



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Stents biodegradables y stents con estructura bioabsorbible para enfermedad coronaria

**Biodegradable Stents and Bioresorbable Scaffold
Stents in Coronary Artery Disease**

Informe de Respuesta Rápida N°361

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Julio de 2014

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

Autores

Dra. Anastasia Secco
Dr. Ariel Bardach
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey Ares

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

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

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

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

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

Informe de Respuesta Rápida N° 361

Stents biodegradables y stents con estructura bioabsorbible para enfermedad coronaria

Fecha de realización: Agosto de 2014
ISSN 1668-2793

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

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

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dr. Alejandro Regueiro
Dra. Lucila Rey-Ares
Dra. Marina Romano
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto
Lic. Daniela Moraes Morelli
Dra. María Calderón

Para Citar este informe:

Secco A, Bardach A, Alcaraz A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Stents biodegradables y stents con estructura bioabsorbible para enfermedad coronaria***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 361, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

Stents biodegradables y stents con estructura bioabsorbible para enfermedad coronaria

Introducción

Se denomina enfermedad arterial coronaria (EAC) al estrechamiento de la luz vascular debida al depósito de placas ateroscleróticas. En la Argentina, en 2010, 30,5% de las muertes se debieron a causas cardiovasculares, siendo las isquémicas las más importantes. Ante la falla del tratamiento médico las opciones son el bypass coronario o la angioplastia transluminal percutánea, usualmente con la inserción de stents.

Los primeros stents desarrollados fueron los metálicos (SM). Posteriormente, aparecieron los stents liberadores de drogas (SLD), recubiertos de polímero duradero impregnado en drogas anti-proliferativas lo que se asoció con una reducción de la re estenosis arterial en algunos grupos de pacientes. Recientemente aparecieron los stents con polímero biodegradable (SBD, en inglés: *Biodegradable polymer stents*) y los stents con estructura bioabsorbible (SBA, en inglés: *Bioresorbable stents, bioresorbable scaffold stents*) con la ventaja potencial de presentar menor trombosis intra-stent y menor necesidad de doble antiagregación.

Tecnología

Los SBD incorporan a la plataforma de metal un polímero biodegradable impregnado con drogas anti-proliferativas. Este polímero se degrada lentamente, lo cual minimiza el riesgo asociado con la permanencia prolongada del polímero en la pared arterial, aunque la plataforma de metal permanece en el vaso. En el caso de los SBA, la plataforma es reemplazada por una que se absorbe en el tiempo.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de SBD y SBA en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Resultados

Se reportan los resultados principales.

SBD versus SLD con polímero duradero

Se incluyeron dos meta-análisis, un ECA posterior, y dos ETS.

Un meta-análisis publicado en el 2014 incluyó 20 ECAs (20.021 pacientes), con un rango de seguimiento entre cuatro meses y cinco años (la mayoría con 12 meses o menos). No se

encontraron diferencias clínicamente significativas entre ambos grupos en cuanto a mortalidad, incidencia de infarto de miocardio (IAM), revascularización de la lesión del vaso tratado ni incidencia de trombosis intra-stent.

Otro meta-análisis publicado en el mismo año, que incluyó 20 ensayos clínicos (20.005 pacientes), varios de los cuales fueron incluidos en el meta-análisis previamente descrito, no encontró diferencias significativas en mortalidad por causa cardíaca, IAM, revascularización de la lesión y del vaso tratado. La media de seguimiento fue de un año. Los SBD presentaron una reducción de aproximadamente 50% de la tasa de trombosis intra-stent (0,2% de trombosis en el caso de los SBD y 0,5% con SLD).

Ambos meta-análisis incluyeron estudios con stents de diferentes metales y con liberación de diversas drogas.

Un ECA no incluido en estas RS, publicado en el 2014 (1.123 pacientes), comparó el SBD liberador de sirolimus con el SLD liberador de everolimus, y evaluó como desenlace el éxito de la revascularización de la lesión en nueve meses de seguimiento y una medida compuesta por muerte de causa cardíaca, IAM y necesidad de nueva revascularización de la lesión. No se encontraron diferencias entre ambos grupos para dichos objetivos como así tampoco en la frecuencia de trombosis intra- stent.

Un informe de la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud, publicado en 2013, concluyó que la efectividad comparativa de los SBD con los SLD, era inconsistente.

