stents liberadores de rapamicina sin polímero [n = 345] frente a stents liberadores de paclitaxel con polímero [n = 341]) y 751 lesiones (stents liberadores de rapamicina sin polímero [n = 383] frente a stents liberadores de paclitaxel con polímero [n = 368]). La angiografía de control (606 lesiones [80,6%]) mostró una pérdida luminal tardía en el stent comparable entre los dos tipos de stents estudiados ($0,53 \pm 0,59$ mm en los stents sin polímero frente a $0,46 \pm 0,57$ mm en stents con polímero; $p = 0,15$). La mediana de seguimiento fue de 34,8 meses. Los stents liberadores de rapamicina sin polímero y los liberadores de paclitaxel con polímero se asociaron con similares riesgos de muerte o infarto de miocardio (riesgo relativo = 1,17; intervalo de confianza del 95%, 0,49-2,80; $p = 0,71$); muerte cardíaca o infarto de miocardio (riesgo relativo = 1,17; intervalo de confianza del 95%, 0,72-1,89; $p = 0,50$); revascularización de la lesión que hay que tratar (riesgo relativo = 0,98; intervalo de confianza del 95%, 0,65-1,47; $p = 0,93$) e infarto de miocardio (riesgo relativo = 1,79; intervalo de confianza del 95%, 0,85-3,76; $p = 0,12$).

Conclusiones: En este análisis combinado, los valores de eficacia angiográfica y clínica fueron similares para los stents liberadores de rapamicina sin polímero y los liberadores de paclitaxel con polímero.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Polymer-free Sirolimus-eluting Versus Polymer-based Paclitaxel-eluting Stents: An Individual Patient Data Analysis of Randomized Trials

ABSTRACT

Introduction and objectives: The angiographic and clinical efficacy of polymer-free sirolimus-eluting stents vs polymer-based paclitaxel-eluting stents remain a matter of debate. We sought to investigate angiographic and clinical measures of efficacy of polymer-free sirolimus-eluting stents vs polymer-based paclitaxel-eluting stents.

Methods: Patient data from the randomized intracoronary stenting and angiographic restenosis-test equivalence between the 2 drug-eluting stents (ISAR-TEST) clinical trial and the LIPSIA Yukon clinical trial (randomized comparison of a polymer-free sirolimus-eluting stent vs a polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with diabetes mellitus) were pooled. The angiographic (primary) endpoint was in-stent late lumen loss at 6 months to 9 months. The clinical (secondary) endpoints were death or myocardial infarction, cardiac death or myocardial infarction, target lesion revascularization, and myocardial infarction.

Keywords:

Late lumen loss

Paclitaxel-eluting stent

Polymer

Sirolimus-eluting stent

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.02.006>, Rev Esp Cardiol. 2013;66:423-6.

* Autor para correspondencia: Deutsches Herzzentrum, Lazarettstr 36, 80636 Múnich, Alemania.

Correo electrónico: kastrati@dhm.mhn.de (A. Kastrati).

Results: A total of 686 patients (polymer-free sirolimus-eluting stents, n=345 vs polymer-based paclitaxel-eluting stents, n=341) and 751 lesions (polymer-free sirolimus-eluting stents, n=383 vs polymer-based paclitaxel-eluting stents, n=368) were included in the study. Control angiography (606 lesions, 80.6%) showed comparable in-stent late lumen loss for polymer-free sirolimus-eluting stents vs polymer-based paclitaxel-eluting stents (0,53 [0,59] mm vs 0,46 [0,57] mm; $P=.15$). Median follow-up was 34.8 months. Polymer-free sirolimus-eluting stents and polymer-based paclitaxel-eluting stents were associated with comparable risk of death or myocardial infarction (relative risk=1.17; 95% confidence interval, 0,49-2.80; $P=.71$), cardiac death or myocardial infarction (relative risk=1.17; 95% confidence interval, 0,72-1.89; $P=.50$), target lesion revascularization (relative risk=0,98; 95% confidence interval, 0,65-1.47; $P=.93$), and myocardial infarction (relative risk=1.79; 95% confidence interval, 0,85-3.76; $P=.12$).

Conclusions: In this pooled analysis, polymer-free sirolimus-eluting stents were comparable to polymer-based paclitaxel-eluting stents with respect to both angiographic and clinical efficacy.

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

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

IM: infarto de miocardio
 PB-PES: *stents* liberadores de paclitaxel con polímero
 PF-SES: *stents* liberadores de rapamicina sin polímero
 PLT: pérdida luminal tardía
 SFA: *stents* farmacoactivos
 TS: trombosis del *stent*

INTRODUCCIÓN

Los *stents* farmacoactivos (SFA), comparados con los metálicos no farmacoactivos, reducen la necesidad de nueva revascularización durante el seguimiento¹. Sin embargo, en ocasiones hay que volver a intervenir el vaso tratado, y el entusiasmo inicial despertado por los SFA se ha mitigado un poco ante los resultados obtenidos en estudios de seguimiento a largo plazo². Los principales componentes de los SFA son el fármaco, la estructura de soporte, metálica o inorgánica, y el polímero³. Los polímeros permanentes (no degradables) se utilizan para ligar el fármaco (ya sea de la familia *limus* o no) a la estructura, lo que permite que se libere paulatinamente para prolongar la duración de su efecto contra la reestenosis. Sin embargo, los polímeros permanentes no se degradan tras la elución del fármaco y están implicados en respuestas inflamatorias crónicas en el sitio del implante y en el desarrollo de eventos clínicos adversos tardíos^{4,5}.

Entre las estrategias para evitar las consecuencias de los polímeros permanentes, se puede destacar el uso de polímeros biodegradables, los SFA bioabsorbibles y los SFA sin polímero. A diferencia de los SFA con polímero, los SFA sin polímero utilizan la superficie del filamento (*strut*) mecánicamente modificada para ligar el fármaco sin recurrir a un polímero. Varios ensayos han estudiado *stents* sin polímero que liberan el fármaco inmunosupresor rapamicina⁷. Sin embargo, publicaciones recientes han puesto en duda su eficacia angiográfica y clínica respecto a los *stents* liberadores de paclitaxel con polímero (*polymer-based paclitaxel-eluting stents* [PB-PES]), especialmente en subgrupos de población de alto riesgo.