Un informe del Comité Asesor de Políticas de Salud en Tecnología de Australia, del mismo año, informó que no existían beneficios clínicos relacionados al uso de SBD en comparación con los SLD.

SBD versus SM

Se identificaron dos estudios que compararon en forma directa SBD y SM. El principal (1.157 pacientes) aleatorizado, simple ciego, evaluó pacientes con IAM y comparó eventos cardíacos mayores como mortalidad por causa cardíaca, no encontrándose diferencias significativas en dichos eventos en forma separada, existiendo una tendencia a la disminución en la aparición de los mismos al evaluarse en forma combinada con otros puntos finales.SBA:

Una ETS del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica inglés de 2014 afirmó que no hay evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de SBA, dada la incertidumbre en la seguridad y eficacia a largo plazo.

Políticas de Cobertura

Las dos políticas de cobertura relevadas, de Estados Unidos, consideran a los SBD y SBA en etapa experimental.

Conclusiones

Existe al momento escasa evidencia comparativa directa entre SBD y SM que no muestra diferencias clínicamente relevantes en eventos cardíacos mayores, para el tratamiento de la EAC. Existe evidencia de alta calidad metodológica que no mostró diferencias clínicamente significativas

entre los SBD y SLD con polímero permanente en los pacientes que tienen indicación de SLD, en desenlaces duros como incidencia de IAM y mortalidad, en el corto plazo; siendo inconsistentes los resultados respecto al riesgo de trombosis del stent.

Por otro lado, no existe evidencia para los SBA en comparación con los SBD y SM.

Las políticas de cobertura identificadas consideran a los SBD y SBA aún en etapa experimental. Sin embargo, ambos tienen ventajas potenciales que son estudiadas en varios ECAs en curso.

ABSTRACT**Biodegradable Stents and Bioresorbable Scaffold Stents in Coronary Artery Disease****Introduction**

Coronary artery disease (CAD) is the narrowing of the vascular lumen due to atherosclerotic plaque buildup. In Argentina, 30.5% of deaths were due to cardiovascular causes in 2010, being the ischemic causes the most important ones. When medical treatment fails, coronary bypass or percutaneous transluminal angioplasty, usually with stent placement, become the options.

The first stents developed were the bare-metal stents (BMS). Later, drug-eluting stents (DES), coated with a long-lasting polymer and soaked in anti-proliferative drugs came up; these were associated with a decrease in arterial restenosis in some groups of patients. Recently, biodegradable polymer stents (BDS) and the bioresorbable scaffold stents, *bioresorbable scaffold stents (BRS)* came into scene with the potential advantage of presenting less intrastent thrombosis and a lower need for double anti-aggregation therapy.

Technology

BDSs incorporate a biodegradable polymer soaked in anti-proliferative drugs to the metal platform. This polymer slowly degrades minimizing the risk associated with prolonged permanence of the polymer on the arterial wall, even though the metal platform remains in the vessel. In the case of BRSs, the platform is replaced with one that is absorbed with time.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage related issues regarding the use of BDS and BRS in patients with coronary artery disease.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews; controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments (HTAs) and economic evaluations, clinical practice guidelines and coverage policies of other health systems, when available.

Results

The main results are reported below.

BDS versus long-lasting polymer-coated DES

Two meta-analyses, one RCT of later date and two HTAs were included.

In 2014, one meta-analysis included 20 RCTs (20,021 patients), with a follow up period ranging from four months to five years (most of them, 12 months or less). No clinically significant differences were found between both groups in terms of mortality, incidence of myocardial infarction (MI), revascularization of the treated vessel or incidence of intrastent thrombosis.

Another meta-analysis published in the same year, including 20 clinical trials (20,005 patients), many of them included in the previously described meta-analysis, did not find significant differences

in terms of mortality due to cardiac cause, AMI, revascularization of the lesion and of the treated vessel. The mean follow-up was one year. BDS showed an approximately 50% reduction in the rate of intrastent thrombosis (0.2% thrombosis in the case of BDS and 0.5% in the case of DES). Both meta-analyses included studies with stents made of different metals and eluting different drugs.