Nuestro grupo realizó un análisis actualizado y combinado, con datos de pacientes (*individual patient-level*), a partir de los ensayos clínicos aleatorizados ISAR-TEST (prueba de equivalencia entre dos SFA respecto al implante de *stent* intracoronario y reestenosis angiográfica) y LIPSIA Yukon^{9,10}—comparación aleatorizada de *stents* liberadores de rapamicina sin polímero (*polymer-free sirolimus-eluting stents* [PF-SES]) frente a PB-PES, en pacientes con diabetes mellitus—. El objetivo principal de nuestro estudio es comparar las medidas de eficacia angiográficas y clínicas de los

PF-SES frente a los PB-PES⁸. Además, se compararon estas medidas en ciertos subgrupos de especial interés.

MÉTODOS

Población de pacientes y protocolo del estudio

El diseño de los ensayos clínicos ISAR-TEST y LIPSIA Yukon, así como las características de los pacientes incluidos en ellos, ya se han descrito con anterioridad^{9,10} y se enumeran en detalle en la **tabla 1 del material adicional**. De forma resumida, ambos ensayos clínicos eran prospectivos, multicéntricos y controlados, se asignó al azar a los pacientes a recibir un PF-SES (Yukon o Yukon Choice, Translumina GmbH; Hechingen, Alemania) o un PB-PES (Taxus Express 2 o Taxus Liberté, Boston Scientific; Natick, Massachusetts, Estados Unidos). La inclusión se completó en el año 2006 para el ISAR-TEST y en 2008 para el LIPSIA Yukon. Se consideró candidatos a los pacientes con edad ≥ 18 años que presentaran angina estable o inestable o resultados positivos en la prueba de esfuerzo; por último, la intervención coronaria percutánea estaba indicada para lesiones *de novo* ($\geq 50\%$) en una arteria coronaria nativa. En el ensayo LIPSIA Yukon, sólo se incluyó a pacientes con diabetes mellitus. En ambos ensayos clínicos se estableció obligatoriamente el uso del mismo tipo de *stent* aleatorizado en los casos en que había múltiples lesiones o era preciso utilizar múltiples *stents*. Los principales criterios de exclusión fueron: infarto de miocardio (IM) reciente (≤ 48 h después de la aparición de los síntomas), una lesión que tratar o estenosis significativa ($\geq 50\%$) en el tronco principal izquierdo y contraindicaciones o alergias conocidas a medios de contraste, ácido acetilsalicílico, heparina, tienopiridinas, rapamicina, paclitaxel o acero inoxidable. Los trastornos graves de agregación plaquetaria o de hemostasis, el embarazo, la participación en otro estudio y las comorbilidades graves (p. ej., cáncer) también se consideraron criterios de exclusión.

Proceso de aleatorización e intervención

Ambos estudios recibieron la aprobación del comité de ética de las instituciones participantes y los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. Después de confirmar los criterios de inscripción y pasar la guía de angioplastia a través de la lesión, se aleatorizó a los pacientes a los distintos grupos de tratamiento. En el ensayo ISAR-TEST se usó un ordenador para generar de manera aleatoria una lista que se precintó en sobres opacos; en el ensayo LIPSIA Yukon se utilizó un sistema de aleatorización a través de internet. La asignación al azar no se estratificó en ninguno de los ensayos. Se asignó a los pacientes a recibir un PF-SES o un PB-PES: ya se ha descrito detalladamente el PF-SES en otras

publicaciones^{6,11}. El ensayo ISAR-TEST utilizó una estructura de soporte Yukon de primera generación, mientras que el LIPSIA Yukon usó la plataforma de segunda generación (Yukon Choice). Aunque hubo diferencias triviales en el espesor del filamento (115 μm en la primera generación y 87 μm en la segunda), la cantidad total de fármaco utilizada para el proceso de recubrimiento se mantuvo uniforme (el 2% de solución de rapamicina). Dicha concentración de rapamicina ha mostrado la mayor eficacia contra la reestenosis en hallazgos anteriores⁶. Las dos plataformas de PB-PES utilizadas en los dos ensayos (Taxus Express 2 en ISAR-TEST y Taxus Liberté en LIPSIA Yukon) se han demostrado equivalentes en varias ocasiones¹². Para el propósito de estos ensayos, los PF-SES tenían diámetros de 2,0-3,5 mm y longitudes de 8-25 mm; los PB-PES, diámetros de 2,25-3,50 mm y longitudes de 8-32 mm. El tratamiento periprocedimiento estándar consistió en ácido acetilsalicílico y heparina no fraccionada (100 UI/kg), además de la administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, si estaba clínicamente indicada. Se administró una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel antes de la intervención. Se administraron otros fármacos cardioactivos a criterio del médico responsable. Después del alta, los pacientes recibieron tratamiento de antiagregación doble durante un mínimo de 6 meses y hasta 12 meses. La terapia con ácido acetilsalicílico se prescribió de por vida.

Seguimiento y gestión de datos

A todos los pacientes se les pidió realizar seguimiento con angiografía coronaria transcurridos entre 6 y 9 meses desde la aleatorización, o antes si sufrieran angina de pecho. El análisis coronario cuantitativo de las angiografías al inicio del estudio, tras el implante y durante el seguimiento (v. [material adicional](#) para más detalles) lo realizó personal especializado sin conocimiento del tratamiento asignado. Se recogieron los datos clínicos pertinentes, se verificaron con la documentación de origen y se introdujeron en una base de datos informática. Los eventos adversos se adjudicaron mediante comités establecidos para este propósito y enmascarados respecto al proceso de aleatorización de pacientes^{9,10}.

Para el presente análisis, los datos de todos los pacientes incluidos en las publicaciones originales se combinaron en una base de datos diseñada específicamente para este estudio. Los datos individuales se transfirieron sin identificación del paciente al centro de investigación ISAR (Deutsches Herzzentrum; Múnich, Alemania). Se verificó el conjunto de datos final en cuanto a integridad y coherencia y se comparó los resultados con las publicaciones originales. Los datos se gestionaron según el principio de intención de tratar.

Definiciones de los criterios de valoración

En las publicaciones originales, tanto en el ensayo ISAR-TEST como en el LIPSIA Yukon se determinó que el tamaño de la muestra era adecuado para estudiar la no inferioridad angiográfica de los PF-SES respecto a los PB-PES. Para los fines del presente análisis, el objetivo de valoración angiográfico (primario) fue la pérdida luminal tardía (PLT) en el *stent* entre los 6 y los 9 meses, determinada mediante examen invasivo. Los objetivos de valoración clínicos (secundarios) fueron: muerte o IM, muerte cardíaca o IM y revascularización de la lesión tratada e IM. Las definiciones por protocolo se adoptaron según el seguimiento más largo disponible ([tabla 2 del material adicional](#)). ISAR-TEST publicó la incidencia de trombosis del *stent* (TS) confirmada (mediante angiografía), mientras que LIPSIA Yukon publicó tanto la TS confirmada como la probable. Para facilitar un mayor grado de

especificidad¹³, en nuestro análisis combinado sólo se consideraron las TS confirmadas¹⁴.

Análisis estadístico

Se combinaron las bases de datos de pacientes (*patient-level data*) de ambos ensayos. La combinación de datos se consideró factible porque los criterios de inclusión y exclusión y la definición de los objetivos de valoración eran comparables en ambos ensayos. Además, los grupos de tratamiento en los ensayos originales estaban perfectamente equilibrados, de acuerdo con la asignación aleatoria de los tratamientos^{9,10}.

Los datos de las variables categóricas se expresan como recuentos y porcentajes y se compararon mediante la prueba de χ^2 o la exacta de Fisher, donde los valores esperados de las celdas eran < 5 . Los datos de variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar y se compararon mediante la prueba de la *t* de Student, cuando los datos presentaban una distribución normal, o la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon.

Se utilizó el método de Mantel-Cox para estratificar el ensayo y ayudar con el análisis de los criterios de valoración clínicos. Los resultados se agruparon de acuerdo con el método de DerSimonian y Laird para efectos aleatorios¹⁵. No se pudo evaluar los efectos del tratamiento en los ensayos en que no se había observado el evento de interés en ninguno de los grupos de tratamiento. En los ensayos en que sólo uno de los grupos de tratamiento no presentaba eventos de interés, la aproximación de la estimación del efecto del tratamiento y su error estándar se realizó a partir de tablas de contingencia 2×2 , después de añadir 0,5 a cada celda. Se censuraron los datos de pacientes que no habían presentado el evento de interés en la última visita de seguimiento. El riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) se utilizaron como estadístico de resumen. La heterogeneidad en los estudios se comprobó mediante el índice I^2 . Esta prueba describe el porcentaje de variaciones totales en un ensayo que surgen debido a la heterogeneidad en vez de al azar. Como guía, los valores de $I^2 < 25\%$ indican heterogeneidad baja; en 25-50% indican heterogeneidad moderada, y valores $> 50\%$ indican que la heterogeneidad es elevada¹⁶. Debido al reducido número de ensayos incluidos, no se consideró el sesgo de publicación. Un análisis exploratorio evaluó los criterios de valoración angiográficos y clínicos en los subgrupos de interés. Los subgrupos se expresan como variables dicotómicas. En cada subgrupo, la primera variable sirvió de referencia para los cálculos. En concreto, el grado de PLT, así como el RR y su IC95% de muerte o IM, muerte cardíaca o IM, revascularización de la lesión e IM se evaluaron según el sexo, la edad (por debajo/por encima del valor de la mediana), la existencia de diabetes mellitus, el tratamiento con insulina, presentación inestable y tamaño del vaso (por debajo/por encima del valor medio). Además, se exploró la posible interacción entre el efecto del tratamiento (recibir un PF-SES o un PB-PES) y la pertenencia o no a cada subgrupo mediante un modelo de regresión lineal para la PLT en el *stent*, y el método de Mantel-Cox para otros criterios de valoración. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar.

En los pacientes del ensayo ISAR-TEST que presentaban lesiones múltiples, se incluyó en el análisis sólo la primera lesión tratada. Aunque este método puede introducir un sesgo, se aplicó para reducir la dependencia entre lesiones del riesgo de reestenosis en los pacientes sometidos a implante de *stents* coronarios en varias lesiones¹⁷. En el ensayo LIPSIA Yukon, se adoptó una ligera modificación del análisis por intención de tratar para los datos angiográficos: sólo se incluyó en el análisis a los pacientes que recibieron al menos un *stent* del estudio en la lesión que tratar.

Este análisis combinado de los ensayos ISAR-TEST y LIPSIA Yukon se realizó *post-hoc*. Además, puesto que en el momento de la

asignación aleatoria en cada ensayo no había estratificación, la utilidad de los resultados de los análisis de subgrupos se limita a la generación de hipótesis.

Todas las pruebas fueron bilaterales y un valor de $p < 0,05$ indicaba significación. Los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico Stata 10.0 (STATA Corp.; College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

En el ensayo ISAR-TEST, tras la asignación aleatoria en dos centros participantes, 225 pacientes recibieron PF-SES y otros 225, PB-PES⁹. En el ensayo LIPSIA Yukon¹⁰, tres centros asignaron aleatoriamente a 120 pacientes a recibir PF-SES y a otros 120 a PB-PES. No se pudo incluir en el análisis a 4 de los pacientes inscritos en el ensayo LIPSIA Yukon (2 retiraron su consentimiento y a otros 2 se los había aleatorizado dos veces). Por lo tanto, y para el presente estudio, se incluyó a un total de 686 pacientes (99,4%) de los 690 originalmente asignados al azar en el análisis (PF-SES, $n = 345$ frente a PB-PES, $n = 341$) (fig., material suplementario). El número total de lesiones tratadas fue de 751 (PF-SES, $n = 383$ frente a PB-PES, $n = 368$).

Las características clínicas al inicio del estudio estaban bien equiparadas entre los grupos (tabla 1). Se observó una elevada prevalencia de diabetes mellitus en la población combinada (el 55,9% para PF-SES y el 51,0% para PB-PES; $p = 0,19$) y la proporción de pacientes tratados con insulina fue mayor entre los pacientes aleatorizados a PF-SES que entre los PB-PES (el 25,5 frente al 18,4%; $p = 0,02$).

Los datos angiográficos se aparearon adecuadamente entre los grupos de tratamiento (tabla 2); sólo hubo pequeñas diferencias respecto a la razón *stents*/lesiones ($1,1 \pm 0,3$ frente a $1,0 \pm 0,2$; $p = 0,003$) y la longitud media del *stent* ($20,03 \pm 7,74$ mm los PF-SES frente a $21,24 \pm 7,91$ mm los PB-PES; $p = 0,01$). Estas discrepancias se debieron a diferencias en las dimensiones de los *stents* disponibles en

Tabla 1

Análisis combinado de los ensayos clínicos ISAR-TEST y LIPSIA Yukon. Características clínicas

	PF-SES	PB-PES	p
<i>Pacientes</i>	345 (50,3)	341 (49,7)	—
<i>Edad (años)</i>	66,8 \pm 10,1	66,8 \pm 9,8	0,99
<i>Mujeres</i>	93 (26,9)	85 (24,9)	0,84
<i>Hipertensión</i>	267 (77,3)	260 (76,2)	0,36
<i>Dislipemia</i>	262 (75,9)	254 (74,4)	0,65
<i>Diabetes mellitus</i>	193 (55,9)	174 (51,0)	0,19
Tratados con insulina	88 (25,5)	63 (18,4)	0,02
<i>Tabaquismo</i>	71 (20,5)	70 (20,5)	0,98
<i>IM previo</i>	98 (28,4)	97 (28,4)	0,63
<i>ICP previa</i>	147 (42,6)	137 (40,1)	0,51
<i>CABG previa</i>	37 (10,7)	31 (9,0)	0,41
<i>Presentación clínica</i>			
Angina inestable	122 (35,3)	127 (37,2)	0,60
EAC estable	223 (64,7)	214 (62,8)	
FEVI (%) [†]	55,1 \pm 13,6	55,9 \pm 12,7	0,46

CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; EAC: enfermedad de la arteria coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; PB-PES: *stents* liberadores de paclitaxel con polímero; PF-SES: *stents* liberadores de rapamicina sin polímero. Los datos se expresan como n (%) o media \pm desviación estándar. Se consideró significativo $p < 0,05$.