One RCT not included in these SRs, published in 2014 (1,123 patients), compared sirolimus-eluting BDS with everolimus-eluting DES, and assessed the successful outcome of the lesion revascularization during nine months of follow up and a measurement made up by death due to cardiac cause, AMI and need for a new lesion revascularization. No differences between both groups were found for these goals or in the frequency of intrastent thrombosis.

A report from the Canadian Agency for Drugs and Health Technologies, published in 2013, concluded that the comparative effectiveness of BDS versus DES was not consistent.

A report by Australia's Health Policy Advisory Committee on Technology from the same year, reported that there were no clinical benefits related to the use of BDS when compared with DES.

BDS versus MS

Two studies directly comparing BDS and MS were found. The main one (1,157 patients), a randomized, single blind study evaluated patients with AMI and compared major cardiac events such as mortality due to cardiac cause not finding significant differences in these events separately, with a tendency to a lower rate of occurrence of the events when assessed in combination with other endpoints.

BRS:

One 2014 HTA from the British National Institute for Care and Health Excellence stated that there is not enough evidence to recommend the routine use of BRS, given the uncertainty of its safety and long-term efficacy.

Coverage policies

The two United States coverage policies consulted consider that BDS and BRS are at experimental stage.

Conclusions

At present, there is poor direct comparative evidence between BDS and MS not showing clinically relevant differences in major cardiac events, for the treatment of CAD. There is evidence of high methodological quality not showing clinically significant differences between BDS and permanent polymer-coated DES in patients with indication for DES, in difficult outcomes such as the incidence of AMI and mortality, at short term, being the results inconsistent in terms of risk of stent thrombosis.

On the other hand, there is not evidence favoring BRS versus BDS and MS.

The identified coverage policies consider that BDS and BRS are still at experimental stage. However, both of them have potential advantages that are being studied in several ongoing RCTs.

RESUMO**Stents biodegradáveis e stents com estrutura bioabsorvível para doença coronária****Introdução**

Denomina-se doença arterial coronária (DAC) ao estreitamento da luz vascular devido ao depósito de placas ateroscleróticas. Na Argentina, em 2010, 30,5% das mortes foram por causas cardiovasculares, sendo as isquêmicas as mais importantes. Ante a falha do tratamento médico as opções são o bypass coronário ou a angioplastia transluminal percutânea, usualmente com a inserção de stents.

Os primeiros stents desenvolvidos foram os metálicos (SM). Posteriormente, apareceram os stents liberadores de drogas (SLD), recobertos de polímero duradouro impregnado em drogas anti-proliferativas, o que se associou com uma redução da reestenose arterial em alguns grupos de pacientes. Recentemente apareceram os stents co, polímero biodegradável (SBD, em inglês: *Biodegradable polymer stents*) e os stents com estrutura bioabsorvível (SBA, em inglês: *Bioresorbable stents, bioresorbable scaffold stents*) com a vantagem potencial de apresentar menor trombose intra-stent e menor necessidade de duplo anti agregante.

Tecnologia

Los SBD incorporam a plataforma de metal um polímero biodegradável impregnado com drogas anti-proliferativas. Este polímero se degrada lentamente, minimizando o risco associado com a permanência prolongada do polímero na parede arterial, ainda que a plataforma de metal permaneça no vaso. No caso dos SBA, a plataforma é substituída por uma que se absorve ao longo do tempo.

Objetivo

Avaliar a evidencia disponível sobre a eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso de SBD e SBA em pacientes com doença arterial coronária.

Métodos

Realizou-se uma busca nas principais bases de dados bibliográficos (incluindo Medline, Cochrane e CRD), em buscadores genéricos de Internet, agências de avaliação de tecnologias sanitárias e financiadores de saúde. Priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECAs), avaliações de tecnologias em saúde (ATS) e econômicas, guias de práticas clínica (GPC) e políticas de cobertura de outros sistemas de saúde quando estavam disponíveis.

Resultados

Reportam-se os principais resultados.

SBD versus SLD com polímero duradouro

Incluíram-se duas meta-análises, um ECA posterior, e duas ATS.

Uma meta-análise de 2014 incluiu 20 ECAs (20.021 pacientes), com um rango de seguimento entre quatro meses e cinco anos (a maioria com 12 meses ou menos). No se encontraram diferenças clinicamente significativas entre ambos os grupos em quanto a mortalidade, incidência

de infarto de miocárdio (IAM), revascularização da lesão do vaso tratado nem incidência de trombose intra-stent.