† Datos disponibles de 605 pacientes (88,1%). La mediana de seguimiento fue de 20,4 meses.

los ensayos; consideramos poco probable que tengan importancia clínica. Es de señalar que se trató una gran proporción de lesiones complejas (B2/C): el 62,1% en el grupo de PF-SES frente al 67,1% en el de PB-PES ($p = 0,15$).

Población general

De los 686 pacientes sometidos a implante de PF-SES o PB-PES, 552 (80,4%) regresaron para someterse a angiografía de seguimiento. De los que no regresaron, 24 pacientes habían fallecido (13 [19,4%] en el grupo PF-SES y 11 [16,4%] en el de PB-PES; $p = 0,94$). Así pues, se midió un total de 606 lesiones (80,6%).

En cuanto a la PLT en el *stent*, no hubo diferencias significativas entre los grupos de PF-SES y PB-PES ($0,53 \pm 0,59$ frente a $0,46 \pm 0,57$ mm; $p = 0,15$) (fig. 1). Otros elementos de la evaluación angiográfica se enumeran en la tabla 3. Llama la atención que la reestenosis binaria intrasegmentaria sea similar en los grupos de PF-SES y PB-PES (el 18,5 frente al 17,6%; $p = 0,80$).

El seguimiento clínico se completó en todos los pacientes (mediana, 34,8 meses). No se observaron diferencias significativas en los resultados de PF-SES frente a PB-PES con respecto a muerte o IM (el 12,4 frente al 12,6%; RR = 1,17; IC95%, 0,49-2,80; $p = 0,71$), muerte cardiaca o IM (el 10,7 frente al 9,0%; RR = 1,17; IC95%, 0,72-1,89; $p = 0,50$), revascularización de la lesión tratada (el 13,6 frente al 13,7%; RR = 0,98; IC95%, 0,65-1,47; $p = 0,93$) e IM (el 5,7 frente al 3,2%; RR = 1,79; IC95%, 0,85-3,76; $p = 0,12$). No

Tabla 2

Análisis combinado de los ensayos de ISAR-TEST y LIPSIA Yukon. Características angiográficas y de procedimiento

	PF-SES	PB-PES	p
<i>Lesiones</i>	383 (50,9)	368 (49,1)	—
<i>Vaso que hay que tratar</i>			
ADA	146 (38,1)	147 (36,9)	
Cx	131 (34,3)	110 (30,8)	0,43
ACD	106 (27,6)	111 (32,3)	
<i>Número de lesiones</i>			
≤ 2	309 (80,7)	315 (85,5)	
> 2 lesiones	74 (19,3)	53 (14,5)	0,07
<i>Enfermedad arterial coronaria</i>			
≤ 2 vasos	224 (58,5)	217 (58,9)	
> 2 vasos	159 (41,5)	151 (41,1)	0,89
<i>Oclusión crónica total</i>	10 (2,6)	6 (1,6)	0,35
<i>Lesión tipo B2/C</i>	238 (62,1)	247 (67,1)	0,15
<i>Longitud de la lesión (mm)</i>	12,9 \pm 5,5	13,1 \pm 6,8	0,71
<i>DVR pre-ICP (mm)</i>	2,77 \pm 0,50	2,80 \pm 0,52	0,39
<i>DLM pre-ICP (mm)</i>	0,96 \pm 0,44	0,95 \pm 0,45	0,69
<i>Estenosis pre-ICP (%)</i>	65,1 \pm 15,0	65,7 \pm 15,3	0,57
<i>Diámetro del balón (mm)</i>	3,04 \pm 0,41	3,03 \pm 0,42	0,77
<i>Stents/lesión (n)</i>	1,1 \pm 0,3	1,0 \pm 0,2	0,003
<i>Longitud del stent (mm)</i>	20,03 \pm 7,74	21,24 \pm 7,91	0,01
<i>DLM en el stent post-ICP (mm)</i>	2,52 \pm 0,45	2,57 \pm 0,44	0,15
<i>DLM intrasegmentaria post-ICP (mm)</i>	2,24 \pm 0,49	2,17 \pm 0,52	0,13
<i>Estenosis en el stent post-ICP (%)</i>	11,0 \pm 11,5	10,3 \pm 10,5	0,39

ACD: arteria coronaria derecha; ADA: arteria coronaria descendente anterior izquierda; Cx: arteria circunfleja izquierda; DLM: diámetro luminal mínimo; DVR: diámetro del vaso de referencia; ICP: intervención coronaria percutánea; PB-PES: *stents* liberadores de paclitaxel con polímero; PF-SES: *stents* liberadores de rapamicina sin polímero.

Los datos expresan n (%) o media \pm desviación estándar. Se consideró significativo $p < 0,05$.

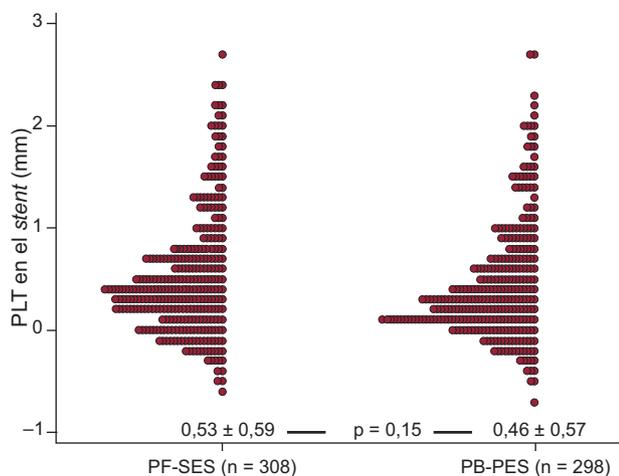


Figura 1. Distribución de la pérdida luminal tardía en el *stent* (diagrama de puntos) en el seguimiento angiográfico de los dos grupos de estudio. PB-PES: *stents* liberadores de paclitaxel con polímero; PF-SES: *stents* liberadores de rapamicina sin polímero; PLT: pérdida luminal tardía. Los datos acumulados se presentan como media ± desviación estándar y se compararon con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

hubo heterogeneidad significativa entre los estudios (fig. 2). Se observó TS confirmada en 4 pacientes del ensayo ISAR-TEST (el 0,2% [1] en el grupo PF-SES frente al 0,8% [3] en el PB-PES; p = 0,37). No se informó de ninguna TS confirmada entre los pacientes incluidos en el ensayo LIPSIA Yukon.