Outra meta-análise publicada no mesmo ano, que incluiu 20 ensaios clínicos (20.005 pacientes), vários dos quais foram incluídos na meta-análise previamente descrita, não encontrou diferenças significativas na mortalidade por causa cardíaca, IAM, revascularização da lesão e do vaso tratado. A média de seguimento foi de um ano. Os SBD apresentaram uma redução de aproximadamente 50% da taxa de trombose intra-stent (0,2% de trombose no caso dos SBD e 0,5% com SLD).

Ambas as meta-análises incluíram estudos com stents de diferentes metais e com liberação de diversas drogas.

Um ECA não incluído nestas RS, publicado em 2014 (1.123 pacientes), comparou o SBD liberador de sirolimus com ou SLD liberador de everolimus, e avaliou como desfecho o êxito da revascularização da lesão em nove meses de seguimento e uma medida composta por morte de causa cardíaca, IAM e necessidade de nova revascularização da lesão. Não se encontraram diferenças entre ambos os grupos para tais objetivos assim como tampouco na frequência de trombose intra-stent.

Um informe da Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde, publicado em 2013, concluiu que a efetividade comparativa dos SBD com os SLD, era inconsistente.

Um informe do Comitê Assessor de Políticas de Saúde em Tecnologia da Austrália, do mesmo ano, informou que no existiam benefícios clínicos relacionados ao uso de SBD comparado com os SLD.

SBD versus SM

Identificaram-se dois estudos que compararam em forma direta SBD e SM. O principal aleatorizado (1.157 pacientes), simples cego, avaliou pacientes com IAM e compararam eventos cardíacos maiores como mortalidade por causa cardíaca, não encontrando diferenças significativas em tais eventos em forma separada, existindo uma tendência à diminuição na aparição dos mesmos ao avaliar-se em forma combinada com outros pontos finais.

SBA:

Uma ATS do Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (Inglaterra) de 2014 afirmou que não há evidência suficiente para recomendar o uso rotineiro de SBA, dada à incerteza na segurança e eficácia em longo prazo.

Políticas de Cobertura

As duas políticas de coberturas relevadas, dos Estados Unidos, consideram os SBD e SBA em etapa experimental.

Conclusões

Existe atualmente escassa evidência comparativa direta entre SBD y SM que não mostra diferenças clinicamente relevantes em eventos cardíacos maiores, para o tratamento da DAC. Existe evidencia de alta qualidade metodológica que não mostrou diferenças clinicamente

significativas entre os SBD e SLD com polímero permanente nos pacientes que têm indicação de SLD, em desfechos duros como incidência de IAM e mortalidade em curto prazo; sendo inconsistentes os resultados referentes ao risco de trombose do stent.

Por outro lado, não existe evidência para os SBA comparados aos SBD e SM.

As políticas de cobertura identificadas consideram aos SBD e SBA ainda em etapa experimental.

Porém, ambos têm vantagens potenciais que são estudadas em vários ECAs em curso.

1. CONTEXTO CLÍNICO

Se estima que para el 2020, las enfermedades crónicas no transmisibles explicarán el 75% de todas las muertes, en especial en países en vías de desarrollo.¹

La enfermedad arterial coronaria (EAC) se debe al estrechamiento arterial causado por el depósito de placas ateroscleróticas, las cuales pueden complicarse con la formación de trombos. Sus manifestaciones clínicas incluyen la angina (dolor de pecho) estable, la angina inestable y el infarto de miocardio (IAM).^{2, 3} Su prevalencia es mayor en hombres que en mujeres en todas las edades y representa la mayor causa de mortalidad y discapacidad en el mundo, siendo responsable de aproximadamente un tercio de todas las muertes en los individuos mayores de 35 años.^{1, 4} En la Argentina en 2010, el 30,5% de las muertes se debieron a causas cardiovasculares.⁵

Dentro de los factores de riesgo más relevantes se incluyen el tabaquismo, la dislipemia, obesidad y diabetes, los cuales pueden prevenirse y tratarse medicamente. También las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden tratarse medicamente, por ejemplo con beta bloqueantes, nitratos, bloqueantes de los canales de calcio, agentes anti plaquetarios y estatinas.^{1, 2}