Análisis de subgrupos

Con fines de exploración, se utilizaron los métodos de regresión lineal y Mantel-Cox para evaluar si la PLT en el *stent* y los resultados clínicos asociados a los PF-SES frente a los PB-PES concordaban

Tabla 3

Análisis combinado de los ensayos ISAR-TEST y LIPSIA Yukon. Otros elementos de la evaluación angiográfica

	PF-SES	PB-PES	p
Lesiones*	308 (50,9)	298 (49,1)	-
DLM en el <i>stent</i> (mm)	2,00 ± 0,69	2,10 ± 0,70	0,08
DLM intrasegmentario (mm)	1,85 ± 0,66	1,93 ± 0,68	0,15
Estenosis en el <i>stent</i> (%)	29,2 ± 21,5	27,8 ± 19,6	0,42
Estenosis intrasegmentaria (%)	34,8 ± 19,5	33,8 ± 18,9	0,50
PLT intrasegmentaria (mm)	0,33 ± 0,57	0,25 ± 0,57	0,12
Reestenosis intrasegmentaria	53 (18,5)	49 (17,6)	0,80

DLM: diámetro luminal mínimo; PB-PES: *stents* liberadores de paclitaxel con polímero; PF-SES: *stents* liberadores de rapamicina sin polímero; PLT: pérdida luminal tardía.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar. Se consideró significativo p < 0,05.

* El análisis incluye 606 de las 751 lesiones (80,6%) inscritas en los estudios originales.

dentro de los diferentes subgrupos (tablas 4 y 5). Es de señalar que en el grupo de PF-SES el mayor grado de PLT en el *stent* se observó en pacientes con diabetes mellitus tratados con insulina (0,58 ± 0,57 mm), mientras que en el de PB-PES el mayor grado de PLT en el *stent* se observó en los pacientes con microangiopatía (0,51 ± 0,61 mm). No hubo interacción entre el efecto del tratamiento (PF-SES frente a PB-PES) y la pertenencia a cualquiera de los subgrupos de interés.

DISCUSIÓN

Este es el primer análisis combinado de datos de pacientes procedentes de dos ensayos controlados, aleatorizados y multicéntricos que estudia la revascularización coronaria con PF-SES y PB-PES. Los principales hallazgos son: a) el tratamiento con PF-SES,

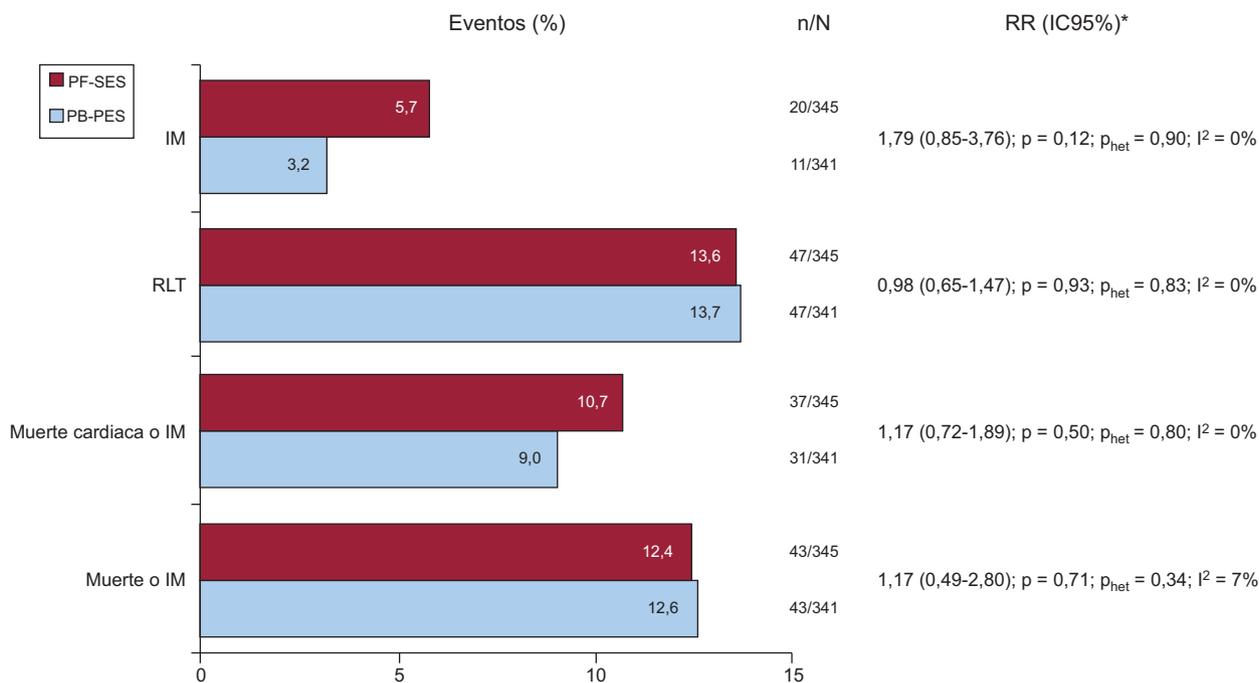


Figura 2. Eventos adversos en el seguimiento clínico de los dos grupos de estudio.

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio; n: eventos; N: total pacientes; PB-PES: *stents* liberadores de paclitaxel con polímero; PF-SES: *stents* liberadores de rapamicina sin polímero; p_{het}: p para la heterogeneidad; RLT: revascularización de la lesión tratada; RR: riesgo relativo. Los datos se presentan como porcentajes (gráficos de barras), n/N y RR (IC95%) según Mantel-Cox (método de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird). * Se proporcionan los valores para el índice I² y p_{het}.