Ante el fracaso del tratamiento médico o si el mismo se considera inapropiado, las opciones actuales consisten en el bypass coronario o la angioplastia transluminal percutánea, usualmente con la colocación de un stent metálico (SM) o un stent liberador de drogas (SLD), con el objetivo de mantener la permeabilidad vascular luego de la dilatación con balón realizada en la angioplastia.²

Los stents coronarios se desarrollaron inicialmente para superar las limitaciones inherentes a la angioplastia con balón, como la retracción elástica y la oclusión del vaso en la fase aguda, así como la re estenosis en la fase tardía. En la década de los noventa, esta tecnología pasó a ser ampliamente aceptada como estrategia terapéutica, después del ensayo Belgian Netherlands Stent, que demostró la superioridad de los SM respecto a la angioplastia con balón.⁶

Aunque los stents mejoraron los resultados angiográficos y la evolución clínica, la hiperplasia neointimal y la re estenosis continuaron siendo limitaciones importantes de esta tecnología. Para reducir la hiperplasia de la neointima y, por lo tanto, la necesidad de nuevas revascularizaciones, se desarrollaron los SLD, los cuales liberan drogas como everolimus, biolimus, sirolimus u otros. En los primeros ensayos clínicos, con fines de registro de los SLD de primera generación, se obtuvieron resultados excelentes en cuanto a la reducción de la re estenosis en el stent, y velozmente estos sustituyeron a los SM. Posteriormente, se plantearon motivos de preocupación respecto a la seguridad de los SLD de primera generación, con polímeros permanentes, ya que se encontraron asociados a un retraso de la endotelización,

disfunción endotelial y reacciones de hipersensibilidad local, que dieron lugar a un aumento del riesgo de trombosis del stent y a la necesidad de prolongar el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble.^{2-4, 6}

Los SLD de nueva generación, con puntales de fijación más delgados y polímeros más biocompatibles, han mejorado considerablemente su perfil de seguridad. Sin embargo, sigue preocupando la presencia de polímeros persistentes, puesto que la evidencia obtenida en estudios en animales y humanos sigue apuntando a que los mismos pueden causar inflamación continua de la pared arterial y retraso en la cicatrización vascular, procesos que posteriormente pueden participar en el desencadenamiento de la trombosis y reestenosis tardía.

Una extensión de este concepto ha llevado al desarrollo de nuevos SLD, como aquellos que carecen completamente de polímero o que usan nuevos tipos de recubrimiento, así como, los SLD con polímeros biodegradables (SBD, en inglés: *Biodegradable polymer stents*) y los stents con plataforma reabsorbible (SBA, en inglés: *Bioresorbable stents, bioresorbable scaffold stents*).⁶

Las ventajas postuladas de los SBD y SBA son las de disminuir el proceso inflamatorio generado por los SLD con polímero duradero, con la disminución subsiguiente del riesgo de trombosis tardía del stent.^{2-4, 6}

2. LA TECNOLOGÍA

Los SBD consisten en stents metálicos cubiertos por un polímero bio-compatibles que lentamente se degrada, lo cual minimiza el riesgo asociado a la presencia crónica de polímeros duraderos en el vaso. Aportan la combinación de una liberación controlada del fármaco junto con una biodegradación del polímero, que se convierte en monómeros inertes. Una vez completada la biodegradación, solamente persiste un SM, con lo que se reduce el riesgo a largo plazo asociado a la presencia de un polímero permanente.^{4, 6} Dentro de las principales marcas se encuentran: Bio Matrix Flex®, NOBORI®, Axxess® y SYNERGY®.⁶

Además, se han desarrollado los SBA, que poseen armazones metálicos (por ejemplo de magnesio) o poliméricos, bioabsorbibles, que inicialmente salvaguardan la permeabilidad del vaso tratado y luego desaparecen.^{4, 6} Dentro de las principales marcas se encuentra el Absorb BVS 1,1®.⁶

3. OBJETIVO

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

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Bioresorbable*[tiab] OR Resorbable*[tiab] OR Biodegradable*[tiab]) AND (Stents[Mesh] OR Stent*[tiab] OR Scaffold*[tiab])

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

5. RESULTADOS

Se exponen a continuación los resultados identificados para los distintos tipos de stents:

5.1 SBD versus SLD (con polímero permanente) liberadores de drogas

Se incluyeron dos meta-análisis, un ECA, un estudio observacional posterior, y dos ETS.