Tabla 4

Análisis combinado de los ensayos ISAR-TEST y LIPSIA Yukon. Criterios de valoración angiográficos según el análisis de subgrupos

Subgrupos	Lesiones* (n = 606)		PLT en el <i>stent</i> (mm)		p	P _{int}
	PF-SES	PB-PES	PF-SES	PF-PES		
Varones	227	238	0,53 ± 0,60	0,46 ± 0,58	0,21	0,57
Mujeres	81	60	0,52 ± 0,57	0,45 ± 0,55	0,47	
Edad ≤ 67 años	142	149	0,49 ± 0,61	0,43 ± 0,57	0,42	0,30
Edad > 67 años	166	149	0,56 ± 0,58	0,48 ± 0,58	0,25	
Con diabetes mellitus	164	146	0,52 ± 0,60	0,44 ± 0,58	0,07	0,18
Sin diabetes mellitus	144	152	0,46 ± 0,59	0,49 ± 0,57	0,75	
Diabéticos tratados con insulina	74	48	0,58 ± 0,57	0,50 ± 0,66	0,25	0,16
Diabéticos no tratados con insulina	90	98	0,49 ± 0,60	0,40 ± 0,53	0,08	
Angina inestable	108	111	0,42 ± 0,56	0,41 ± 0,54	0,82	0,38
EAC estable	200	187	0,48 ± 0,61	0,49 ± 0,59	0,13	
DVR ≤ 2,82 mm	176	166	0,55 ± 0,61	0,51 ± 0,61	0,52	0,16
DVR > 2,82 mm	132	132	0,50 ± 0,58	0,40 ± 0,52	0,14	

DVR: diámetro del vaso de referencia; EAC: enfermedad de las arterias coronarias; PB-PES: *stents* liberadores de paclitaxel con polímero; PF-SES: *stents* liberadores de rapamicina sin polímero; P_{int}: p de la interacción (modelo de regresión lineal con término de interacción); PLT: pérdida luminal tardía.

Por edad y subgrupos de DVR, se utilizaron los valores medios para definir los puntos de corte. Se consideró significativo p < 0,05.

Los datos expresan n o media ± desviación estándar.

* El análisis incluye 606 de las 751 lesiones (80,6%) inscritas en los estudios originales.

comparado con PB-PES, condujo a un grado de PLT similar en las angiografías de seguimiento realizadas transcurridos 6-9 meses; b) el tratamiento con PF-SES, comparado con PB-PES, condujo a riesgos similares en cuanto a eventos clínicos en el seguimiento a largo plazo; c) en el subgrupo generador de hipótesis no se observó ninguna variación en los efectos del tratamiento de los criterios de valoración clínicos y angiográficos de los subgrupos (sexo, edad, diabetes mellitus, tratamiento con insulina, presentación clínica y tamaño de los vasos), y d) de manera constante, no se observó interacción alguna entre el efecto del tratamiento y la pertenencia a cualquiera de los subgrupos.

Los estudios en animales han documentado inflamación continua de la pared vascular durante > 12 meses después del implante del SFA con polímero permanente¹⁸. Se considera que esta inflamación es causa de un amplio espectro de síndromes clínicos, entre ellos reacciones de hipersensibilidad sistémica¹⁹,

mala aposición tardía y TS tardía²⁰. Además, este proceso crónico podría ser causa de la proliferación neointimal y del fenómeno de recuperación tardía asociado a los SFA con polímero²¹. Tanto los SFA sin polímero como los polímeros biodegradables son estrategias alternativas a los SFA con polímero: una vez completada la elución del fármaco, la ausencia de polímero sobre el *strut* del *stent* podría ayudar a impedir la aparición una reacción adversa a este⁵.

El ensayo ISAR-TEST documentó una eficacia angiográfica y clínica no inferior de los PF-SES frente a los PB-PES a los 9 meses de seguimiento. Más recientemente, también se ha informado de eficacia y seguridad similares a los 5 años de seguimiento²². Estos resultados son compatibles con hallazgos anteriores que indicaban que la eficacia contra la reestenosis se conserva en los PF-SES respecto a los PB-PES, independientemente del fármaco eluido (rapamicina o paclitaxel)²³. Los datos angiográficos a los 2 años

Tabla 5

Análisis combinado de los ensayos clínicos ISAR-TEST y LIPSIA Yukon. Riesgo relativo de muerte o infarto de miocardio, muerte cardíaca o infarto de miocardio, revascularización de la lesión tratada e infarto de miocardio en los diferentes subgrupos

Subgrupos	Pacientes		Muerte o IM, RR (IC95%)	p	Muerte cardíaca o IM, RR (IC95%)	p	RLT, RR (IC95%)	p	IM, RR (IC95%)	p
	PF-SES	PB-PES								
Varones	252	256	0,92 (0,54-1,58)	0,046	1,19 (0,65-2,17)	0,76	1,16 (0,71-1,89)	0,78	1,83 (0,77-4,36)	0,17
Mujeres	93	85	0,66 (0,27-1,61)		0,81 (0,28-2,34)		0,63 (0,29-1,35)		1,28 (0,21-7,80)	
Edad ≤ 67 años	162	165	1,41 (0,43-4,61)	0,77	1,52 (0,70-3,29)	0,56	1,04 (0,59-1,85)	0,93	1,30 (0,48-3,49)	0,23
Edad > 67 años	183	176	0,85 (0,49-1,46)		0,96 (0,51-1,78)		0,90 (0,45-1,79)		2,16 (0,65-7,16)	
Con diabetes mellitus	193	174	1,08 (0,32-3,61)	0,90	1,06 (0,53-2,08)	0,75	0,86 (0,50-1,49)	0,56	3,81 (0,81-17,79)	0,25
Sin diabetes mellitus	152	167	0,99 (0,54-1,81)		1,23 (0,63-2,41)		1,10 (0,60-2,01)		1,34 (0,55-3,24)	
Diabéticos tratados con insulina	88	63	0,66 (0,28-1,54)	0,09	0,71 (0,26-1,89)	0,23	1,42 (0,29-6,90)	0,69	2,22 (0,19-8,23)	0,49
Diabéticos no tratados con insulina	105	111	0,39 (0,12-1,24)		0,47 (0,12-1,82)		1,11 (0,35-3,46)		1,32 (0,39-6,54)	
Angina inestable	122	127	0,92 (0,47-1,78)	0,99	1,20 (0,57-2,53)	0,52	1,03 (0,62-1,71)	0,91	2,79 (0,73-10,66)	0,18
EAC estable	223	214	1,14 (0,48-2,69)		1,15 (0,61-2,16)		0,88 (0,43-1,81)		1,31 (0,52-3,28)	
DVR ≤ 2,82 mm	198	192	1,04 (0,61-1,76)	0,89	1,24 (0,69-2,22)	0,51	0,88 (0,52-1,47)	0,91	1,50 (0,61-3,70)	0,21
DVR > 2,82 mm	147	149	1,01 (0,32-3,14)		1,01 (0,32-3,14)		1,16 (0,59-2,29)		1,95 (0,47-8,09)	

DVR: diámetro del vaso de referencia; EAC: enfermedad de las arterias coronarias; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio; PB-PES: *stents* liberadores de paclitaxel con polímero; PF-SES: *stents* liberadores de rapamicina sin polímero; RLT: revascularización de la lesión; RR: riesgo relativo.

RR e IC95% se utilizaron como estadísticos de resumen; los valores de p para la interacción entre los efectos del tratamiento (PF-SES frente a PB-PES) y los subgrupos se obtuvieron mediante un modelo de Mantel-Cox. Para los subgrupos por edad y DVR, los valores medios se utilizaron para definir los puntos de corte. Los subgrupos se expresaron como variables dicotómicas. En cada subgrupo, la primera variable es la referencia para los cálculos. Se consideró significativo p < 0,05.

procedentes de los ensayos ISAR-TEST 2²⁴ e ISAR-TEST 3²⁵ mostraron reestenosis persistente, significativa y progresiva en los vasos tratados con *stents* con polímero, mientras que en las plataformas sin polímero no se observó reestenosis entre los 6 meses y los 2 años. Sin embargo, otras observaciones ponen en duda la eficacia de las plataformas sin polímero; este es el caso de los PF-SES en personas diabéticas. La diabetes mellitus puede erosionar las ventajas antiproliferativas de los *stents* liberadores de rapamicina frente a los PB-PES^{26,27}. En el ensayo LIPSIA Yukon, que sólo incluyó a pacientes con diabetes mellitus, los PF-SES fueron inferiores a los PB-PES en cuanto a rendimiento angiográfico, si bien no se observaron consecuencias clínicas¹⁰. Por el contrario, un estudio aleatorizado reciente observó mejor eficacia contra la reestenosis en una plataforma sin polímero que eluía rapamicina que con los PB-PES²⁸. Lo más importante es que esta superioridad también se confirmó en pacientes con diabetes mellitus.

El presente estudio incluye la mayor población aleatorizada a tratamiento con PF-SES o PB-PES que se haya analizado hasta el momento. En la evaluación angiográfica y el seguimiento clínico de casi 3 años, ambos sistemas de *stent* mostraron similar eficacia contra la reestenosis. En comparación con los ensayos originales^{9,10}, en nuestro análisis se ha considerado un periodo de seguimiento superior en una población con mayor riesgo de reestenosis, lo que es fundamental para cuestionar la eficacia contra la reestenosis de los distintos sistemas de SFA²⁹. Además, a pesar de su naturaleza exploratoria, un objetivo de los análisis de subgrupos fue investigar más a fondo el rendimiento angiográfico y clínico de los PF-SES en comparación con los PB-PES en subgrupos de pacientes complicados, tales como las personas mayores, con diabetes mellitus o con una presentación inestable o microangiopatía.

Los hallazgos angiográficos de nuestro estudio requieren un cuidadoso examen. La proporción relativamente elevada de lesiones complejas y de pacientes de alto riesgo puede haber conducido a un mayor grado de PLT que en otros estudios^{28,30}. En concreto, en los pacientes que recibieron PF-SES, el grado de PLT en el *stent* observado en diabéticos, especialmente en los que requieren insulina, podría resultar preocupante. Por un lado, una característica de los análogos de la insulina es que reducen la eficacia antiproliferativa de los fármacos de la familia *limus*²⁶. Por otro, queda por establecer si la falta de diferencias significativas entre los PF-SES y los PB-PES en nuestro análisis se debió al tamaño de la muestra o al uso de los PB-PES como comparador (débil). Sin embargo, en ensayos recientes se ha observado una eficacia superior o comparable de los *stents* sin polímero y formulaciones de rapamicina muy lipófilas, frente a los PB-PES²⁸ y los SFA de segunda generación³¹, respectivamente.

El riesgo de eventos clínicos adversos observado tras el implante de PF-SES y PB-PES fue similar. Es importante destacar que el riesgo notificado de revascularización de la lesión tratada refleja los resultados de estudios anteriores con un seguimiento comparable²⁵. En ese sentido, aunque el curso temporal de la supresión neointimal es dinámico y varía entre los distintos SFA en virtud de la cinética de liberación de fármaco dependiente del polímero, las interacciones entre los factores que afectan al rendimiento del *stent* a largo plazo no se pueden resolver en seguimientos angiográficos a corto plazo. Esto podría explicar por qué los diferentes grados de PLT con PF-SES frente a PB-PES no se traducen en diferencias clínicas en los seguimientos a largo plazo.

Para los fines de este estudio, sólo se consideró la TS confirmada. De acuerdo con informes anteriores, este análisis combinado reveló una incidencia muy baja de TS confirmada entre los pacientes asignados a los grupos de PF-SES y PB-PES. Aunque este estudio no se diseñó para investigar la ocurrencia de un evento tan raro y la hipótesis de que los SFA sin polímero podrían presentar

menos trombogenicidad sigue sin demostrarse³², la reducida tasa de TS observada puede resultar tranquilizadora.

En el presente estudio, se evaluaron los resultados principales en la población del estudio en su conjunto y en determinados subgrupos. Aunque no hubo indicios de modificaciones en el efecto del tratamiento en ninguno de los subgrupos de interés especial, este análisis tenía un carácter exploratorio y se basa en una muestra de tamaño insuficiente para establecer conclusiones definitivas. Se necesita más investigación para arrojar luz sobre las posibles diferencias en la eficacia entre los PF-SES y los PB-PES en subgrupos específicos.