Kwong y colaboradores publicaron en 2014 un meta-análisis sobre la eficacia y seguridad de los SBD versus los SLD con polímero duradero. Se incluyeron 20 ECAs de buena calidad metodológica (20.021 pacientes). En 11.045 sujetos se colocó SBD y en 8.976 SLD con polímero duradero. La mayoría de los estudios utilizaron como criterio de inclusión el angiográfico, el cual consistía en presencia de lesiones de novo mayor o igual a 50% de estenosis, lesiones con longitud menor a 30 mm y un diámetro de referencia del vaso entre 2, 25 y 4,0 mm. La mayoría de los sujetos eran hombres, con angina de pecho estable/ inestable y con un promedio de edad entre 56 y 70 años. En ambas ramas se incluyeron diferentes drogas anti- proliferativas y diferentes metales como plataforma o estructura de los stents. Los desenlaces angiográficos fueron medidos a los seis y nueve meses, mientras que el seguimiento clínico varió entre cuatro meses y cinco años, siendo en la mayoría de los casos de 12 meses o menos. No se encontraron diferencias significativas entre SBD y SLD con polímero duradero en la mortalidad global (3,3 versus 4%; OR: 0,9. IC 95%: 0, 8 A 1,1; $p= 0, 4$), mortalidad por causa cardiovascular (2 vs 2,4%. OR: 0, 97. IC 95%: 0, 8 to 1, 2; $p= 0,7$), ni IAM (3,2% versus 3, 2%. OR: 1, 07. IC 95%: 0, 9 a 1.3; $p= 0.4$). Tampoco se encontraron diferencias

significativas en la necesidad de revascularización de la lesión tratada (5,5 versus 6,5%. OR: 0,9. IC 95%: 0,7 a 1,1; $p=0,2$), ni del vaso tratado (6,1 versus 6,5%. OR: 1,1. IC 95%: 0,9 a 1,3; $p=0,7$), así como tampoco en la aparición de trombosis del stent (1,7 versus 2,1%. OR: 0,9. IC 95%: 0,7 a 1,1; $p=0,4$).

Con respecto a la evaluación por angiografía, los SBD mostraron una significativa reducción en la pérdida tardía del lumen, tanto en el stent (diferencia de medias: $-0,05$; IC 95%: $-0,09$ a $-0,02$; $p < 0,01$), como en el segmento ($-0,04$; IC 95%: $-0,06$ a $-0,01$; $p < 0,01$), al compararlo con SLD con polímero duradero; aunque debe tenerse en cuenta que existió una importante heterogeneidad en los estudios que evaluaron la pérdida tardía de la luz intra-stent.⁷

Por otro lado, Lupi y colaboradores publicaron en el mismo año, otro meta-análisis que incluyó 20 estudios clínicos (20.005 pacientes), varios de los cuales fueron incluidos en el meta-análisis previamente descrito, la mayoría aleatorizados, con una media de seguimiento de un año, que comparó diferentes tipos de SBD con diferentes tipos de SLD con polímero duradero en pacientes con EAC. Se reportaron como desenlaces duros la mortalidad global y por causa cardíaca, IAM, trombosis tardía del stent, revascularización de la lesión y del vaso tratados. Tanto para mortalidad global, como para mortalidad de causa cardíaca, IAM, trombosis aguda/subaguda del stent y trombosis tardía del mismo, se encontró un bajo nivel de heterogeneidad entre los estudios analizados. Como resultados, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar mortalidad global (OR: 0,94; IC 95%: 0,80 a 1,11), mortalidad por causa cardíaca (OR: 0,90; IC 95%: 0,71 a 1,14), IAM (OR: 1,08; IC 95%: 0,92 a 1,28), ni trombosis aguda/subaguda del stent (OR: 1,23; IC 95%: 0,80 a 1,90). Sin embargo, la posibilidad de tener como complicación trombosis tardía del stent disminuyó a prácticamente la mitad con el uso de SBD (0,2% versus 0,5%. OR 0,51; IC 95%: 0,30 a 0,86).

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar otros desenlaces como revascularización de la lesión tratada: OR 0,82; IC 95%: 0,65 a 1,04 y revascularización del vaso tratado: OR 1,03; IC 95% 0,92 a 1,17.

Se analizaron desenlaces angiográficos, evidenciándose una importante heterogeneidad entre los estudios. Se encontró una significativa reducción en la pérdida tardía del lumen en el stent en los pacientes en los que se colocó un SBD, comparados con SLD con polímero duradero (diferencia de medias: $-0,45$ mm; IC 95%: $-0,66$ a $-0,24$ mm) y una significativa reducción del lumen en el segmento (diferencia de medias: $-0,15$ mm; IC 95%: $-0,24$ a $-0,06$ mm).⁸

Saito y colaboradores publicaron en 2014 un ECA prospectivo, multicéntrico, simple ciego, de no inferioridad, que comparó el SBD liberador de sirolimus con el SLD con polímero permanente, liberador de everolimus. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con enfermedad cardíaca isquémica, debido a lesiones estenóticas de las arterias coronarias.

Todos los pacientes fueron controlados por uno, cuatro, nueve meses y anualmente durante cinco años. Se consideró como desenlace primario al éxito de revascularización de la lesión en nueve meses de seguimiento y un índice compuesto por muerte de causa cardíaca, IAM y necesidad de revascularización de lesión.

Se incluyeron 1.119 pacientes en el análisis por intención de tratar y 1.101 en el análisis por protocolo. Las características basales de ambas ramas fueron similares, exceptuando una mayor frecuencia de hipertensión arterial con requerimiento de tratamiento en el grupo de SBD.

No se encontraron diferencias significativas entre ambas ramas en cuanto al éxito de revascularización, el cual fue alcanzado en el 95,6% con SBD y 95,1% con SLD con polímero permanente; así como tampoco en el índice compuesto de mortalidad cardíaca e IAM (2,9% y 3,8%). En lo que respecta a la necesidad de nueva revascularización del vaso tratado fue similar en ambos grupos: 4,5% con SBD y 4,2% con SLD con polímero permanente, al igual que la tasa de trombosis del stent (0,9% en las dos ramas).⁹

Abizaid y colaboradores, publicaron en 2014, un estudio prospectivo, con una única rama que enroló 800 pacientes de 100 centros diferentes, en quienes se colocó un SBD liberador de drogas. Al año de seguimiento de los primeros 512 pacientes enrolados en el estudio, se observó un 4,3% de eventos cardíacos mayores y 4,9% de reestenosis. La tasa acumulada de trombosis fue de 0,8% por año.¹⁰

Un informe de la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud, publicado en 2013, que incorporó una revisión de la efectividad clínica y una GPC, concluyó que la efectividad comparativa de los SBD con los SLD con polímeros permanentes, era inconsistente y dependía del tipo de stent y de la droga liberada.³

Un informe del Comité Asesor de Políticas de Salud en Tecnología de Australia del mismo año encontró que la evidencia disponible no demostró beneficios clínicos relacionados al uso de SBD en comparación con los SLD con polímero permanente.⁴

5.2 SBD versus SM

Un meta-análisis en red publicado en 2014, que comparó SBD versus SM versus SLD con polímero duradero (113 estudios, 90584 pacientes), tuvo como objetivo primario evaluar el desarrollo de trombosis intra-stent al año de seguimiento.

En lo que respecta a la comparación entre SBD y SM, se realizaron comparaciones directas e indirectas. En la comparación directa se evaluaron dos estudios: uno incluyó pacientes con angina estable o inestable (80 en la rama de SBD y 40 en la de SM) y tuvo como objetivo analizar la pérdida tardía de la luz intra stent a los seis meses de seguimiento; el otro (aleatorizado, controlado, simple ciego), incorporó pacientes con IAM (575 en el grupo de SBD

y 582 en el de SM) y su objetivo fue evaluar la aparición de eventos cardíacos mayores, como mortalidad por causa cardíaca, al año de seguimiento. No se encontraron diferencias significativas en dichos eventos en forma separada, existiendo una tendencia a la disminución en la aparición de los mismos al evaluarse en forma combinada con otros puntos finales blandos.

La evaluación de la efectividad y seguridad comparativa entre SLD y SM se puede encontrar en el informe de ETS Nro 239 del iecs.¹¹

5.3 SBA

Se incluyó una ETS.