Limitaciones del estudio

Este análisis combinado presenta algunas limitaciones. En primer lugar, los ensayos clínicos ISAR-TEST y LIPSIA Yukon evaluaron la no inferioridad de la eficacia angiográfica de los PF-SES respecto a los PB-PES. Por lo tanto, todos los resultados actuales deben considerarse como *post-hoc* y exploratorios. Además, el presente estudio tiene poco poder estadístico a la hora de evaluar adecuadamente efectos adversos relativamente poco frecuentes, como muerte, IM y TS. En segundo lugar, se comparó los PF-SES con los PB-PES. Los PB-PES son los dispositivos de primera generación implantados con más frecuencia y se los consideraba un comparador adecuado en la fecha en que se iniciaron los ensayos ISAR-TEST y LIPSIA Yukon. Sin embargo, el PB-PES ya no está disponible en la mayoría de los países, lo que puede limitar la relevancia clínica de los análisis actuales, aunque estudios recientes siguen utilizándolo para el grupo de control^{28,30}. Por otra parte, las investigaciones de PB-PES con seguimiento a largo plazo y en subgrupos de pacientes de alto riesgo (pacientes diabéticos) tienen cierto interés, ya que en estos subgrupos la eficacia de los SFA de la familia *limus* sigue siendo una cuestión controvertida^{26,27}. En tercer lugar, no se realizó un seguimiento angiográfico a largo plazo, que podría haber sido útil para determinar el curso temporal de la regeneración endotelial y la relación entre los resultados angiográficos y clínicos. Por otra parte, es necesario admitir que los datos de las evaluaciones angiográficas realizadas entre los 6 y los 9 meses se basan en observaciones incompletas procedentes del 80,4% de los pacientes de la cohorte total. No obstante, los datos sobre la PLT parecen concordar con los datos de revascularización de lesiones tratadas disponibles para toda la cohorte. En cuarto lugar, un seguimiento a muy largo plazo habría sido de cierto interés para arrojar más luz sobre los últimos sucesos relacionados con los recubrimientos de polímero. Por último, aunque la población inscrita podría percibirse como de alto riesgo, es el resultado de dos ensayos aleatorizados en los que se aplicaron criterios de inclusión y exclusión bastante estrictos.

CONCLUSIONES

Este análisis combinado indica que los PF-SES, comparados con los PB-PES, pueden conducir a un grado similar de PLT en las evaluaciones angiográficas y suponen similar riesgo de muerte, revascularización de la lesión e IM.

CONFLICTO DE INTERESES

Los profesores titulares Kastrati y Schömig son propietarios de una patente para una superficie microporosa de *stent*. El Dr. Desch y el profesor titular Thiele recibieron una subvención sin restricciones de Translumina GmbH (Hechingen, Alemania). El resto de los autores declara no tener conflictos de intereses.

MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.11.017>.

BIBLIOGRAFÍA

- Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:937-48.
- Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1897-907.
- Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56 Suppl 10:S1-42.
- Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation*. 2005;111:2257-73.
- Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. *Minerva Cardioangiol*. 2009;57:567-84.
- Hausleiter J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Mehilli J, Schratzenstaller T, et al. Prevention of restenosis by a novel drug-eluting stent system with a dose-adjustable, polymer-free, on-site stent coating. *Eur Heart J*. 2005;26:1475-81.
- Schulz S, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A. ISAR—a story of trials with impact on practice. *Circ J*. 2010;74:1771-8.
- Rueff J, Storger H, Schwarz F, Haase J. Increased restenosis rates 12 months after coronary implantation of the sirolimus-eluting YUKON-choice stent compared to the paclitaxel-eluting TAXUS stent. *Clin Cardiol*. 2010;33:E33-8.
- Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Hausleiter J, Jaschke B, et al. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation*. 2006;113:273-9.
- Desch S, Schloma D, Mobius-Winkler S, Erbs S, Gielen S, Linke A, et al. Randomized comparison of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with diabetes mellitus: the LIPSA Yukon trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:452-9.
- Wessely R, Hausleiter J, Michaelis C, Jaschke B, Vogeser M, Milz S, et al. Inhibition of neointima formation by a novel drug-eluting stent system that allows for dose-adjustable, multiple, and on-site stent coating. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:748-53.
- Turco MA, Ormiston JA, Popma JJ, Mandinov L, O'Shaughnessy CD, Mann T, et al. Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS Liberté stent in de novo lesions: the pivotal TAXUS ATLAS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1676-83.
- Cutlip DE, Nakazawa G, Krucoff MW, Vorpahl M, Mehran R, Finn AV, et al. Autopsy validation study of the academic research consortium stent thrombosis definition. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:554-9.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115:2344-51.
- Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1030-9.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-60.
- Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schühlen H, Wilhelm M, Dirschinger J. Interlesion dependence of the risk for restenosis in patients with coronary stent placement in multiple lesions. *Circulation*. 1998;97:2396-401.
- Finn AV, Kolodgie FD, Harenek J, Guerrero LJ, Acampado E, Tefera K, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2005;112:270-8.
- Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:175-81.
- Cook S, Ladich E, Nakazawa G, Eshtehardi P, Neidhart M, Vogel R, et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation*. 2009;120:391-9.
- Collet CA, Costa JR, Abizaid A, Chamie D, Staico R, Costa R, et al. Assessing the temporal course of neointimal hyperplasia formation after different generations of drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:1067-74.
- King L, Byrne RA, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A, Pache J. Five-year clinical outcomes of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a permanent polymer paclitaxel-eluting stent: final results of the intracoronary stenting and angiographic restenosis-test equivalence between two drug-eluting stents (ISAR-TEST) trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81:E23-8.
- Byrne RA, Iijima R, Mehilli J, Piniček S, Bruskina O, Schomig A, et al. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:291-9.
- Byrne RA, Kastrati A, Tiroch K, Schulz S, Pache J, Piniček S, et al. 2-year clinical and angiographic outcomes from a randomized trial of polymer-free dual drug-eluting stents versus polymer-based cypher and endeavor [corrected] drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2536-43.
- Byrne RA, Kufner S, Tiroch K, Massberg S, Laugwitz KL, Birkmeier A, et al. Randomised trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis: 2-year follow-up results. *Heart*. 2009;95:1489-94.
- Kastrati A, Massberg S, Ndrepepa G. Is diabetes the Achilles' heel of limus-eluting stents? *Circulation*. 2011;124:869-72.
- Stone GW, Kedhi E, Kereiakes DJ, Parise H, Fahy M, Serruys PW, et al. Differential clinical responses to everolimus-eluting and paclitaxel-eluting coronary stents in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2011;124:893-900.
- Carrie D, Berland J, Verheye S, Hauptmann KE, Vrolix M, Violini R, et al. A multicenter randomized trial comparing amphilimus- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1371-6.
- Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Pache J, Dotzer F, et al. Impact of lesion complexity on the capacity of a trial to detect differences in stent performance: results from the ISAR-STEREO trial. *Am Heart J*. 2003;146:882-6.
- Grube E. Comparison of polymer-free BioFreedom™ stents with durable polymer Taxus Liberté™ stents: 3-year results from the BioFreedom first-in-man trial. Transcatheter cardiovascular therapeutics congress, october 23, 2012—Miami Beach, Florida. Presentación oral disponible en: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=115069>
- Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J, et al. Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the intracoronary stenting and angiographic results: test efficacy of sirolimus- and probucol-eluting versus zotarolimus-eluting stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation*. 2011;124:624-32.
- De la Torre Hernández JM, Windecker S. Trombosis muy tardía con nuevos stents farmacocativos: ¿ha dejado de ser un asunto relevante? *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:595-8.