Una ETS del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) de 2014,² informó que la evidencia existente respecto a esta tecnología está basada en series de casos, las cuales evaluaron como desenlace el desarrollo de eventos adversos cardíacos mayores, la colocación exitosa del stent, menor necesidad de anti agregación doble, tasa de trombosis del stent y necesidad de revascularización arterial a intervalos mayores de 12 años. La serie más numerosa incluyó 253 pacientes, 150 tratados con SBA liberadores de drogas y 103 con SLD, reportándose una tasa de eventos adversos cardíacos mayores a los 30 días y a los seis meses similar en ambos grupos.

Con respecto a las complicaciones, serían similares a las desarrolladas tras otras angioplastias percutáneas: disección, perforación de arterias coronarias, IAM, trombosis tardía y reestenosis.

5.4 Políticas de cobertura

La única política de cobertura relevada que evalúa a los SBD, de Estados Unidos, los considera en etapa experimental.¹²

Por otro lado, la ETS del NICE incluye una política de cobertura de los SBA, y considera a los mismos en etapa experimental.²

5.5 Costos

En Argentina, el costo de los SBD es de AR\$23.000 (Pesos Argentinos, Julio 2014), equivalente a aproximadamente U\$S2.840 (dólares estadounidenses, Julio 2014); mientras que el costo de los SBA es de AR\$21.060 (Pesos Argentinos, Julio 2014), equivalente a U\$S2.600 (dólares estadounidenses, Julio de 2014).

6. CONCLUSIONES

Existe al momento escasa evidencia comparativa directa entre SBD y SM que no muestra diferencias clínicamente relevantes en eventos cardíacos mayores, para el tratamiento de la EAC. Existe evidencia de alta calidad metodológica que no mostró diferencias clínicamente significativas entre los SBD y SLD con polímero permanente en los pacientes que tienen indicación de SLD, en desenlaces duros como incidencia de IAM y mortalidad, en el corto plazo; siendo inconsistentes los resultados respecto al riesgo de trombosis del stent.

Por otro lado, no existe evidencia para los SBA en comparación con los SBD y SM.

Las políticas de cobertura identificadas consideran a los SBD y SBA aún en etapa experimental. Sin embargo, ambos tienen ventajas potenciales que son estudiadas en varios ECAs en curso.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ferrante D C, Linetzky B, Konfino J, et al. Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina: encuesta nacional de factores de riesgo, Consenso de Prevención Cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Normatizaciones y Consensos. 2012. 80 (2): 2-10.
- 2- Bioresorbable stent implantation for treating coronary artery disease. NICE interventional procedure guidance. May 2014. 492: 1-8.
- 3- Bioabsorbable Stents for Adults with Coronary Artery Disease: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Rapid Response Report. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. December 2013.
- 4- Biodegradable stents. Technology Brief. Health Policy Advisory Committee on Technology. Australia. February 2013.
- 5- Ministerio de Salud de Argentina. Estadísticas vitales. Información básica – Año 2010. Serie 5, Nro. 54. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Buenos Aires. República Argentina. 2011.
- 6- Muramatsu T, Onuma Y, Zhang Y, et al. Avances en el tratamiento mediante intervención coronaria percutánea: el stent del futuro. Rev Esp Cardiol. 2013. 66 (6): 483- 96.
- 7- Kwong J, Yu C- M. Clinical Outcomes of Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stents for Percutaneous Coronary Intervention: An Updated Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin. Cardiol. (in press). Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI:10.1002/clc.22285 © 2014.
- 8- Lupi A, Secco G, Rognoni A, et al. Meta-Analysis of Bioabsorbable Versus Durable Polymer Drug-Eluting Stents in 20,005 Patients with Coronary Artery Disease: An Update. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2014. 83:193–206.
- 9- Saito S, Valdes-Chavarri M, Richardt G, et al. A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. European Heart Journal Advance Access published May 19, 2014.
- 10- Abizaid A, Ribamar Costa J, Bartorelli A L, et al. The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled. Euro Intervention. 2014; 9-online publish-ahead-of-print April 2014.
- 11- Kang S, Park K, Kang D, et al. Biodegradable-polymer drug-eluting stents vs. bare metal stents vs. durable-polymerdrug-eluting stents: a systematic review and Bayesian approach networkmeta-analysis. European Heart Journal. 2014. 35: 1147–58.
- 12- Drug-Eluting Coronary Stents. Humana. Policy Number: CLPD-0411-007. Review Date: 12/05/2013.